QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA

BRASIL - 1987

editor JOÃO V. COMASSETO
Universidade de São Paulo

patrocínio MERCK

2º ENCONTRO BRASILEIRO DE SÍNTESE ORGÂNICA

Comissão Organizadora

Clarisse M.S. Piatnicki (Porto Alegre)
Valter Stefani (Porto Alegre)
Helena M.C. Ferraz (São Paulo)
João V. Comasseto (São Paulo)
José T.B. Ferreira (São Carlos)

Apoio

Instituto de Química - UFRGS
Instituto de Química - USP
Sociedade Brasileira de Química (SBQ)
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS)
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)
Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA

BRASIL - 1987

editor JOÃO V. COMASSETO
Universidade de São Paulo

Volume Comemorativo do
2º Encontro Brasileiro de
Síntese Orgânica
Porto Alegre, 3-6 de
Novembro de 1987

patrocínio MERCK

Capa:
Marcelo C. Ferraz

Composição:
Artetexto

Impressão:
Copy Service

Índice

Introdução 5

Novos métodos sintéticos utilizando enxofre. Sínteses totais do sativeno, copacanfeno, jasmonóides, etc.
P. Bakuzis 7

Síntese de novos prostanóides [1]
E.J. Barreiro 16

Caminhos sintéticos para sesquiterpenos
T.J. Brocksom, A.G. Corrêa, E.T.C. Pesquero, F.C. Silva, F.T. Lopes, M.C. Caño de Andrade, M.A. Ceschi, N.A. Varanda, R.B. dos Santos, S.A. Vendrasco e U. Brocksom ... 24

Métodos sintéticos baseados em reagentes orgânicos de selênio e telúrio
A.L. Braga, C.A. Brandt, V. Catani, J.V. Comasseto, M.J. Dabdoub, V.B. Dabdoub, E.S. Lang, C.C. Silveira, H.A. Stefani e E. Takeuti 32

Síntese de produtos naturais
M. Gomes Constantino 39

Safrol e eugenol como matéria-prima na síntese de substâncias biologicamente ativas
P.R. Ribeiro Costa 42

Métodos bio-racionais no controle de insetos [1]
J. Tércio B. Ferreira 51

A reação de sulfometilação de aminas alifáticas, aromáticas e fenóis monossubstituídos
R.A.M.C. De Groote, M.G. Neumann, A.A.S. Curvelo, J.R. Lechat, E. Frollini 59

Utilização de anéis pequenos na síntese de heterociclos nitrogenados
A.J. Kascheres 65

Síntese orgânica: nacional, internacional, qualquer ou nenhuma? Um depoimento.
J.R. Mahajan 71

Uso de terpenos abundantes na síntese de produtos naturais
A.J. Marsaioli 75

Divertimentos em síntese orgânica. Uma contribuição pessoal.
H.J. Monteiro 78

Reagentes de selênio, telúrio e tálio em ciclofuncionalizações. Síntese de α-metileno-γ-lactonas.
N. Petragnani, H.M.C. Ferraz e C.A. Brandt 81

Controle estereoquímico em sistemas acíclicos
R.A. Pilli 87

Contribuição ao estudo da reatividade química de di e triterpenos
A.C. Pinto, N.M. Ribeiro e R. de A. Epifanio 90

Funcionalização remota intramolecular de íons arilnitrênios gerados a partir de arilazidas
J. Augusto R. Rodrigues 95

Aminohidroxiquinonas policíclicas: contribuições à síntese, estudos estruturais, reatividade e comportamento em reações de cicloadição.
V. Stefani 99

Síntese de quinonas 2,3-dissubstituídas
B. Wladislaw e L. Marzorati 103

Introdução

Neste volume são resumidos os esforços dos principais grupos de químicos orgânicos sintéticos brasileiros com vistas à implantação em nosso país de uma química orgânica "moderna". Modema no sentido de permitir ao setor produtivo o atendimento às necessidades da população, tirando nosso país da situação de exportador de matérias-primas e colocando-o entre os que transformam essas matérias-primas em bens de consumo que tornam a vida humana mais digna. O único caminho para isso é o domínio da química de ponta, o que só pode ser conseguido pela formação urgente de grandes contingentes de recursos humanos altamente qualificados na área da química, em especial da química orgânica sintética. A comunidade dos químicos orgânicos sintéticos, extremamente reduzida e contando (como comunidade) menos de 10 anos, tem lutado contra a falta de um plano oficial concreto para seu desenvolvimento. A química orgânica sintética não pode esperar! Dela depende a produção no país de bens de consumo indispensáveis ao bem estar da população. Se não andarmos rápido, nossa sociedade não chegará ao "século vindouro" como sociedade científica, econômica e politicamente independente. Continuará exportando matérias-primas (inclusive de origem extrativa vegetal) e importando bens de consumo elaborados com essas mesmas matérias-primas, ao elevado preço do subdesenvolvimento. Seria lamentável fazer parte da parcela da sociedade conivente com tal prática. No entanto, apesar de todas as dificuldades encontradas, nossa comunidade tem conseguido progressos consideráveis na implantação e consolidação de linhas de pesquisa de ponta no Brasil, conforme podemos constatar nos artigos que se seguem. Muitos dos trabalhos aqui relacionados mostram que nossa comunidade científica não copia as linhas de pesquisa do primeiro mundo: é copiada por pesquisadores do primeiro mundo.

Esperamos que, com a recente elaboração de planos oficiais para o desenvolvimento da química fina, e o envolvimento do setor produtivo nesses planos, a química orgânica sintética no Brasil venha a experimentar um desenvolvimento considerável. Acredito que grande parte de nossa comunidade está consciente de que, como cientistas, estamos diretamente envolvidos na geração de bens de consumo e que temos o dever de contribuir com a nossa parte, que é a formação de recursos humanos altamente qualificados, para o desenvolvimento do setor produtivo. Isso sabemos fazer, temos feito, e continuaremos a fazer. Esperamos do governo e do setor produtivo a devida compreensão do fato de que somos cientistas, e como tais não criamos sob pressão. A liberdade acadêmica deve ser resguardada a todo o custo (e disso não abrimos mão); os temas das pesquisas em nossos laboratórios continuarão a ser livres, o que não impede nossa interação e colaboração na forma de consultoria com laboratórios de pesquisa da indústria química brasileira. Pelo que tenho discutido com colegas, posso afirmar que a visão da maioria de nossa comunidade é ampla e não eivada de preconceitos; todas as linhas de pesquisa são válidas, desde que levem à formação integral do pesquisador. Pontos de vista diferentes, decorrentes de diferentes origens e formações humanísticas existem, mas isso é normal e salutar dentro de uma comunidade científica. O importante é a existência de tolerância e espírito de colaboração, o que é atestado pela realização deste trabalho: nenhum químico orgânico sintético de destaque no cenário científico brasileiro se negou a colaborar com esta nossa iniciativa. Tenho certeza de que vários outros pesquisadores na área poderiam ter colaborado para enriquecer este volume. Infelizmente, a falta de comunicação entre os membros da comunidade dificultou nosso trabalho. Espero que a realização periódica de encontros científicos desta natureza eliminem essa limitação e dentro de algum tempo possamos publicar um volume que nos forneça a visão total da química orgânica sintética em nosso país.

Quero expressar meus agradecimentos a todos os que colaboraram para o sucesso deste trabalho, em especial à **Quimitra** *pelo apoio financeiro.*

São Paulo, julho de 1987

J.V. Comasseto

N. do E. – Este volume consta de 17 artigos encomendados pelo editor e de uma contribuição voluntária (página 59). Como este trabalho pretende ser um documento, procuramos respeitar ao máximo as características pessoais de cada autor, não submetendo os manuscritos a revisão de espécie alguma.

NOVOS MÉTODOS SINTÉTICOS UTILIZANDO ENXOFRE. SÍNTESES TOTAIS DO SATIVENO, COPACANFENO, JASMONÓIDES, ETC.

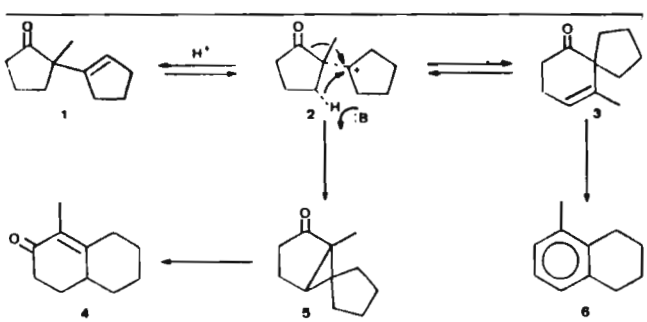
Peter Bakuzis

Departamento de Química – Universidade de Brasília
70.910 Brasília - DF

Ao chegar em Brasília não tive noções claras a respeito do que eu queria ou poderia realizar no Departamento de Química da Universidade de Brasília. Deparei-me com condições institucionais (dedicação e política docente, discente e administrativa, acervo bibliográfico, reagentes, apoio técnico – in house, etc.), muito aquém daquelas que estimulam e viabilizam a alta produtividade dos cursos de pós-graduação e pós-doutoramento nos países desenvolvidos. Somente mais tarde conheci a realidade brasileira suficiente para concluir que naquela época, e infelizmente ainda hoje, a UnB é uma das poucas instituições aonde é possível realizar trabalhos em química orgânica sintética.

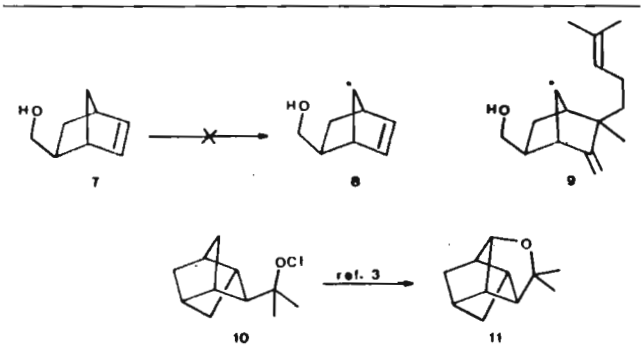
O primeiro projeto que iniciamos, com a colaboração de um grupo de professores, jovens e até idealistas para os tempos foi um estudo fotoquímico visando à preparação dos dois anéis das guanidinas. Este trabalho foi escolhido devido à disponibilidade de materiais de partida no nosso almoxarifado, que já era na época (e continua ainda a ser hoje) o melhor do Brasil. Assim, usando ciclopentanona e sulfato de dimetila (o iodometano precisava ser sintetizado!) o composto **1** foi preparado e submetido à ação de luz num aparelho "Merry-go-Round". Embora a reação de fotoaclopamento desejada ocorresse com bons rendimentos nestas condições, a UnB não possuía um fotorreator para torná-la viável na escala necessária para iniciar um projeto sintético de múltiplas etapas. Apelamos então para o CNPq, que aprovou o nosso projeto, mas num prazo demasiadamente longo; assim, quando os fotorreatores foram finalmente importados, a literatura já descrevia um trabalho com objetivos idênticos [1].

Enquanto esperávamos a aprovação do projeto, examinamos a reatividade do composto **1** perante ácidos, principalmente o $Et_2O.BF_3$ em benzeno sob refluxo. Com tempos prolongados, a enona **4** e o tetraidronaftaleno **6** foram formados em quantidades quase idênticas e com excelentes rendimentos. Parando a reação antes do seu término, isolamos o intermediário **3**, cuja estrutura foi comprovada química e espectralmente. A reversibilidade da reação (Esquema 1) foi comprovada pelos meios usuais e os intermediários **2** e **5** foram propostos, mesmo não sendo possível isolar o composto espiro **5** [2].



Esquema 1

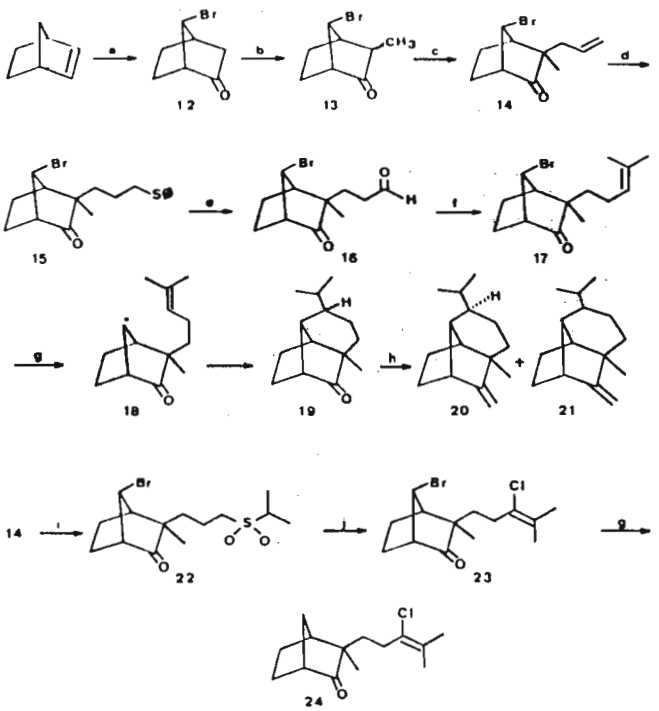
Paralelamente ao trabalho discutido acima, foi iniciado um outro projeto que empolgou o nosso laboratório durante vários anos e cujos resultados foram diretamente responsáveis pela definição das linhas de pesquisa que estamos seguindo até hoje. Ainda mais do que o anterior, este projeto nasceu porque a nossa experiência na pós-graduação e pós-doutorado foi acoplado com a carência de reagentes sofisticados no almoxarifado da UnB. A disponibilidade fortuita de 500 ml de 5-norbornen-2-metanol (**7**), um reagente barato possuindo três centros quirais, despertou o nosso interesse, uma vez que a reação de Barton poderia dar origem ao radical **8**. Uma reação similar, realizada num composto mais complexo e preparado a partir de **7**, produziria o radical **9**, um intermediário que deveria sofrer ciclização e levar, após mais algumas etapas triviais, aos produtos naturais sativeno (**20**) e copacanfeno (**21**). No entanto, ao contrário da analogia mais similar que conhecemos (a transformação de **10** em **11**) [3] a reação de Barton não funcionalizou o carbono-7 do nosso modelo (Esquema 2).



Esquema 2

A nossa fascinação com as estruturas de sativeno (**20**) e copacanfeno (**21**) não foi reduzida por este resultado negativo. A presença dos cinco centros assimétricos serviu como um desafio para o desenvolvimento de novos métodos sintéticos usando reagentes e condições disponíveis na UnB. Portanto, decidimos sintetizar a bromocetona **17**, cuja reação com $HSnBu_3$ resultaria inequivocamente no radical **18** desejado. A síntese do substrato chave começou com o composto barato, norbornileno, facilmente transformado [4] em **12**. A introdução do grupo metílico ocorreu sem problemas, mas com baixa estereosseletividade (exo:endo igual a 3:2 – equi-

libração após alquilação ?). A posterior introdução da cadeia de cinco carbonos usando os reagentes $XCH_2CH_2CH{=}C(Me)_2$ falhou, apesar do procedimento descrito na literatura [5], para a alquilação do desbromo análogo do composto **13**. Iguamente, fomos frustrados nas tentativas de realizar alquilações com vários síntons de três carbonos (alquil iodetos, acroleína, metil acrilato, etc.), somente conseguindo resultados aceitáveis quando o enolato de magnésio da cetona **13** foi alquilado com brometo de alila na presença de hexametil fosforamida. Ainda assim, a reação não foi nem regio nem estereoespecífica, ocorrendo a formação de compostos alquilados no carbono (4:1, exo:endo) e no oxigênio (5:3 carbono:oxigênio). Felizmente, o segundo foi transformado *in situ*, via rearranjo de Claisen, no produto desejado, o composto **14** sendo produzido com seletividade exo:endo igual a 3:1 (Esquema 3).



Esquema 3 – a) NBS, H_2SO_4; Jones; b) LDA, DME; MeI; c) BuMgBr, Et_2O, HMPA; $BrCH_2CH{=}CH_2$; 60°C→130-150°C; d) PhSH, AIBN; e) NCS; f) $Ph_3P{=}C(Me)_2$, Et_2O, -65°; g) $HSnBu_3$, $PhCO_3t$-Bu, hv; h) MeLi, Et_2O, Δ 2 dias; $SOCl_2$, Py; $HSCH(Me)_2$, AIBN; $ArCO_3H$; j) KOH, CCl_4, t-BuOH, Δ.

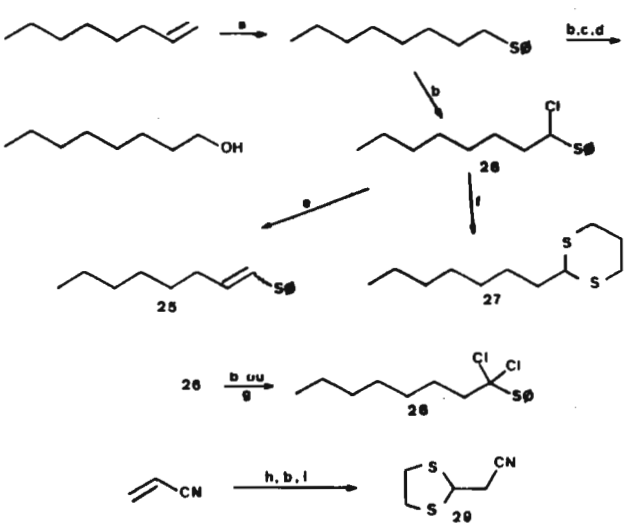
A hidroboração-oxidação transformou o composto **14** no aldeído **16**, mas com um rendimento baixo (35%). A reação de Wittig com este aldeído, usando condições populares na época, resultou no isolamento do composto **13**, procedente de uma reação de retro-Michael. Trocando solventes e baixando a temperatura, a ilida $Ph_3P{=}C(Me)_2$ reagiu quimosseletivamente, o composto chave (**17**) sendo produzido com 64% de rendimento. A ciclização via radical livre **18** foi feita numa reação fotocatalisada, o aparelho de "Merry-Go-Round" servindo muito bem para realizar reações com as quantidades de materiais disponíveis no fim de uma seqüência sintética. Apesar da estereosseletividade da ciclização ter sido modesta (3:2), o rendimento químico foi razoável, produzindo precursores que, após uma separação cromatográfica, foram independentemente transformados nos produtos naturais sativeno (**20**) e copacanfeno (**21**) [6].

A ciclização **17** → **19** foi bem sucedida, e foi provavelmente o primeiro exemplo da aplicação sintética deste tipo de reação que agora, nos anos oitenta, está ganhando bastante atenção [7]. O baixo rendimento da transformação **14**→**16** foi decisivo para o desenvolvimento das nossas linhas de pesquisa, porque este resultado catalisou o desenvolvimento de um processo alternativo para sua realização, bem como um método[8], ainda não explorado, para a homologação de olefinas. A adição de 2-propanotiol à olefina **14**, seguida por oxidação do sulfeto, levou à sulfona **22**, um ótimo substrato para a aplicação da reação de Ramberg-Bäcklund. A olefina **23**, obtida com ótimo rendimento, foi submetida às mesmas condições da ciclização **17** → **19**, produzindo não os compostos **19**, mas pela análise espectral, o composto **24** [8]. Por falta de colaboradores ou estudantes na época (situação que continua na UnB até hoje) não foi possível seguir esta pista para explorar as suas conseqüências e limitações sintéticas.

A adição de tiofenol à olefina **14** produziu o sulfeto **15**, e este foi oxidado com N-Clorosucinimida (NCS) [9a], dando um clorossulfeto [9b], um grupo funcional no estado de oxidação dos aldeídos. Hidrólise na presença de sais de cobre, em analogia à hidrólise de tioacetais descrita pelo Mukaiyama [10], forneceu o aldeído desejado **16** em 77% do rendimento global, mais do que duas vezes aquele obtido usando a seqüência clássica de hidroboração-oxidação.

A síntese de sativeno e copacanfeno resumida no Esquema 3 trouxe duas inovações sintéticas principais: a preparação, durante uma seqüência complexa, de uma ligação carbono-carbono via radicais livres e a comprovação que aril alquilsulfetos podem ser utilizados como síntons para a preparação de aldeídos. Devido às condições humanas e aos materiais existentes na UnB, optamos por continuar explorando a química dos sulfetos, por ser mais viável, deixando o desenvolvimento e exploração dos radicais para grupos mais numerosos e competitivos, mas com intenções de voltar nesta área se as condições nos permitirem.

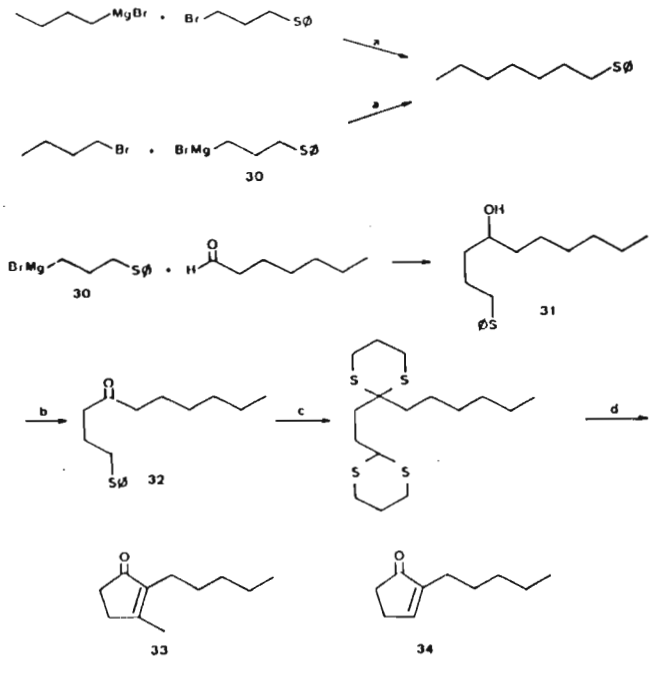
A primeira extensão da química dos sulfetos desenvolvida por nós é mostrada no Esquema 4. Olefinas terminais, via sulfetos e clorossulfetos correspondentes podem ser transformadas em álcoois, aldeídos e seus derivados ditianos e



Esquema 4 – a) PhSH, AIBN; b) NCS; c) $CuCl_2$, CuO, H_2O; d) $LiAlH_4$; e) Py, Δ; f) $HSCH_2CH_2CH_2SH$, $BF_3.OEt_2$; g) SO_2Cl_2, Py; h) PhSH, Et_3N; i) $HScH_2CH_2SH$, $BF_3.OEt_2$.

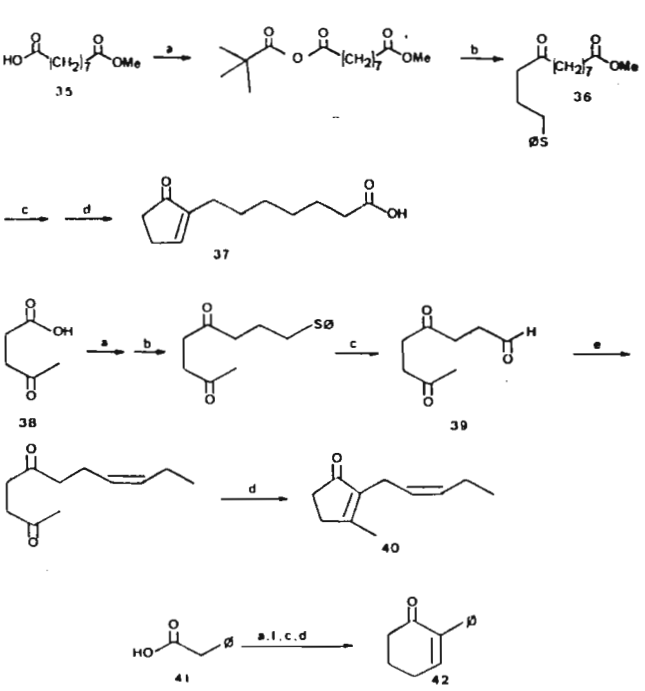
ditiolanos. Destacamos que esta seqüência de reações permite a preparação de derivados de aldeídos com alta utilização sintética tais como o vinilsulfeto **25**, o ditiano **27** e o ditiolano **29**, sem ter que isolar ou até preparar o aldeído, um grupo funcional com notória instabilidade perante oxidantes, ácidos ou bases. Uma segunda oxidação dos sulfetos usando NCS ou cloreto de sulfurila [12] leva a diclorossulfetos, cuja química está sendo explorada por um colega do departamento [12].

O 3-bromopropil-fenil-sulfeto é facilmente preparado usando catálise de transferência de fase [11] e serve como sínton para a^3 e d^3-propanaldeídeo [11]. Estas transformações são ilustradas no Esquema 5, que também resume uma aplicação sintética – a preparação de diidrojasmona (**33**) a partir de heptaldeído (41% rendimento global) [13]. Inicialmente a oxidação do hidroxissulfeto **31** apresentou complicações devido à presença do enxofre, facilmente oxidado aos sulfóxidos ou sulfonas. Neste caso e num outro discutido mais adiante (Esquema 11), bons rendimentos de cetossulfetos foram obtidos usando clorocromiato de piridínio. Devemos mencionar também que o reagente de Grignard **30** é excepcionalmente estável, presumivelmente devido à quelação intramolecular, permitindo a homologação de cetonas, aldeídos e anidridos, mas deixando intactos ésteres (temperatura ambiente, vide infra).



Esquema 5 – a)Li_2CuCl_4; b) $PyHCrO_3Cl$; c) NCS; $HSCH_2CH_2CH_2SH$, $BF_3.OEt_2$; d) BuLi; MeI; $CuCl_2$, CuO, H_2O; NaOH, Δ.

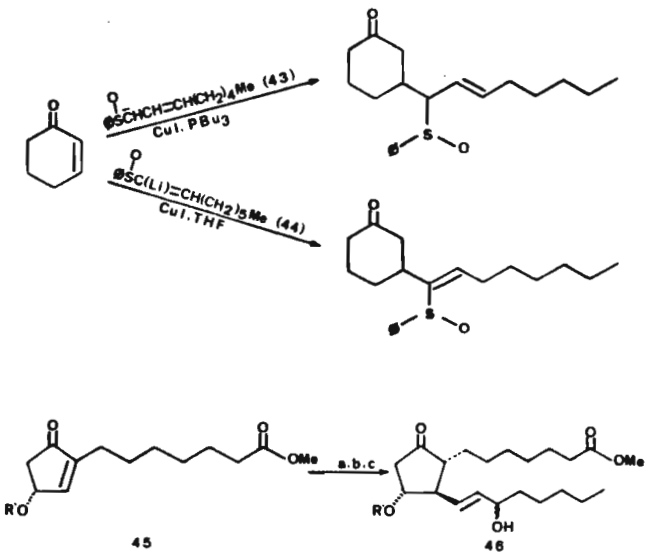
2-Alquilciclopentenonas são frequëntemente usadas na síntese de uma variedade de produtos naturais, tais como jasmonas, prostaglandinas, esteróides, triterpenos, etc. A estratégia delineada no Esquema 5 acima pode ser modificada ligeiramente, permitindo a utilização do clorossulfeto correspondente ao cetossulfeto **32** na preparação de cetoaldeídos, precursores de 2-alquilciclopentanonas, por exemplo cetona **34**, outro precursor de diidrojasmona (**33**). Uma estratégia similar, mas que permite a eliminação da etapa de oxidação, é mostrada no Esquema 6 [13]. Inspirados pelo método de Mukaiyama [14] para sintetizar cetonas a partir de ácidos ativados *in situ*, tratamos o azelato **35** com cloreto de pivolila na presença de trietilamina e ao anidrido misto formado foi adicionado o reagente de Grignard **30**, o ceto-éster **36** sendo formado com 70% de rendimento. Oxidação, hidrólise e ciclização produziu o precursor de prostaglandinas **37** (mais adiante, veremos outra síntese deste tipo de precursor, a partir do ácido levulênico **38**. Outro acoplamento quimosseletivo foi usado para preparar a jasmona (**40**) nesta síntese pode ser destacada a reação seletiva de Wittig com o precursor (**39**), a nova ligação sendo formada com o grupo aldeído na presença de duas carbonilas cetônicas. Finalmente, queremos chamar a atenção da utilização desta seqüência de reações para a formação de 2-alquilcicloexenonas também, como ilustrado na transformação de **41**→**42** [13].



Esquema 6 – a) t-BuCOCl, Et_3N; b) BrMg $(CH_2)_3SPh$; c) NCS; $CuCl_2$, CuO, H_2O; d) NaOH, H_2O; e) $Ph_3P{=}CHCH_2CH_3$; $BrMg(CH_2)_4SPh$.

A disponibilidade do ácido ciclopentenóico **37**, preparado conforme Esquema 6, nos incentivou a tentar desenvolver um processo inédito para sua transformação em prostaglandinas. As primeiras tentativas de realizar uma reação de Michael foram feitas com cicloexenona como receptor. As adições dos ânions **43** e **44** não levaram aos produtos desejados em rendimentos sinteticamente viáveis nas condições examinadas pelo nosso grupo. Posteriormente este tipo de reação foi realizado por outros pesquisadores [15] (veja **45**→**46** no Esquema 7), a adição de hexametilfosforamida sendo imprescindível para o sucesso do processo.

Visando ao desenvolvimento de outros d^3-reagentes para a síntese de álcoois alílicos [16] via cetonas e ésteres α, β-insaturados, desenvolvemos um novo equivalente do ânion β-acil-vinílico. O 3-nitropropionato de etila (**47**) possui um ótimo grupo para realizar reações de Michel e de Henry, o nitro substituinte servindo como grupo ativador e abandonador. Assim, ciclopentenona, heptanal e cicloexilcarboxaldeído, quando tratados com **47** na presença de uma base apropriada, levaram aos compostos **48**, **49** e **50**, respectivamente, sob condições extremamente brandas – temperatura ambiente, bases fracas. Reações similares utilizando β-nitrocetonas não conduziram à preparação da ligação carbono-carbono, a eliminação do ácido nitroso evidentemente ocorrendo



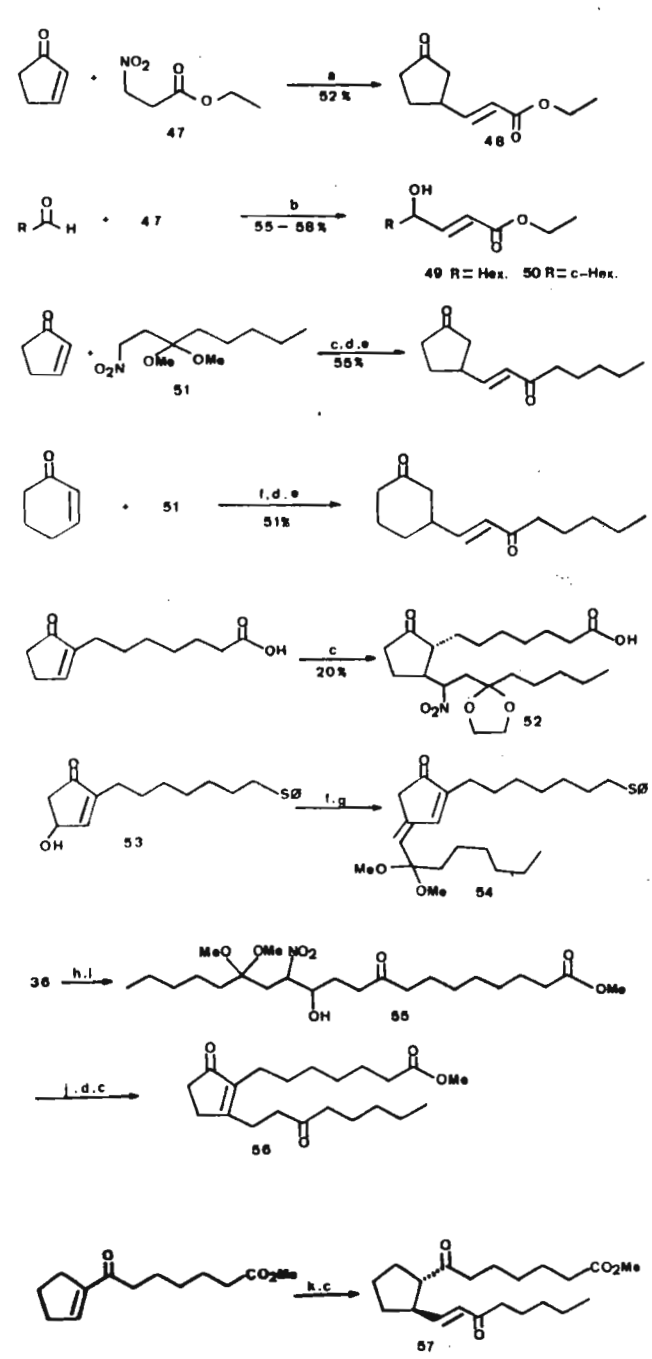
Esquema 7 – a) PhSCHCH=CH$(CH_2)_4$Me, HMPA, –78°C,5 min.; b) AMCPB; c) $P(OMe)_3$, 0°.

antes. A solução deste problema foi feita trivialmente por proteção do grupo carbonílico usando o cetal dimetílico (o glicol de etileno também pode ser aplicado, mas a sua hidrólise requer condições mais drásticas). Estes e outros resultados estão delineados no Esquema 8, onde estão também incluídos resultados menos animadores, [8] cuja otimização não foi tentada por falta de recursos humanos disponíveis. Estes resultados são similares às outras reações de Michael, a presença de substituintes no carbono 2 do substrato ciclopentenílico – provavelmente por razões de entropia – levando a baixos rendimentos. Espera-se que o abaixamento da temperatura, utilização de alta pressão ou captura do intermediário enolato possam aumentar a generalidade do processo. Note que o método mais simples, a utilização de um substrato em excesso para deslocar o equilíbrio, foi aplicado recentemente [19] com o nosso nitrocetal **51** para preparar um análogo de prostaglandinas, o composto **57**, com 54%. Usando um excesso molar similar, a enona **61** foi transformada em acetato **62** com 59% de rendimento (Esquema 11).

Utilizando tetrametilguanidina (TMG) em CCl_4, o nitroéster **47** reage com aldeídos sem sofrer eliminação, formando os produtos da reação de Henry (ex.: veja **58** no Esquema 9). Estes, por sua vez, podem ser oxidados pelo reagente de Jones e, quando aquecidos em DMF a 50°, formar γ-cetoacrilatos (ex: **59**). O último produto também pode ser preparado por oxidação de **49**, mas a seqüência do Esquema 9 é mais eficiente [8].

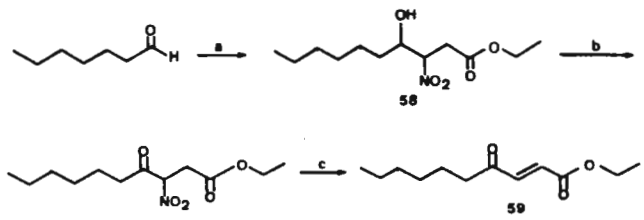
A existência de inúmeros produtos naturais com atividades biológicas interessantes, possuindo γ-hidroxi ou cetoacrilatos, motivou-nos a tentar algumas sínteses totais. Destes, estamos ainda hoje empenhados na síntese de Brefeldina-A (**65**), mas já concluímos a construção de outro, o antibiótico pirenoforino (**59**) [17]. A síntese é esquematizada abaixo e é caracterizada pela utilização da metodologia desenvolvida na UnB em várias das etapas (veja **a, c** e **d** do Esquema 10).

Na comunicação onde publicamos a química dos Esquemas 8 e 10, [17] anunciamos que a síntese de Brefeldina-A (**65**) estava iniciada implicando, naturalmente, que a parte acrílica seria preparada usando o nitroéster **47**. Passados quase dez anos, ainda não foi possível completar este trabalho por dois motivos distintos. O primeiro e mais importante

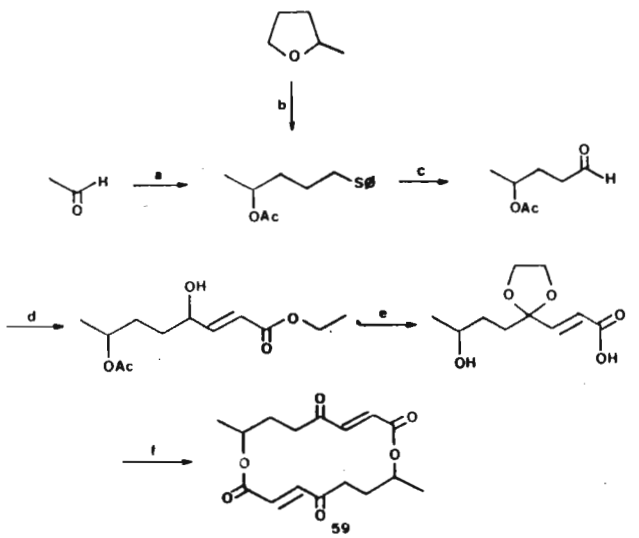


Esquema 8 – a) t-BuOK, THF, -20°C→ t.a.; MeOH; b) $HN(CHMe_2)_2$ DMSO; c) $HN(CHMe_2)_2$, MeOH; d) H_3O^+, MeOH; e) $HN(CHMe_2)_2$, MeOH, H_2O; f) **51**, $HN{=}C(NMe_2)_2$, MeOH, Δ; g) **53** foi preparado [8] em analogia com ref. 18 usando BrMg $(CH_2)_7SPh$, seguido por isomerização com Al_2O_3; h) NCS, Cu^{II}, H_2O; i) **51**, TMG, CCl_4; j) MsCl, Et_3N; k) **51**, TMG, sem solvente, t.a.→50°; HOAc, H_2O, THF, 60°C; ref. 19.

(ao nosso ver) é a falta de alunos de pós-graduação no nosso departamento, que não tem permitido a realização do potencial instalado. O segundo, em comum com a experiência de muitos colegas atacando problemas desafiadores e competitivos, é que vários dos caminhos delineados provaram ser óbvios demais, uma vez que grupos nos EUA e Europa conseguiram terminar e publicar sínteses embaraçosamente similares àquelas em andamento na UnB. Finalmente, queremos frisar que ainda assim o esforço realizado não foi in-



Esquema 9 – a) **47**, TMG, CCl_4; b) Reagente de Jones; c) DMF, 50°C.

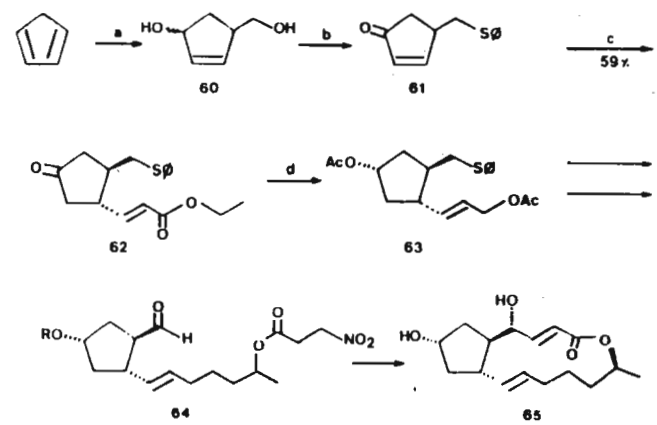


Esquema 10 – a) $BrMg(CH_2)_3SPh$; AcCl, py; b) $NaBH_4$; $BF_3.OEt_2$, PhSH; AcCl, py; c) NCS; Cu^{II}, H_2O; d) $O_2NCH_2CH_2CO_2Et$, $HN(CHMe_2)_2$, DMF; e) $PyHCrO_3Cl$, $HOCH_2CH_2OH$, H^+; f) $MeO_2CN{=}NCO_2Me$, PPh_3, $-5^o \rightarrow TA$.

frutífero, ao contrário, os problemas enfrentados e a publicação de trabalhos similares àqueles que estavam em andamento, nos estimularam a desenvolver outro caminho, ainda não terminado mas delineado no Esquema 11 [8, 20]. Este não só deveria levar a uma síntese inédita de Brefeldina A (ilustrando novamente a versatilidade do nitroéster **47**) como já resultou no desenvolvimento de uma nova linha de pesquisa, resumida nos Esquemas 12 a 18.

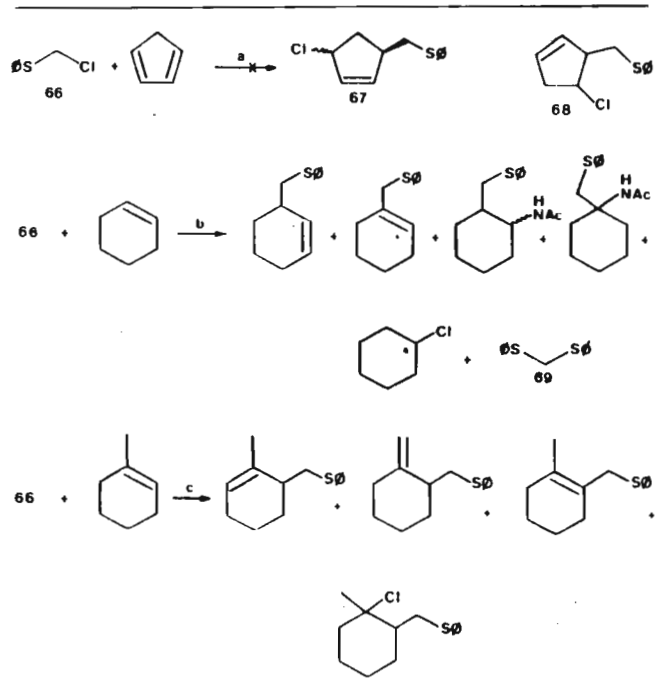
A matéria-prima para a síntese de Brefeldina A (**65**) foi o glicol 60, preparado como discutido na literatura [21], mas sem alcançar os altos rendimentos afirmados. Este foi transformado na enona **61**, que posteriormente sofreu adição do nosso síntон para formar o ânion β-acilvinílico **47**, o cetoéster **62** sendo formado com 59% de rendimento. A redução da cetona e do éster foi feita usando DIBAL, o diol sendo protegido *in situ* para facilitar o isolamento e purificação do produto **63**[8,20]. Pretendemos utilizar **63** para preparar o nitroaldeído **64**, que deve, nas condições de alta diluição, dar origem à Brefeldina A (**65**) por uma versão intramolecular do processo (Esquemas 8, 9 e 10). Os dímeros e trímeros formados como subprodutos poderiam ser reciclados nas condições básicas, assim aumentando o rendimento da lactona macrocíclica desejada. Um número considerável de alternativas para preparar o intermediário chave **64** poderia ser imaginada, mas a realização deste terá que aguardar colaboradores de maior experiência.

O projeto delineado no Esquema 11 foi iniciado por um aluno de mestrado [22], cujo plano foi alterado pelos resultados obtidos quando tentamos explorar um caminho alternativo da preparação da enona **61**. Imaginamos que uma reação



Esquema 11 – a) CH_2O, HCO_2H; -OH, ref. 20; b) PhSSPh, PBu_3; $PyHCrO_3Cl$; c) **47**, $HN(CHMe_2)_2$; d) $HAl(s\text{-}Bu)_2$; Ac_2O.

tipo Prins entre o clorometil fenil sulfeto (**65**) e o ciclopentadieno levaria a **67**, um composto que por via oxidativa deveria dar origem a **61**. De fato, a desejada transformação não se realizou nas condições experimentadas, sendo isolado outro composto cuja estrutura é tentativamente sugerida ser **68** (produto termodinâmico?). Partimos então para um estudo do esboço e limitações desta reação, os primeiros resultados sendo resumidos no Esquema 12 [22, 23]. A reação entre **66** e cicloexeno e 1-metilcicloexeno é muito complicada, dando misturas de produtos que incluem produtos oriundos do solvente e o dissulfeto **69**, talvez formadas através de uma reação entre $PhSCH_2^+$ e clorometil fenil sulfeto (**66**). Inúmeras tentativas de melhorar os rendimentos ou simplificar a mistura reacional foram feitas, variando catalisadores ($SnCl_4$, WCl_5, $TiCl_4$, $NbCl_5$, $SbCl_5$), solventes (CH_3CN, CH_2Cl_2, CH_3NO_2), e experimentando a reação na presença de bases tais como lutidina, carbonato de potássio, tetrametiletileno



Esquema 12 – a) $SnCl_4$, CH_2Cl_2, -10º; b) $SbCl_5$, CH_3CN; c) $SnCl_4$, CH_2Cl_2, -50º, 20 min.

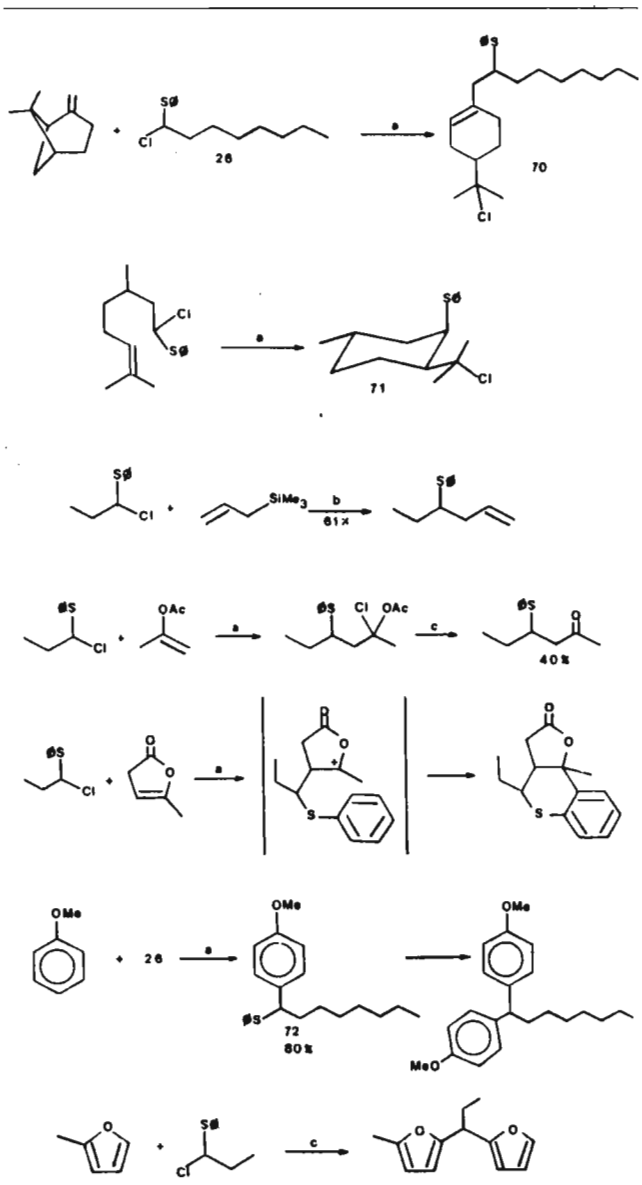
diamina e Proton-Sponge®. Todavia, os resultados não foram animadores, requerendo mudanças na estrutura tanto do nucleófilo como do eletrófilo.

A reação com olefinas que melhor suportam um íon carbônio foi mais bem sucedida, o β-pineno dando o produto **70** quase quantitativamente [23, 24], enquanto a reação intramolecular com o clorossulfeto preparado do citronelol produziu **71** com bons rendimentos [23]. Resultados animadores foram obtidos com os outros substratos do Esquema 13 também, demonstrando que certos grupos funcionais são tolerados nas condições de acoplamento [22-25]. A reação de substituição aromática – um tipo de reação Friedel-Crafts aonde rearranjos na cadeia alifática não deveriam ser observados – ocorreu bem somente com sistemas ativados. Ainda assim, a quantidade do substrato aromático deve ser controlada, uma vez que o produtor (ex. **72**) pode sofrer substituição posterior, uma reação que, no caso de metilfurano, pode ocorrer sob condições extremamente brandas – SiO_2 à temperatura ambiente [22-25].

Um maior potencial sintético desta reação pode ser realizado com íons tiônio mais complexos. O clorossulfeto **73**, facilmente preparado pelo método indicado no Esquema 14, reage com tiofeno, anisol, metilcicloexeno e penteno, dando produtos diversamente funcionalizados de razoáveis até bons rendimentos [23-5]. Variando o solvente, é possível também alterar o nucleófilo que reage com o primeiro intermediário formado, como indicado pelas estruturas **74** e **75**, resultados das condensações em cloreto de metileno e acetonitrila, respectivamente [24-5]. Uma reação que estamos atualmente explorando sinteticamente é a preparação do cloroalil composto **76** (veja letra h, Esquema 14). Este derivado é altamente funcionalizado, podendo sofrer reações de acoplamento catalisado por cupratos etc. [25], assim preparando intermediários que pretendemos transformar em esteróides via ciclização biomiméticas.

Racionalizando que o reagente eletrofílico poderia ter mais utilidade sintética se um grupo carbonílico fosse substituído em lugar de um dos hidrogênios α do íon carbônio produzido como intermediário, exploramos brevemente os reagentes **77** e **78** em suas reações com olefinas cíclicas e acíclicas. Enquanto algumas das reações investigadas (delineadas no Esquema 15) foram comunicadas numa tese de mestrado [22] e apresentadas no congresso da SBPC no mesmo ano [23], publicações contemporâneas do grupo do Prof. Akiba [26] anunciaram resultados similares, mas não idênticos, para as três primeiras reações do Esquema 15, provavelmente devido às diferenças do catalisador, temperatura, tempo de reação, e ligante do sulfeto. Nas nossas condições a reação com sistemas acíclicos acontece por etapas e não necessita de um substituinte retirador de elétrons na parte aromática do sulfeto (ou até a sua total troca por um sulfeto alquila) para evitar reações paralelas, limitantes dos rendimentos. No Esquema 15 também estão incluídas duas reações com o vinil análogo **79**. Note que este reagente mostrou reatividade em dois centros, tanto no carbono α ao grupo carbonila, como α ao sulfeto [23,24].

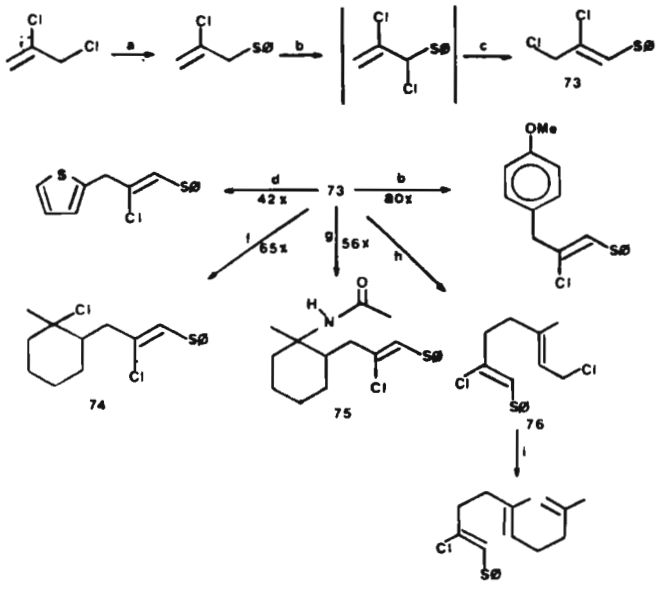
Visando ao desenvolvimento de um processo que permita a transformação de uma olefina ativada num equivalente sintético do ânion ou cátion β-vinilácilico, $-\overset{+}{C}=CCO$, os sulfetos produzidos a partir da reação de Michael entre o tiofenol e acrilonitrila, acrilatos e enonas cíclicas e acíclicas foram oxidados com N-cloro succinimida. Enquanto os clorossulfetos dos ésteres e cianossulfetos foram relativamente estáveis, requerendo tratamento com trietilamina para efetuar a eliminação do ácido clorídrico, os cetossulfetos sendo mais acídicos, perderam HCl no processo de retirada do solvente da reação. Quando o sulfeto produzido na reação de Michael pode existir numa conformação favorável à eliminação **trans**-



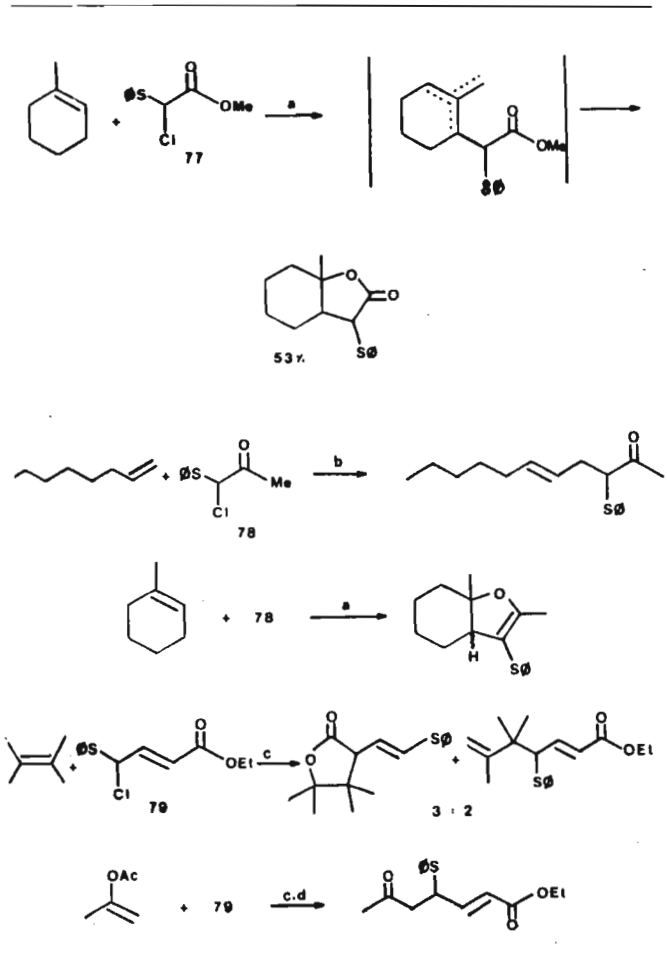
Esquema 13 – a) $SnCl_4$, CH_2Cl_2, -45º; b) $ZnCl_2$, OEt_2, t.a.; c) H_3O^+; d) SiO_2, t.a., 3 dias.

diaxial, o intermediário da oxidação (p.e. o composto **80**, derivado da carvona) pode sofrer eliminação de PhSX, voltando à enona original. Esta reação pode ser evitada utilizando o sulfeto-cetal correspondente ou via sulfeto termodinâmico, cujo substituinte está na configuração equatorial (veja **81**). Alguns dos nossos resultados estão mostrados no Esquema 16 e queremos frisar que neste processo não foram envolvidos intermedários simétricos, assim a regioquímica inicial do composto foi preservada.

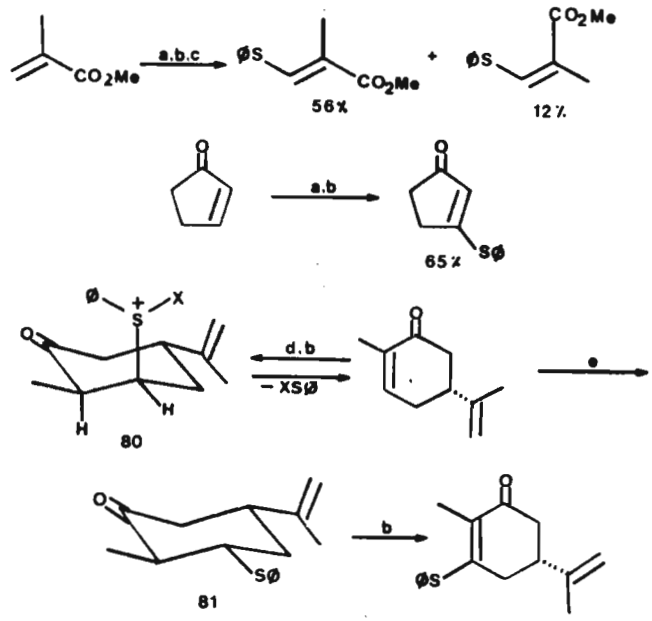
A reação entre NCS e o cetal-sulfeto **83** resultou na preparação de 3-feniltio-cicloexenona, evidentemente o ácido clorídrico produzido na reação anormal de Pummerer atacando o cetal num processo S_N2 (as condições da reação são rigorosamente anidras). Almejamos a síntese do vinil sulfeto **84** para estudar novas metodologias que deveriam resultar na funcionalização de todos os carbonos a partir da cicloexanona. Resultados animadores com o sínton a^4-cicloexenona serão discutidos abaixo (veja Esquema 18). A reação anormal de Pummerer que descobrimos permite a síntese de



Esquema 14 – a) PhSH, KOH, Bu_4N^+; b) NCS; c) Δ(Roto-vac); d) Tiofeno, $SnCl_4$, 1,6-Lutidina, -70°; e) Anisol; f) Metil-cicloexeno, $SnCl_4$, -45°C, CH_2Cl_2; g) Metil-cicloexeno, acetonitrila, -15°C; K_2CO_3, H_2O; h) Isopreno, $ZnCl_2.OEt_2$, - 70°C; i) CH_2=C(Me) CH MgBr, $CuCl_2^2$.



Esquema 15 – a) $SbCl_5$, -15°, 30 min.; b) $TiCl_4$, -15°; c) $SnCl_4$, -45°; d) H_3O^+.

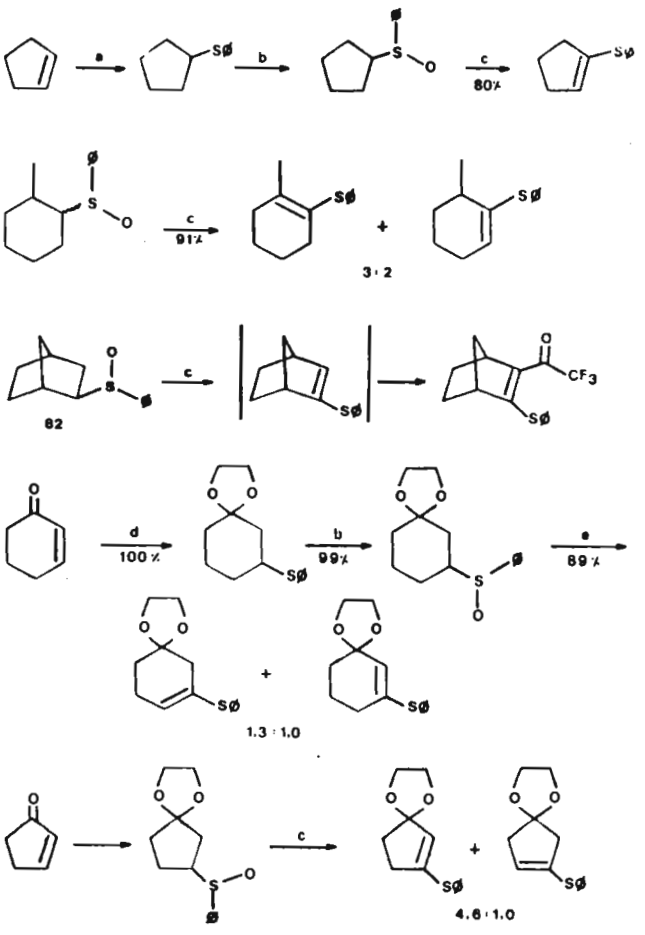


Esquema 16 – a) PhSH, Et_3N; b) NCS; c) Et_3N; d) PhSH, Et_3N, min; e) PhSH, Et_3N, 4 dias.

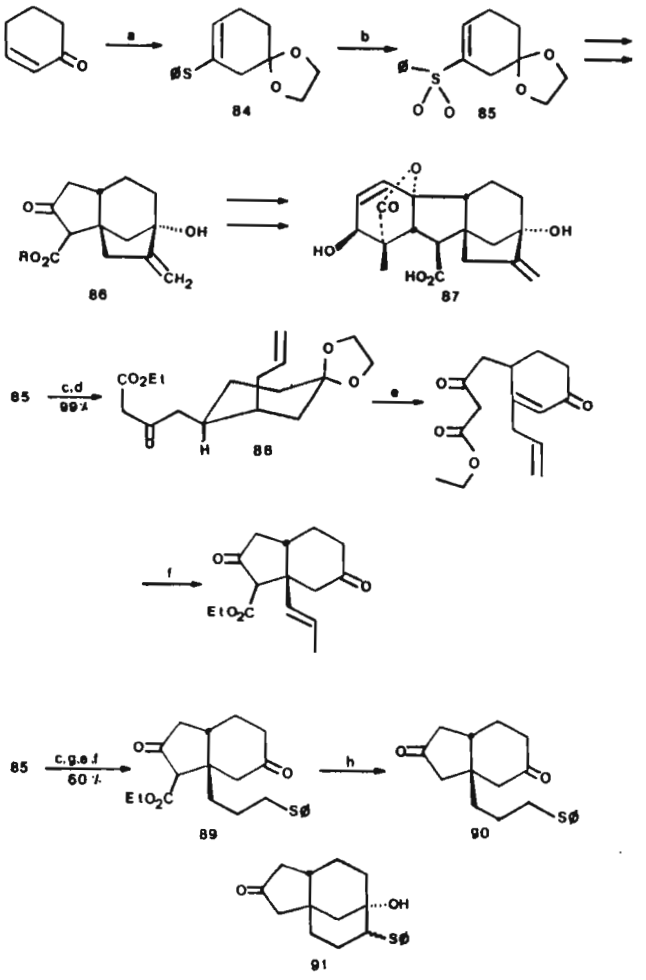
vinil sulfetos [28] (sulfóxidos reagindo com o anidrido trifluroacético na preseça de bases nitrogenadas) cíclicos sob condições extremamente brandas, assim evitando ataque aos cetais presentes. Todavia, a presença de tensão no vinil sulfeto produzido pode levar a reações subseqüentes, como ilustrado com o sulfóxido norbonílico **82**. Nos sistemas cicloexílico e ciclopentílico, a regioquímica ainda não pode ser totalmente controlada, os vinil sulfetos sendo produzidos seletivamente como demonstrado abaixo, mas num processo que é relativamente insensível ao tamanho ou força da base utilizada.

O objetivo principal dos estudos esquematizados no Esquema 17 foi e continua a ser a transformação da cicloexenona em um derivado capaz de sofrer modificações subseqüentes, aonde todos os carbonos do anel teriam atividades **a** ou **d**. Escolhemos o composto **84** como o primeiro a ser explorado no desenvolvimento da metodologia para pentanelação, visando à síntese do composto tricíclico **86**, um intermediário chave para a síntese de giberelinas (veja a seqüência **84**→**85**→**86**→**87** no Esquema 18). A adição do diânion do etil acetoacetato à vinil sulfona **85**, seguida por alquilação do intermediário com brometo de alila, ocorre com rendimentos quase quantitativos. A hidrólise do cetal **88** foi acompanhada pela eliminação do ácido $PhSO_2H$, mas a ciclização posterior do malonato **88** aconteceu com a migração da olefina. Procurando outro eletrófilos, mais amenos a manipulações subseqüentes, foram examinados o brometo de propargila e seu derivado trimetisilano, bem como o $ICH_2CH_2CH_2SPh$. Destes, o último já foi transformado nos compostos bicíclicos **89** e **90** [8, 29, 30], e estamos explorando várias alternativas para sua transformação no sínton **86** ou no sistema **91**, ambos intermediários importantes na síntese de produtos naturais com atividades biológicas e estruturas interessantes.

Esperamos que com esta sinopse tenha sido possível transmitir ao leitor uma imagem dos problemas e do esforço aplicado em nosso laboratório, procurando fazer ciência que não somente diverte, mas principalmente visa criar novas metodologias sintéticas. Uma parcela significativa da história contada acima já foi publicada; a parte restante foi apresentada em seminários e congressos, mas ainda necessita de



Esquema 17 – a) PhSH, AIBN; b) IO_4^- ou AMCPB; c) $CF_3CO_2COCF_3$, Et_3N; d) PhSH, $HOCH_2CH_2OH$, H^+; e) $CF_3CO_2COCF_3$, 2,6-lutidina.



Esquema 18 – a) Esquema **17**; b) AMCPB; c) $CH_3COCH_2CO_2Et$, KH, BuLi; d) CH_2=$CHCH_2Br$; e) HOAc, H_2O; f) K_2CO_3, EtOH; g) $ICH_2CH_2CH_2SPh$; HBr, H_2O.

retoques, aperfeiçoamentos, estudos de extensão, etc., para estabelecer a sua generalidade. Nestes processos contamos com pouco apoio em termos de recursos humanos, o nosso curso de mestrado, sendo longe dos centros produtivos e das praias do Brasil, não conseguindo atrair uma clientela à altura do seu potencial na área de síntese orgânica, apesar da importância desta no desenvolvimento da química fina do país.

Quero agradecer a colaboração dada, eventual ou não, pelos colegas do departamento, com particular destaque à Professora Marinalva, que sacrificou a sua carreira para realizar no laboratório as idéias de um químico cada vez mais preso à cadeira. Às críticas e sugestões que enriqueceram esta contribuição deveriam ser adicionados os efeitos catalisadores e sinergéticos da convivência com os membros do pequeno grupo que colaborou diretamente nos trabalhos delineados acima. Finalmente, não podemos esquecer de agradecer a contribuição dada pelos órgãos de financiamento direto ou indireto – CNPq, CAPES, FINEP – e da própria Universidade de Brasília que muito contribuiu para a concretização dos nossos objetivos.

BIBLIOGRAFIA

1. R.G. Carlson, R.Z. Coffin, W.W. Cox, and R.S. Givens, *J. Chem. Soc., Chem, Comum.*, (1973) 501.
2. P. Bakuzis, C.G. Magalhães, H. Martins, and M.L.F. Bakuzis, *J. Org. Chem. 39*, 2427 (1974).
3. R.R. Sauers, K.W. Kelly, and B.R. Sickles, *J. Org. Chem. 37*, 537 (1972).
4. D.R. Dalton, R.K. Rodebaugh, and C.W. Jefford, *J. Org. Chem. 37*, 362 (1972).
5. E.J. Corey, R. Hartmann, and P.A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc. 84, 2611* (1962).
6. P. Bakuzis, O.O.S. Campos, and M.L.F. Bakuzis, *J. Org. Chem. 41*, 3261 (1976).
7. D.J. Hart, *Science, 223*, 883; (1984); B. Giese, *Ang. Chem. Int. Ed. Engl. 24*, 553 (1985); B. Giese (ed.): "Selectivity and Synthetic Application of Radical Reactions", Tetrahedron "Symposio-in-Print", *Tetrahedron 41*, 3887 (1985) ff.; B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon Press, Oxford (1986).
8. P. Bakuzis e colaboradores, resultados não publicados.
9. a) D.L. Tuleen and T.B. Stephens, *J. Org. Chem. 34*, 31 (1969); b) Para um resumo a respeito da aplicação de clorosulfetos em síntese, veja: B.M. Dilworth and M.A. McKdrvey, *Tetrahedron 42*, 3731 (1986).
10. K. Narashaka, T. Sabashita, and T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc., Jpn. 45*, 3724 (1972).
11. P. Bakuzis, M.L.F. Bakuzis, C.C. Fortes, and R. Santos, *J. Org. Chem. 41*, 2769 (1976).
12. C.C. Fortes, H.C. Fortes, and D.C.R.G. Gonçalves, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 857 (1982); C.C. Fortes, H.C. Fortes, and C.C.R.G. Gonçalves, *An. Acad. Brasil. Ciênc. 55*, 235 (1983).
13. P. Bakuzis and M.L.F. Bakuzis, *J. Org. Chem. 42*, 2362 (1977).
14. M. Araki and T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 666 (1974).
15. J. Nokami, T. Ono, A. Iwao, and S. Wrakabayaski, *Bull. Chem. Soc. Jpn. 55*, 3042 (1982).

16. P. Bakuzis, mauscrito em preparação à comissão da *Tetrahedron Reports*.
17. P. Bakuzis, M.L.F. Bakuzis, and T.F. Weingartner, *Tetrahedron Lett.* 2371 (1978)
18. G. Piancatelli, A. Scettri, and S. Brarbadoro, *Tetrahedron Lett.* 3555 (1976).
19. W. Danikiewiez, T. Jaworski, and S. Kwiatkowski, *Monatsh. Chem. 117,* 1177 (1986).
20. P. Bakuzis, M.L.F. Bakuzis, e D. de Oliveira Imbroisi, "Progresso na Síntese de Brefeldina A", *Ciênc. Cult.*, (São Paulo), Supl. *33*, Abst. 01-D.2.3, 368 (1981).
21. J.J.S. Bajork, R. Battaglia, G. Pratt, J.K. Sutherland, *J. Chem. Soc., Penkin Trans. I* 1243 (1974).
22. D. de Oliveira Imbroisi, "Adição do Clorossulfetos às Olefinas", Tese de Mestrado, Universidade de Brasília (1984).
23. P. Bakuzis, D. de Oliveira Imbroisi, R.C. Maciel e M.L.F. Bakuzis, "A Alquilação de Friedel-Crafts de Olefinas Cíclicas e Acíclias", *Ciênc. Cult.* (São Paulo), Suppl. *36,* 471 Abst. 26-D.2.3 (1984).
24. R.C. Maciel, "Utilização de Íons Tiônio em Adições Eletrofílicas", Tese de Mestrado, Universidade de Brasília (1985).
25. P. Bakuzis, R.C. Maciel e M.L.F. Bakuzis, "A Alquilação de Friedel-Crafts de Olefinas Cíclicas e Acíclicas. Progresso na Síntese de Esteroides", *Ciênc. Cult.* (São Palo), Suppl. *38,* Abst. - D.2.6 (1986).
26. K. Akiba, Y. Takasu, and M. Wada, *Tetrahedron Lett. 26,* 2463 (1985), e referências citadas ali.
27. P. Bakuzis and M.L.F. Bakuzis, *J. Org. Chem., 46,* 235 (1981).
28. P. Bakuzis and M.L.F. Bakuzis, *J. Org. Chem. 50,* 2569 (1985).
29. P. Bakuzis e F.W.J. Demnitz, "Progresso na Síntese dos Anéis B, C, e D de Giberelinas", *Ciênc. Cult.* (São Paulo), Suppl. *36,* 471, Abst. 27-D.2.3. (1984).
30. P. Bakuzis e F.W.J. Demnitz, Penta-anelação de Vinil Sulfonas, Progresso na Síntese dos Anéis B, C e D de Giberelinas", *Ciênc. Cult.* (São Paulo), Suppl. *38,* Abst. D.2.3 (1986).

SÍNTESE DE NOVOS PROSTANÓIDES [1]

E.J. Barreiro

Departamento de Tecnologia Farmacêutica
Faculdade de Farmácia
Universidade Federal do Rio de Janeiro
C.C.S. – Bloco B – Cidade Universitária - 21.941 – Rio de Janeiro – RJ

INTRODUÇÃO

As prostaglandinas (PG) compõem uma classe de ácidos graxos naturais de ocorrência em diversos tecidos de mamíferos e em algumas espécies de corais[2].

Desde que as primeiras PG's foram isoladas (PG E_1, PG $F_{2\alpha}$)[3] da glândula seminal de carneiro e obtidas sob forma cristalina, decorreram até nossos dias, aproximadamente, 25 anos. Neste período o conhecimento científico acumulado sobre esta família de substâncias naturais, de enorme significado biológico, não tem cessado de evoluir, podendo-se hoje estimar em cerca de 70 membros o número de representantes desta classe[4].

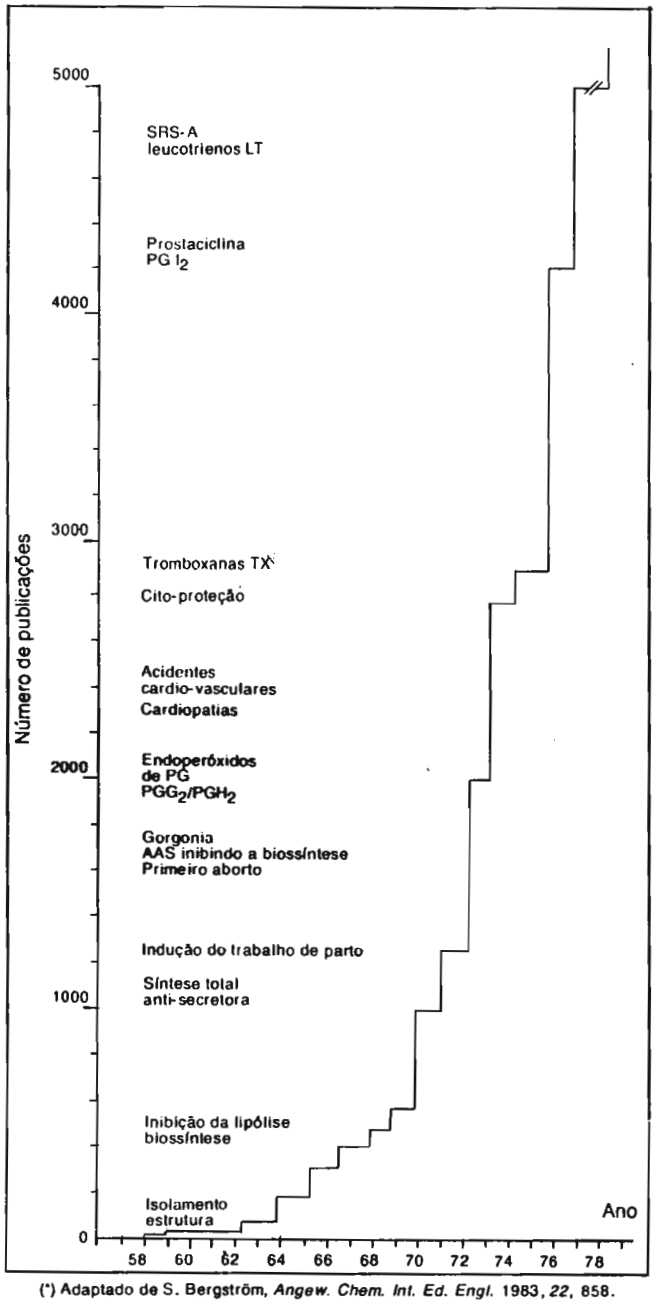
As PG's atualmente podem ser denominadas genericamente de eicosanóides[5] em função de sua biossíntese, a partir do ácido araquidônio. Este ácido graxo essencial é o substrato de dois complexos enzimáticos principais: sob a ação de 5-lipoxigenase (5-LO) produz os leucotrienos (LT)[6], enquanto que sob a ação da cicloxigenase (CO)[7] fornece os endoperóxidos de PG (*i.e.* PG G_2 e PG H_2) que por sua vez diferenciam-se, em função do sistema enzimático que predomine no tecido em tromboxana (TX)[8], prostaciclina (PG I_2) e PG's propriamente ditas. Cada componente desta cascata biossintética, chamada de cascata do ácido araquidônico, está envolvido na mediação de fenômenos biológicos vitais, tais como a inflamação[9], o controle da secreção gástrica[10], a formação do trombo[11], a fecundação[12], a alergia[13] e, inclusive, o desenvolvimento de tumores[14].

O progresso científico observado no campo dos eicosanóides inclui a compreensão do mecanismo de ação de drogas do tipo aspirina[15], e inclusive um provável mecanismo de proteção de parede dos vasos sangüíneos[16], decorrente do conceito de atividade [16] antagonista balanceada entre as TX e a PG I_2[17]. Atualmente pode-se estimar em sendo superior a 10000 o número de trabalhos publicados em periódicos científicos de diversas disciplinas, englobando aspectos do papel desta classe de autacóides na fisiopatologia de diferentes quadros patológicos[18], evidenciando novas estratégias terapêuticas para seu tratamento (Quadro 1).

Cedo constatou-se que esta família de substâncias, devido ao amplo espectro de ação que possuem, ativas na ordem de monogramas, teria aplicação terapêutica restrita[19], enquanto possuisse estruturas idênticas àquelas das PG's naturais, caracterizadas pela presença de grupamentos funcionais (GF) sobre um anel ciclopentânico ou substituindo as cadeias laterais de configuração relativa *trans* entre si, fatores determinantes do tipo de atividade biológica que o prostanóide apresenta. A introdução de alterações racionais na molécula de PG conduziu à síntese de alguns milhares de análogos modificados, alguns com maior especificidade de ação, viabilizando um eventual emprego terapêutico. O estu-

QUADRO 1

NÚMERO DE PUBLICAÇÕES ANUAIS DE PROSTAGLANDINAS*



(*) Adaptado de S. Bergström, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1983, *22*, 858.

do da relação existente entre a estrutura química de uma determinada série de análogos e a atividade biológica preponderante foi objetivo inicial na elaboração de novas substâncias bioativas. Encontram-se atualmente cerca de 27 000 análogos modificados em praticamente todas as 20 posições do esqueleto prostanoidal[20]. Aplicações do princípio do bioisosterismo[21] no desenvolvimento de novas prostaglandinas são numerosas na literatura, incluindo-se entre estes novos análogos, portando mais de uma modificação estrutural em relação à molécula da substância original, denominando-se este tipo de análogos híbridos[22], apresentando especificidade de ação.

Os estudos do metabolismo das PG's[23] permitiram determinar-se que a função do álcool alílico, localizada nos carbonos 13, 14, 15 é o alvo da enzima prostaglandina desidrogenase (PGDH), principal sistema enzimático bioinativador de PG. O produto desta transformação enzimática, *i.e.* a cetona conjugada correspondente, não apresenta ação biológica considerável. Este primeiro metabólito é, por sua vez, o substrato da enzima 13, 14-hidrogenase (PGH), responsável pela transformação da função presente em C-13, C-14. O conhecimento desta seqüência metabólica, assim como a cinética do processo e a disposição "in vivo" destes sistemas enzimáticos, permitiu a síntese de novos análogos modificados ao nível da função álcool alílico na cadeia-w, de maneira a prevenir a ação a PGDH e conseqüentemente da PGH, fornecendo substâncias ativas com maior vida média na biofase.

Diversos análogos de TX e PGI estão igualmente descritos na literatura [24, 25], desenvolvidos a partir das mesmas considerações adotadas para as PG's propriamente ditas. É importante salientar que a introdução de determinados padrões estruturais permite a síntese de substâncias com propriedades antagonistas à substância original[26], o que em certas disfunções devidas ao descontrole na biossíntese dos eicosanóides é terapeuticamente aplicável. Tanto as TX's como a PGI possuem grande labilidade química, em função da preseça de sub-unidades estruturais do tipo oxânica e tetraidrofurânica envolvidas, neste caso, em uma função éter de enol, respectivamente, introduzindo nestas moléculas características bicíclicas que as distinguem das PG's propriamente ditas. A despeito destas peculiaridades estruturais ao nível do carbociclo, estas substâncias apresentam o mesmo padrão estereoquímico ao nível dos substituintes, sendo no caso da PGI_2 substrato da PGDH, que é largamente encontrada no pulmão[27]. Desta forma a mesma estratégia aplicada para as PG's conduziu, nesta série, à síntese de análogos bioativos com maior meia-vida e maior estabilidade química, o que se traduz por um potencial terapêutico maior.

Entre as inúmeras famílias de análogos de PG bioativos encontram-se aqueles da série desoxi-11 PG E_1[28]. Estas substâncias têm demonstrado possuírem propriedades farmacológicas importantes, embora sendo estruturalmente mais simples que as PG's naturais da série E, e menos lábeis devido à ausência da função β-cetol nos carbonos 9,11. Derivados nesta série têm demonstrado propriedades hipotensoras e ao nível do controle da secreção gástrica, possivelmente, neste último, ao nível dos mecanismos de citoproteção da mucosa gástrica[29]. Outros compostos desta série demonstram possuir promissoras propriedades broncodilatadoras[30], tanto em cobaias como em órgãos isolados, de intensidade comparável a PG E_2, sendo que a especificidade de ação se manifesta através da via de administração adotada. Nesta série observou-se ainda uma crucial dependência da configuração, ao nível da função álcool alílico em C-15, no efeito biológico observado. O derivado 11-desoxi 15-epi PG E_1 apresentou propriedades biológicas, ao nível da musculatura bronquial, oposta ao composto de configuração semelhante à substância natural ao nível de C-15. Exigências estereoquímicas se fazem notar ainda ao nível da configuração da ligação dupla presente em C-13, C14. Os resultados biológicos obtidos com derivados desta série ilustram de forma inequívoca a importância no controle da estereoquímica dos centros assimétricos das PG's para o perfil de atividade desejado[31], o que se torna fundamental para o trabalho do químico sintético envolvido nesta área.

Análogos híbridos nesta série são descritos como apresentando importantes propriedades biológicas. Inúmeros derivados azotados[32] apresentaram ações ao nível da pressão sangüínea e da agregação plaquetária. O potencial terapêutico de substâncias desta série, *i.e.* desoxi-11-aza PGE, tem atraído diferentes grupos de pesquisa envolvidos em síntese para a obtenção deste tipo de hetero-PG's[32], tendo sido atribuídas a alguns destes compostos propriedades inibidoras da tromboxana sintetase (TXSI)[33], o que permite antecipar uma potencial aplicação terapêutica como agente preventivo do trombo em pacientes que possuam um determinado tipo de cardiopatias.

Inúmeros análogos de TX são descritos na literatura[24], sendo que diversas substângias análogas têm demonstrado propriedades antagonistas de TX, o que é terapeuticamente atraente.

A obtenção de análogos da PGI tem sido motivada pela necessidade de obter-se substâncias ativas ao nível do fenômeno da agregação plaquetária, porém com meia vida superior àquela das substâncias naturais. A presença da função éter de enol em C-5 na molécula da PGI_2 tem sido responsabilizada pela extrema labilidade deste composto, o que inviabiliza seu emprego em terapêutica na forma natural[34]. Análogos do tipo Δ^4-PGI_1 têm sido descritos como apresentando maior estabilidade que a PGI_2, apresentando importantes propriedades anti-agregantes[35]. Nesta série foi determinado que compostos do tipo 6-β-PGI_1[35] apresentam maior atividade biológica que os epímeros 6-α-PGU_1, exemplificando a importância do controle da estereoquímica ao nível deste centro quiral neste tipo de análogos[35]. Além do emprego da estratégia do bioisosterismo, que levou Nikolaou[36] a efetuar a síntese do 9-tio análogo da PGI_2, modificações na natureza eletrônica do anel heterocíclico da prostaciclina, por introdução de grupamentos funcionais retiradores de elétrons, aumentam a meia vida do composto (eg. 5-cloro PGI_2[37]), guardando o mesmo perfil de propriedades biológicas da substância natural.

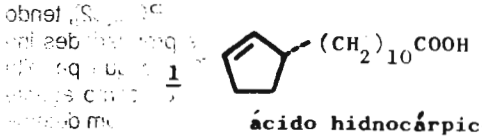
SÍNTESE DE NOVAS PROSTAGLANDINAS DA SÉRIE DESOXI-11 PGE_1

Em 1978 iniciamos o estudo de um método de síntese estereosseletivo de análogos do tipo tetrahomo-desoxi-11 PGE_1, utilizando o ácido hidnocárpico (**1**) como matéria-prima. Esta substância natural é o principal componente químico do óleo de Sapucainha, amplamente disponível[38]. A metodologia sintética desenvolvida[39] permitiu obter-se uma dúzia de novos análogos de desoxi-11 PGE_1[40] (**2-7**) (Quadro 2), em rendimentos elevados, através de estratégia sintética capaz de produzir ainda, por pequenas modificações da rota, análogos híbridos da série desoxi-11-aza-14-PGE_1 (**8-12**).

Entre os compostos sintetizados encontram-se a substância **7**, que através processos de biotransformação envolvendo β -oxidações da cadeia ácido carboxílico[23], produzirá a desoxi-11-metil-15 PGE_1 (Doxaprost®) [41], um prostanóide desenvolvido pelos laboratórios Ayerst do Canadá com importantes propriedades farmacológicas. É digno destacar que este composto é imune à ação da PGDH e PGH, sendo pois uma autêntica pró-droga[42] do Doxaprost. O esquema 1 descreve a metodologia sintética empregada para a síntese

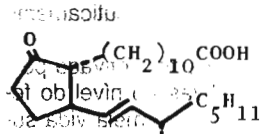
dos análogos **2-2a,** onde a única modificação se dá a nível do fosfonato empregado na etapa de construção da cadeia-w, através uma reação de Emmons-Horner sobre o mesmo aldeído[43], fornecendo os novos análogos **4-6,** com a estereoquímica da ligação dupla em C-13-C-14 de configuração (E) [44]. A partir da enona (**13**) obteve-se o análogo metilado em C-15 (**7**), conforme mostra o esquema 2.

A metodologia desenvolvida a partir da enoma cíclica (**14a**) para a obtenção dos derivados nitrogenados **8-12**[40] está ilustrada no esquema 3. Desta feita variando-se o cloreto de acila utilizado na etapa de introdução da função amida na cadeia-w obtêm-se os diferentes análogos, através da rota sintética comum.

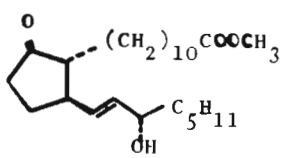


1

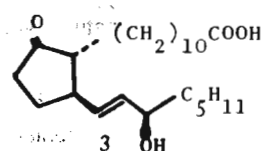
ácido hidnocárpico



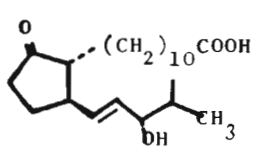
2



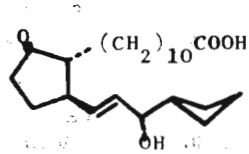
2a



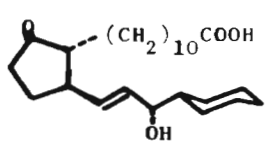
3



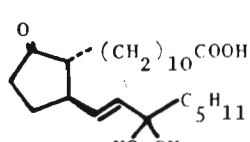
4



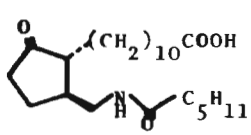
5



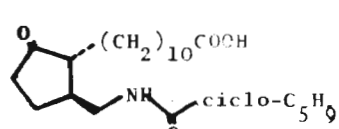
6



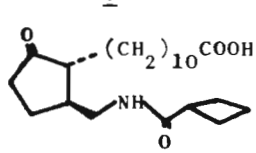
7



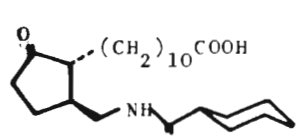
8



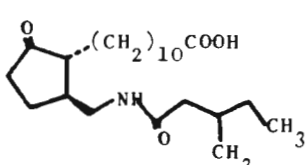
9



10

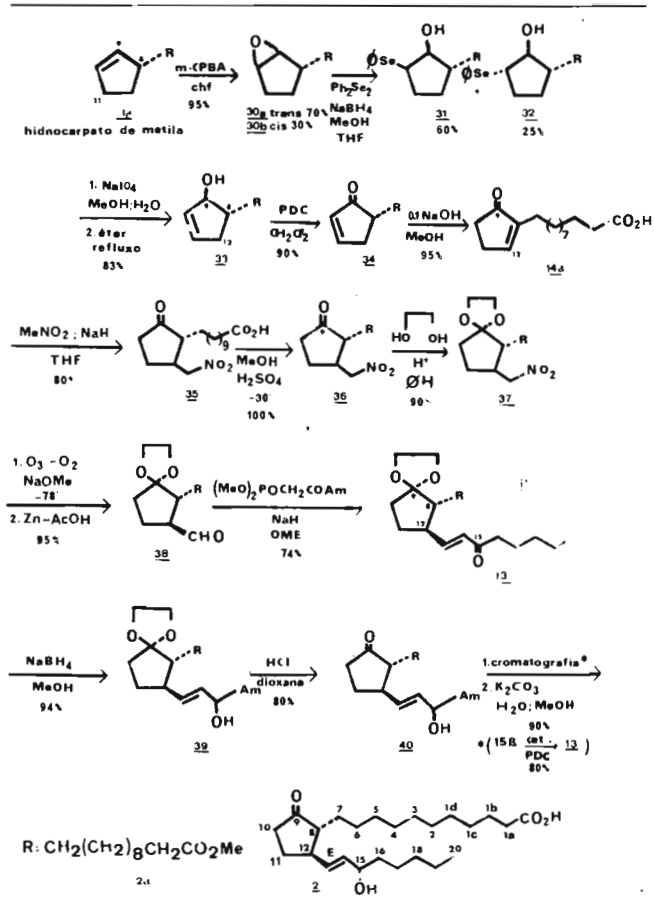


11



12

Quadro 2



Esquema 1

A metodologia sintética desenvolvida permitiu o controle dos centros quirais ao nível de C-8 e C-12, configuração das cadeias laterais substituintes do carbociclo **trans**, assim como a estereoquímica da ligação dupla presente nos derivados **2-6.** Estas substâncias foram obtidas em quantidades suficientes para uma avaliação do perfil farmacológico, ao menos qualitativo, tendo sido observado para os compostos **2-3,** epiméricos ao nível de C-15, uma ação ao nível do processo inflamatório[45, 46].

Recentemente a síntese do análogo nitrogenado **15** foi desenvolvida, utilizando-se desta feita a 2-metil-2-carboetoxi ciclopentanona **16** como matéria-prima[47]. Esta substância, por sua vez, pode ser preparada em escala molar no laboratório a partir do ácido adípico, largamente disponível entre nós. O esquema 4 ilustra a metodologia sintética desenvolvida, onde se destaca o emprego de uma reação de expansão regiosseletiva do anel ciclopentânico de **16**, utilizando-se as condições da reação de Schmidt[48] sobre este β -cetoéster (etapa a, esquema 4).

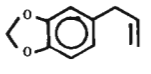
SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DE TROMBOXANAS

A abundância natural do safrol (**17**) no óleo Sassafrás, onde ocorre como principal componente em cerca de 76%, conduziu-nos a desenvolver um método de síntese para substâncias análogas de TX, segunda família de eicosanóides bioformados na cascata do ácido araquidônico por ação da CO. Considerando que a TXB_2 apresenta importantes propriedades quimiotácteis no fenômeno da inflamação[49], definiu-se o composto **18** como principal objetivo sintético deste programa de pesquisas (Quadro 3). Durante seu estudo, Kienzle et al.[50] publicaram a síntese do composto **18a**,

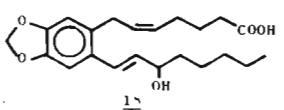
o que permitiu que realizássemos a síntese de **18** de maneira quasi-formal [51].

Considerando o envolvimento das TX's e de outros compostos bioformados na cascata do AA no processo inflamatório[9], assim como a relação existente entre a estrutura química e a atividade anti-inflamatória dos agentes anti-inflamatórios não esteroidais (NSAI) da série dos ácidos arilalcanóicos[52], e ainda o potencial anti-inflamatório de substâncias com propriedades TXSI ou antagonistas de TX[33], propôs-se a síntese de derivados prostanoidais com características estruturais mistas de NSAI-TX (PG's)[53], utilizando-se a metodologia descrita no esquema 5, tendo no composto **19** o principal objetivo sintético desenhado [54]. Esta substância possui características comuns aos ácidos fenilacéticos substituídos e à TXB_2, uma vez que possui o anel aromático di-oxigenado substituído pela cadeia-w típica das PG's.

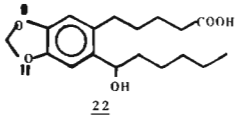
Os esquemas 6 e 7 ilustram a metodologia sintética utilizada para a síntese dos derivados homólogos de **19**, as substâncias **20** e **21**[51].



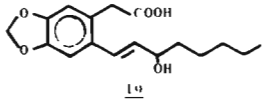
17



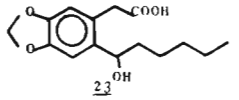
19



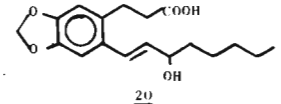
22



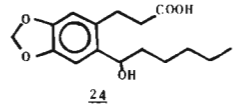
18



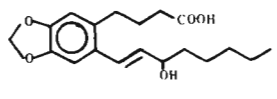
23



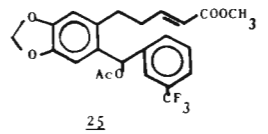
20



24



21

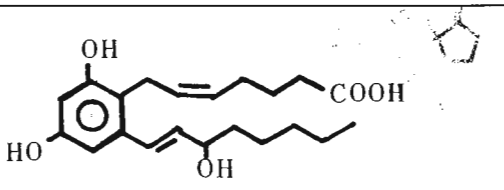


25

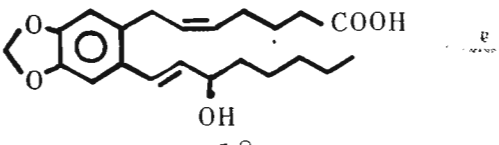
Quadro 3

SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINAS DO TIPO 9, 11-BISOXA PG

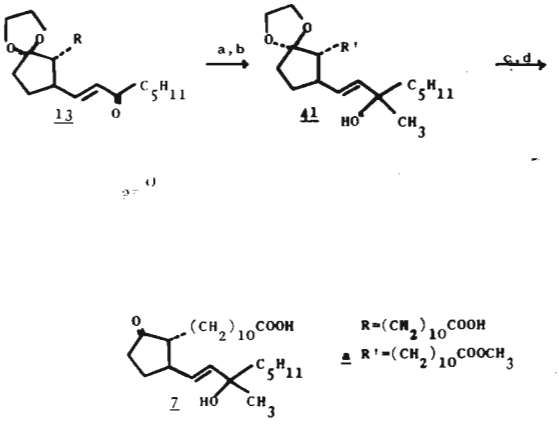
Utilizando ainda, o safrol (**17**) como matéria-prima, desenvolveu-se um método de síntese para os derivados **22-25**, que se caracterizam estruturalmente pela presença de um padrão 9, 11-bisoxa PG[55], em substituição à unidade ciclopentânica di-oxigenada típica de prostaglandinas. Entre os derivados sintetizados incluem-se substâncias com características estruturais mistas NSAI-PG **23**[56]. O esquema 8 ilustra a rota sintética empregada para a síntese de **22** e **23**[53, 54].



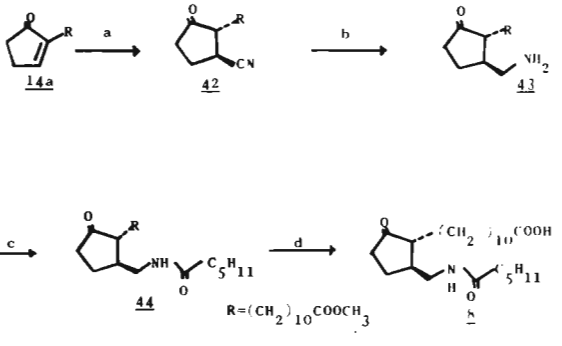
18a[50]



18

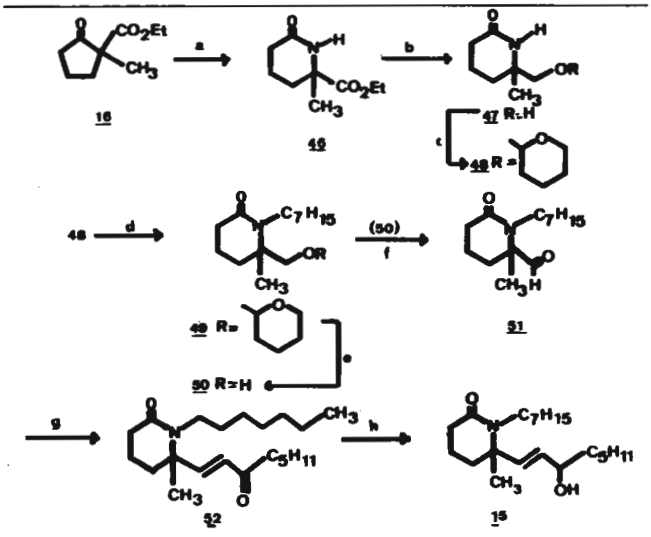


Esquema 2 – a) CH_3MgI, $C_2H_5OC_2H_5$, -70°C (78%); b) CH_2N_2, $C_2H_5O\,C_2H_5$, (99%); c) HCl, dioxana/H_2O; d) K_2CO_3, MeOH aq. (89%).

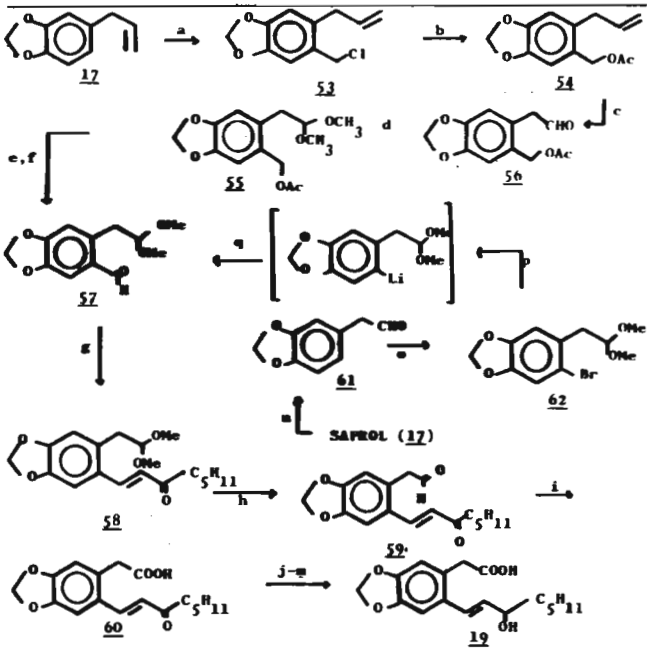


Esquema 3 – a) $CH_3C(OH)CNCH_3$, $NaCO_3$ (90%); b) H_2, PtO_2, $CHCl_3$ (86%); c) $C_5H_{11}COCl\,NEt_3$ (90%); d) K_2CO_3, dioxana/H_2O (93%).

Finalmente foi definido como objetivo sintético adequado o composto **25**, um prostanóide híbrido da série 9,11-bisoxa PG, possuindo ambas as cadeias modificadas. Ao nível da cadeia-w observa-se a presença de um padrão estrutural **m**-trifluormetilfenil, similar àquele presente no Equimate^R[58], substância com importantes propriedades abortivas de em-



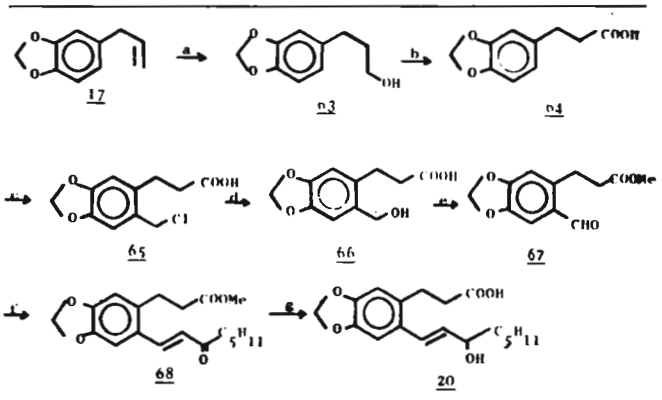
Esquema 4 – a) NaN_3, $CHCl_3$, H_2SO_4, t.a. (70-82%); b) $NaBH_4$, t-BuOH/MeOH, refluxo, (79%); c) DHP, TsOH/THF(cat.), CH_2Cl_2 (80%); d) $C_7H_{15}Br$, NaH, THF (35%); e) AcOH aq. (75%); f) CrO_3.Pi, CH_2Cl_2, 0°C (50-65%); g) $(MeO)_2POCH_2COC_5H_{11}$, KH, DME (60%); h) $NaBH_4$, $CeCl_3.7H_2O$, CH_3OH (95%).



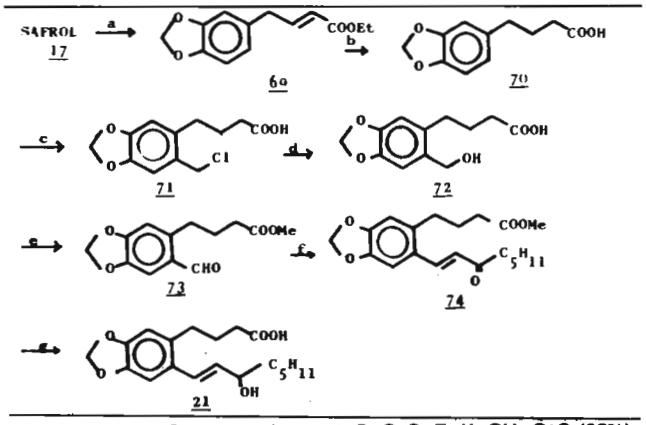
Esquema 5 – a) CH_3OCH_2Cl, AcOH, t.a., 20h (85); b) NaOAc/AcOH, refluxo, 6h. (80%); c) O_3 –O_2, AcOH; Zn/AcOH, 0°C (75%); d) 2,2-DMP, MeOH0°C (85%); e) NaOH 6N, dioxana/H_2O (100%); f) PDC, CH_2Cl_2 (95%); g) $(MeO)_2POCH_2COAm$, NaH, DME (75%); h) 15% H_2SO_4, aq. CH_3COCH_3 (100%); i) H_2CrO_4, CH_3COCH_3, 0°C (86%); j) $NaBH_4$, MeOH, – 15°C; k) CH_2N_2, éter; l) cromatografia; m) K_2CO_3 aq., MeOH; n) O_3–O_2; ZN/AcOH (85%); o) Br_2, MeOH; TsOH (80%); p) Me-Li, éter; q) DMF (89%).

prego atual em medicina veterinária. A introdução desta subunidade estrutural, caracterizando neste novo derivado sintético um padrão do tipo difenilcarbinol, pretende introduzir fatores de proteção à ação da PGDH, enquanto que a presença de uma ligação dupla suplementar, em relação às PG's, na posição 2-3 da cadeia ácido carboxílico, anula o processo de oxidação típico desta cadeia[56, 59].

O esquema 9 descreve a metodologia sintética utilizada, caracterizando-se por uma inversão de polaridade da posi-



Esquema 6 – a) $NaBH_4$, BF_3.éter, diglima; 30% H_2O_2, NaOH aq. (80%); b) H_2CrO_4, Me_2CO, 0°C (92%); c) CH_3OCH_2Cl, AcOH (85%); d) 1M NaOH aq. (86%); e) CH_2N_2, Et_2O-dioxana (100%); PDC, CH_2Cl_2 (95%); f) $(MeO)_2$ P(O) $CH_2COC_5H_{11}$, NaH, DME (73%); g) $NaBH_4$, MeOH, –15°C (83%); K_2CO_3, MeOH, H_2O (100%).



Esquema 7 – a) O_3–O_2, AcOH, –10°C–0°C; Zn/AcOH, 0°C (95%); Ph_3P=CHCOOEt, THF, refluxo (96%) (mistura E/Z); b) H_2, 10% Pd/C, AcOEt (100%); 6M NaOH aq., dioxana (99%); c) CH_3OCH_2Cl, AcOH (85%); d) 1M NaOH aq. (85%); e) CH_2N_2, Et_2O-dioxana (100%); PDC, CH_2Cl_2 (93%); f) $(MeO)_2P(O)$ $CH_2COC_5H_{11}$, NaH, DME (75%); g) $NaBH_4$, MeOH, –15°C (86%); K_2CO_3, MeOH, H_2O (100%).

ção 6 do anel aromático do produto natural de partida, em relação à rota desenvolvida para a síntese dos demais derivados 9,11-bisoxa PG[60], o que, além de ilustrar a versatilidade química desta substância natural, desejável para seu emprego como matéria-prima em síntese multi-etapas, exemplifica a flexibilidade das vias sintéticas desenvolvidas para a obtenção de novos prostanóides modificados utilizando o safrol 17 como substância de partida.

SÍNTESE DE NOVOS ANÁLOGOS DE PROSTACICLINAS

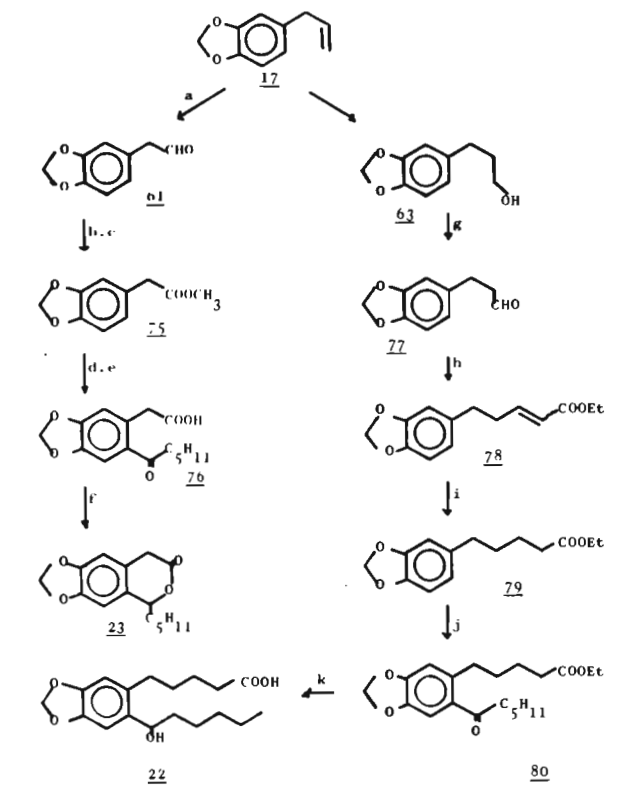
A cascata do AA[8] permite constatar-se que a partir dos endoperóxidos de PG, primeiros compostos bioformados a partir do AA por ação do complexo CO, originam-se as prostaglandinas propriamente ditas, as tromboxanas e a prostaciclina. Tendo efetuado a síntese de novos análogos de PG e de TX, complementamos nossos estudos sobre a síntese de novos prostanóides desenvolvendo um método de síntese para derivados modificados de prostaciclinas, complementando assim a trilogia de derivados bioformados a partir da PG H_2/PG G_2[61].

A importância biológica da PG I_2 no fenômeno da agregação plaquetária, onde exerce efeitos antagônicos a TX A_2, manifestando ação anti-agregante, aliada à sua labilidade

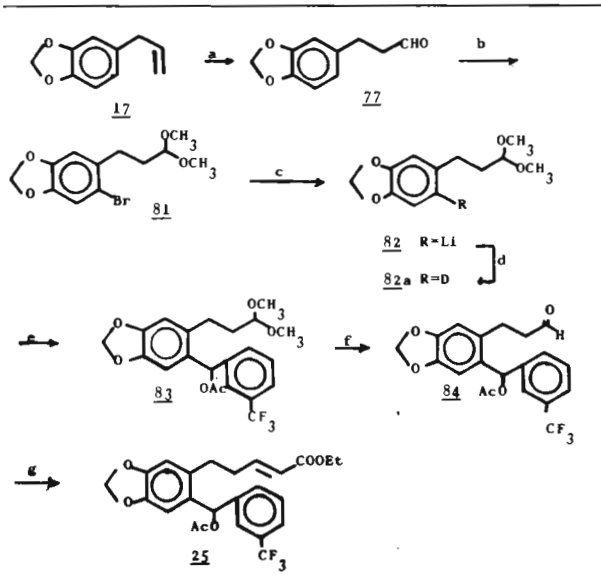
química devida à presença da função éter de enol cíclico em sua estrutura, tem motivado diversos grupos de pesquisa a sintetizarem análogos modificados, possuindo o mesmo perfil de atividade biológica e de maior estabilidade química.

Considerando os dados disponíveis sobre a relação estrutura e atividade desta série, desenhou-se o composto **26** como objetivo sintético, um novo análogo pertencente à série 8w-11-desoxi PGI[62]. Sendo a PG I_2 substrato para a PG-DH, o composto 15-metilado correspondente **27** foi também sintetizado, visto que a introdução deste radical metila suplementar, modificando a natureza do álcool alílico da cadeia-w, não altera nem prejudica as propriedades de transporte através de membranas nesta família[63].

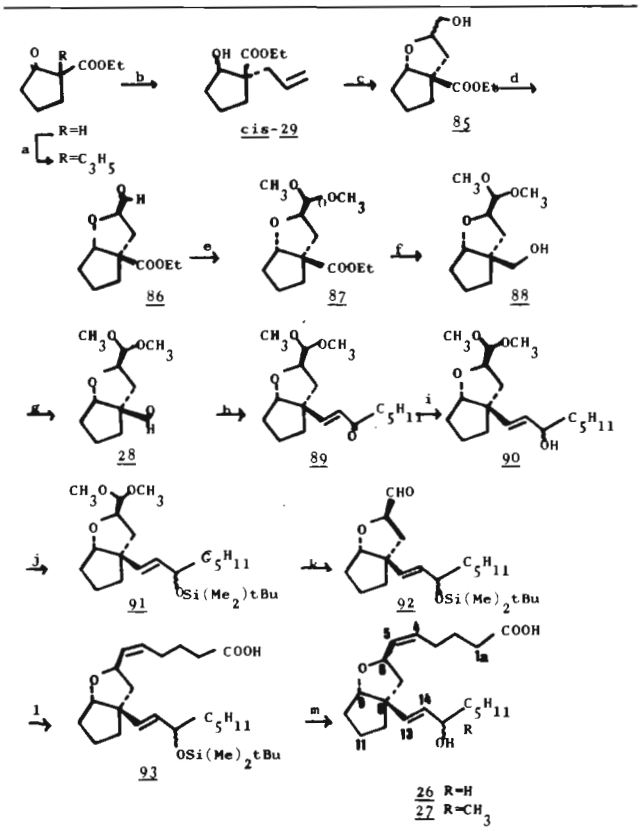
A estratégia sintética desenvolvida está ilustrada no esquema 10[64], onde se observa que foi possível o controle dos centros quirais ao nível de C-6, C-8, C-9, além da configuração das ligações duplas presentes em C-4 e C-13. Ambos os derivados **26-27** foram preparados, parcialmente, através de uma mesma rota sintética, utilizando como intermediário comum o composto que possui a função enona na cadeia-w, obtido por uma reação de Emmons-Horner sobre o aldeído adequado (esquema 10). Como intermediário-chave nesta síntese temos o dialdeído mascarado **28**, preparado a partir da 2-carboetoxiciclopentanona[65], substância de partida utilizada também para a síntese do análogo nitrogenado **15** (esquema 4). Este aldeído foi obtido por uma reação de ciclização oxidativa estereoespecífica do **cis**-2-alil-2-carboetoxiciclopentanol **29** utilizando-se o perácido m-clorobenzóico[66].



Esquema 8 – a) O_3O_2, AcOH; Zn/AcOH; b) H_2CrO_4, Me_2CO; 0°C (75%); c) CH_2N_2, dioxana: Et_2O (100%); d) $C_5H_{11}COOH$, $HClO_4$ (cat.), $(CF_3CO)_2O$ (62%); e) K_2CO_3, MeOH H_2O (98%); f) $NaBH_4$, MeOH, −10°C (88%), g) PDC, CH_2Cl_2 (92%); h) $Ph_3P{=}CHCO\text{-}OEt$, THF (88%); i) H_2, 10% Pd/C, AcOet (98%); j) $C_5H_{11}COOH$, $(CF_3CO)_2O$, $HClO_4$ (cat.) (65%); k) $NaBH_4$, MeOH, −10°C (90%).



Esquema 9 – a) $NaBH_4$, $BF_3.Et_2O$, diglima; 30% H_2O_2, NaOH aq. (80%); PDC, CH_2Cl_2 (92%); b) Br_2 (3,4 eq.) MeOH, 2,2-DMP (cat.), 0°C, 30 min. (85%); c) nBuLi (2,05 eq.) THF, −78°C, 1h.; d) D_2O ex.; e) **m**-$CF_3C_6H_4CHO$ (2,0 eq.), −78°C a t.a., THF, 2h. (85%); Ac_2O, 4-DMAP, t.a., 30h; (67%); f) 15% H_2SO_4 aq., Me_2CO, t.a., 2h (100%); g) $Ph_3P{=}CHCOOEt$ (1,72 eq.), THF, refluxo, 12h (82%).



Esquema 10 – a) BrC_3H_5, K_2CO_3, Me_2CO (90%); b) $NaBH_4$, MeOH (87%); c) **m**-CPBA (1,1 eq.), CH_2Cl_2 (96%) d) $(COCl)_2$, NEt_3, DMF (75%); b) 2,2-DMF, Me_2CO, TsOH (cat.) (78%); f) $LiAlH_4$, Et_2O (75%); g) $(COCl)_2$, NEt_3, DMSO (85%); h) $(MeO)_2\text{-}P(O)\ CH_2COC_5H_{11}$, KH, KME, −78°C a t.a. (75%); i) $NaBH_4$, $CeCl_3.7M_2O$, MeOH (75%); j) $tBuMe_2SiCl$, imidazol, DMF (87%); k) Amberlite IR-120, $CH_3CO\text{-}CH_3$ (56%); $(COCl)_2$, NEt_3, DMSO (54%); l) $Ph_3P\ (CH_2)_4\ COOH.Br$, nBuLi, THF (54%); m) AcOH, THF, H_2O (52%).

Os diversos compostos biciclicos do tipo 2-oxabiciclo[3.3.0] octano, preparados como sistemas modelo, permitiram um estudo simultâneo de suas propriedades espectroscópicas de ressonância magnética nuclear de ^{1}H e ^{13}C, resultando na descoberta de um método extremamente prático para se determinar a esteroquímica relativa ao nível C-2* nesta série[67], pela simples observação do valor de deslocamento químico ou do padrão de desdobramento do sinal de H-1* ou C-1*, respectivamente.

Um estudo preliminar da reação de ciclização oxidativa de **cis-29** (etapa c, esquema 10)[64,68] permitiu explicar-se a regiosseletividade do processo à luz das regras empíricas de ciclização de Baldwin[69].

CONCLUSÃO

Neste trabalho descreveram-se, de forma resumida, os resultados obtidos na síntese de novos análogos de prostaglandinas, tromboxanas e prostaciclinas, incluindo-se derivados com características estruturais mistas de NSAI-TX(PG), utilizando-se produtos naturais abundantes[70] ou substâancias disponíveis no parque industrial químico do país como matéria-prima.

Durante o desenvolviento desta linha de pesquisas, ainda objeto de estudos e nosso grupo de pesquisas no Departamento de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da U.F.R.J., foram alcançados outros objetivos sintéticos que não foram descritos aqui por limitação de espaço. Entre estes, encontram-se um novo método de síntese da sarcomicina[71]; um método de síntese biomimétrica da danaidona, um farômonio de borboleta[72], utilizando a monocrotalina alcalóide majoritário de *Crotalaria retusa*, planta invasora do Campus da U.F.R.J.[73]; a primeira síntese enatioespecífica do brasilenol, um sesquiterpeno não-isoprenóide de lesma marinha[74], que permitiu confirmar a configuração absoluta de seus centros quirais, utilizando o β -pineno como matéria-prima[75, 76]

AGRADECIMENTOS

O autor manifesta seus sinceros agradecimentos a Luiz Nelson L. F. Gomes, Anibal de L. Pereira, Fernando A. S. Coelho, Florence M. C. de Farias, Vera L. Garcia e Francisco C. Biaggio pelos esforços empreendidos no laboratório, responsáveis pelos resultados descritos neste trabalho.

Agradecemos ao CNPQ pelo apoio financeiro concedido e pelas bolsas de pesquisador (EJB) e de mestrado (LNLFG, FASC, FMCF, ALP); à FAPESP pelas bolsas concedidas (VLG, FCB).

Agradecemos aos Professores Paulo R. R. Costa (NPPN-UFRJ), pelo crédito e interesse em nossas propostas; Antônio J. Lapa (EPM-SP) e João B. Calixto (UFSC-SC) pelos resultados preliminares dos ensaios biológicos.

Manifestamos nossos agradecimentos ao Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos pelas facilidades oferecidas, que permitiram viabilizar em resultados muitas de nossas propostas sintéticas, durante o período em que integramos seu Corpo Docente. Agradecemos especialmente aos professores Timothy J. Brockson e José Tércio B. Ferreira pelas profícuas discussões efetuadas.

(*) Numeração do sistema bicíclico.

BIBLIOGRAFIA E NOTAS

1. Este trabalho é parte de Teses de Mestrado de estudantes do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de São Carlos, SP, e do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, citados nas referências 39, 48, 51, 57, 61.
2. E.J. Barreiro, *Quím. Nova. 2,* 99 (1979).
3. S. Bergstrom, R. Eliasson, U.S. von Euler e J. Sjovall, *Acta Physiol. Scand., 45,* 133 (1959); S. Bergstrom, R. Ryhage, B. Samuelsson e J. Sjovall, *Acta Chem. Scand., 16,* 501 (1962); S. Bergstrom e J. Sjovall, *ibid, 14,* 1701 (1960); S. Abrahamson, *Acta Crystallogr., 16,* 409 (1963).
4. P. Needleman *et al.,* Ann. Rev. Biochem., *55,* 69 (1986).
5. S. Moncada e J.R. Vane, *Br. Med. Bull., 39,* 209 (1983).
6. . Borgeat, *J. Med. Chem., 24,* 121 (1981).
7. P. Needleman, J. Turk, B.A. Jakschik, A.R. Morrison e J.B. Lefl-kowith, *Ann. Rev. Biochem., 55,* 69 (1986).
8. S. Bunting, S. Moncada e J.R. Vane, *Br. Med. Bull., 39,* 271 (1983).
9. E. Arrigoni-Marteli, "Inflammation and antiinflammatories Agents", Halsted Press, Nova Iorque, EUA, 1977.
10. P.W. Collins, *J. Med. Chem., 29,* 437 (1986).
11. A.L. Blum, *Am. J. Med., 79,* (Suppl. 2C), 8 (1985).
12. M.R. Bell, F. H. Batzold e R.C. Winnecher, *An. Rept. Med. Chem., 21,* 169 (1986).
13. P.D. Buisseret, *Scientific American,* 82 (1982).
14. A. Gescher, *Bioch. Pharmacol., 34,* 2587 (1985).
15. S. Ferreira, *Ciência Hoje, 3,* 56 (1985)
16. F.B. Ubatuba, N.G. Read, S. Moncada e J.R. Vane, VII Congresso Latinoamericano de Farmacologia, U.S.P., São Paulo, 1978.
17. S. Buting, S. Moncada e J.R. Vane, *Br. Med. Bull., 39,* 271 (1983).
18. S. Bergstrom, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 22* 858 (1883).
19. A falta de especificidade de ação das PG's é função de sua biossíntese tissular; *cf.* M.A. Crawford, *Br. Med. Bull., 39,* 210 (1983).
20. *cf.* R.H. Green, P.F. Lambeth, R.F. Newton e S.M. Roberts em "Aliphatic and Related Natural Product Chemistry", vol. 3, Royal Society of Chemistry, Londres, 1983, p. 107.
21. C.W. Thornber, *Chem Soc. Rev., 8,* 563 (1979); C.A. Lipinski, *An. Rept. Med. Chem., 21,* 283 (1986).
22. W. Bartmann, *Angew Chem. Int. Ed. Engl., 14,* 337 (1975).
23. Y.S. Bakhie, *Br. Med. Bull., 39,* 214 (1983); G.R. Bourne e D.E. Hathway, "Foreign Compunds Metabolism in Mammals", vol. 5, The Chemical Society, Londres, 1979, p. 387.
24. R.J.K. Taylor, em "New Syntethic Routes to Prostaglandins and Thromboxanes", S.M. Roberts & F. Scheimann Eds., Academic Press, Nova Iorque, EUA, 1982, p. 191.
25. R.A. Johnson e E.G. Nidy, em "Chemistry, Biochemistry & Pharmacological Activity of Prostanoids", S.M. Roberts & F. Scheinmann Eds., Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, 1979, p. 274.
26. A. Benett, em "Advances in Drug Resaerch", N.J. Harper & A.B. Simmonds eds., vol. 8, Academic Press, Nova Iorque, 1973, p. 83; A. Benett e J. Posner, *Br. J. Pharmacol., 42,* 584 (1971).
27. Inter alia: H.S. Hansen, *prostaglandins, 12,* 647 (1976); J.C. McGuire e F.F. Sun, *Arch. Biochem. Biophys., 184,* 92 (1978); C. Robinson, S.H. Peers, K.A. Waldell, I.A. Blair e J.R.S. Hoult, *Biochem. Biophys. Acta, 712,* 315 (1982); K. Patel e Y.S. Bakhle, *Prostaglandins Leukotriene Med., 10,* 221 (1983).
28. W. Bartmann, G. Beck, U. Lerch, H. Teufel, M. Babej, M. Bickel, B. Schoelkens e K. Seeger, em "Chemistry, Biochemistry & Pharmacological Activity of Prostanoids", S.M. Roberts & F. Scheinmann Eds., Pergamon Press, Oxford, Inglaterra, 1979, p. 193.
29. P.W. Collins, A.F. Gasiecki, P.H. Jones, R.F. Bauer, G.W. Gullikson, E.M. Woods e R.G. Bianchi, *J. Med. Chem. 29,* 1195 (1986).
30. J.M. Muchowski, em "Chemistry, Biochemistry & Pharmacological Activity of Prostanoids", S.M. Roberts & F. Scheinmann Eds., Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 39.
31. Derivados 15-epi nesta série têm demonstrado ação antagônica ao nível da musculatura bronquial: D.N.R. Jaill e K.D. Jaitly, *Prostaglandins, 11,* 573 (1976).
32. 8-aza-11-desoxi PGE_1: P.A. Zoretic, B. Branchand e N.D. Sinha, *J. Org. Chem., 42,* 3201 (1977); 11-desoxi-12-aza PG: J.C. Armande e U.K. Pandit, *J. Royal Netherlands Chem. Soc., 99,* 87 (1980); 10-aza-11-desoxi PG: P.A. Zoretic, F. Barcelos, J. Jardin e C. Bhakta, *J. Org. Chem., 45,* 810 (1980).
33. P.E. Gross e R.P. Dickinson, em "Second SCI-RSC Medicinal Chemistry Symposium", J.C. Emmett Ed., Royal Society of Chemistry, Londres, 1984, p. 268; N.F. Ford, L.J. Browne, T. Campbell, C. Gemenden, R. Goldstein, C. Gude e J.W.F. Wasley, *J. Med. Chem., 28,* 164 (1985); K. Kato, S. Ohkawa, S. Terao, Z-L Terashita e K. Nishikawa, *J. Med. Chem., 28,* 287 (1985); P.E. Cross, R.P. Dickinson, M.J. Parry e M.J. Randall, *J. Med. Chem., 29,* 342, 1637, 1643 (1986); J.B. Press, W.B. Wright Jr., P.S. Chan, J.W. Marsico, M.F. Haug. J. Tauber e A.S. Tomcufcik, *J. Med. Chem., 29,* 816 (1986); K. Takaga, M. Tanaka, Y. Murakami, H. Morita e T.

Aotsuka, *Eur. J. Med. Chem., 21,* 65 (1986); W.B. Wright Jr., J.B. Press, P.S. Chan, J.W. Marsico, M.F. Haug, J. Lucas, J. Taber e A.S. Tomcufcik, *J. Med. Chem., 29,* 523 (1986).

34. S. Moncada e J.R. Vane, em "Prostacyclin", J.R. Vane & S. Bergstrom Eds., Raven Press, Nova Iorque, EUA, 1979, p. 5
35. K.C. Nicolaou, G.P. Gasic e W.E. Barnette, *Angew Chem. Int. Ed. Engl., 17,* 293 (1978).
36. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette, G.P. Gasic e R.L. Magolda, *J. Am. Chem. Soc., 99,* 7736 (1977).
37. K. Bannai, T. Totu, T. Oba, N. Okamura, A. Hazato e S. Kurozimi, *Tetrahedron Lett., 23,* 3707 (1982).
38. E.J. Barreiro, a C. Pinto, L.N.L.F. Gomes e A.L. Pereira, *Ciência & Cultura (Supl.), 31,* 371 (D.2.3.-112) (1979).
39. L.N.L.F. Gomes, Tese de Mestrado, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, UFRJ, 1982, Rio de Janeiro, RJ.
40. E.J. Barreiro e L.N.L.F. Gomes, *J. Chem. Res.,* (S) 312 (1983); (M)2701 (1983; *idem, Quím. Nova, 7,* 127 (1984); prévios resultados foram descritos em: E.J. Barreiro e L.N.L.F. Gomes, *An. Ass. brasil. Química, 33,* 115 (1982); E.J. Barreiro, L.N.L.F. Gomes e A.L. Pereira, Resumos do 3th. Internat. Conference on Organic Synthesis IUPAC, 39 (1980); E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, L.N.L.F. Gomes e A.L. Pereira, *An.Acad. brasil. Ciên., 53,* 61 (1981).
41. J.F. Bagli e T. Bogri, *Tetrahedron Lett.,* 465 (1969).
42. T. Higuchi e V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Drug Delivery Systems", ACS Symposiun Series 14, Washington, 1975; E.I. Ferreira e A. Korolkovas, Quím. Nova, 113 (1980).
43. Diferentes fosfonatos foram utilizados nesta etapa: ref. 39.
44. A determinação da configuração *E* da ligação dupla em C-13, C-14 em derivados prostanoidais sintéticos pode ser feita utilizando-se o valor da constante de acoplamento do sistema ABX típico desta família, *cf.*: A.E. Greene, M.A. Teixeira, E.J. Barreiro e P. Crabbe, *J. Org. Chem., 47,* 2553 (1982).
45. R.O. Godinho, J.A. Lapa e E.J. Barreiro, resultados não publicados.
46. R.J. Barreiro e J.B. Calixto, resultados não publicados.
47. F.C. Biaggio e E.J. Barreiro, *Ciência & Cultura (Supl.), 37,* 417 (D.2.3.) (1985).
48. F.C. Baggio, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, SP, 1985.
49. T.J. Williams, *Br. Med. Bull., 39,* 239 (1983); J.R. Boot, W. Dawson e E.A. Kitchen, *Proc. Physiol. Soc.,* 47p (1976); E.L. Becker e H.J. Showell, *An. Rept. Med. Chem., 15,* 224 (1980).
50. F. Kienzle e R.E. Minder, *Helv. Chem. Acta, 62,* 1425 (1980); outras sínteses de PG's aromáticas: C.D. Perchonock e B. Loev, *Prostaglandins, 15,* 623 (1978); G. Durrant, R.H. Green, P.F. Lambeth, M.G. Lester e N.R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I.,* 2221 (1963).
51. F.A.S. Coelho, Tese de Mestrado, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, UFRJ, 1985, Rio de Janeiro, RJ.
52. T.Y. Shen, *J. Med. Chem., 24,* 1 (1981).
53. F.A.S. Coelho, P.R.R. Costa, F.M.C. de Farias e E.J. Barreiro, *Quím. Nova, 7,* 113 (1984).
54. E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, F.A.S. Coelho e F.M.C. de Farias, *J. Chem. Res.* (S), 220 (1985); (M) 2301 (1985).
55. Harrison *et al.* descreveram a síntese de bis-oxa PG a partir do ácido ricinoléico: I.T. Harrison e V.R. Fletcher, *Tetrahedron Lett.,* 2729 (1974); Bender *et al.* utilizaram os ácidos oléicos e esteárico para a síntese de derivados 9, 11-bis-oxa PG: A.D. Bender, C.E. Berkoff, W.G. Groves, L.M. Sofranko, G.R. Wellman, J-H Liu, P.P. Begosh e J.W. Horodniak, *J. Med. Chem., 18,* 1094 (1975).
56. F.M.C. de Farias, E.J. Barreiro, F.A.S. Coelho e P.R.R. Costa, *Quím. Nova, 7,* 111 (1984).
57. F.M.C. de Farias, Tese de Mestrado, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, UFRJ, 1985, Rio de Janeiro, RJ.
58. D. Binder, J. Bowler, E.D. Brown, N.S. Crossley, J. Hutton, M. Senior, L. Slater, P. Wilkinson e N.C.A. Wright, *Prostaglandins, 6,* 87 (1974).
59. Para exemplo de PG insaturada em C-2, veja: G. Beck, W. Bartmann, U. Lerch, H. Tenfel e B. Scholkens, *Prostaglandins, 20,* 153 (1980).
60. F.M.C. de Farias, M.T. de Oliveira, P.R.R. Costa e E.J. Barreiro, *Ciência & Cultura (Supl.), 37,* 430 (D.2.3.-65) (1985).
61. E.J. Barreiro, Tese de Titular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1986, Rio de Janeiro, RJ.
62. A síntese de derivados da série 8-w, 11-desoxi PG E apresentando atividade biológica ao nível da pressão sangüínea foi descrita por Vorbrüggen *et al.*: H.Vorbrüggen, R. Raduchel, N. Schwarz e W. Skuballa, em "Chemistry Biochemistry & Pharmacological Activity of Prostanoids", S.M. Roberts & F. Scheinmann Eds., Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 347; E. Temesvari-Major, L. Gruber. I. Tomoskozi, G. Kovacs e Gy. Cseh, *Tetrahedron Lett., 21,* 4035 (1980).
63. W.S. Powell, *Biochem. Biophys. Acta, 575,* 335 (1979).
64. V.L. Garcia, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de São Carlos, SP, 1985.
65. W. Pinkey, *Org. Synth., Coll. Vol., 2,* 116 (1967)
66. V.L. Garcia e E.J. Barreiro, Abstracts of 10th International Congress of Heterocyclic Chemistry, p8-238 (1985).
67. V.L. Garcia e E.J. Barreiro, *An Acad. brasil. Ciênc., 57,* 417 (1985).
68. E.J. Barreiro e V.L. Garcia, resultados não publicados.
69. J.E. Baldwin e M.J. Lusch, *Tetrahedron, 38* 2939 (1982), e referências 2 e 3 citadas neste trabalho.
71. E.J. Barreiro, *Tetrahedron Lett., 23,* 3605 (1982); *idem, Quím. Nova, 6,* 127 (1983).
72. E.J. Barreiro, A.L. Pereira, M.A. Abla e M.F.F. Dias, *Ciência & Cultura (Supl.), 34,* 482 (D.2.5-03) (1982); E.J. Barreiro e A.L. Pereira, International Symposun in Progress of Natural Products Chemistry, University of Nottingham, 1982; A.L. Pereira e E.J. Barreiro, *Quím. Nova, 6,* 127 (1983).
73. A.L. Pereira, Tese de Mestrado, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, RJ, 1982.
74. A.E. Greene, F. Coelho, E.J. Barreiro e P.R.R. Costa, *J. Org. Chem., 51,* 4250 (1986).
75. A.E. Greene, A.A. Serra, E.J. Barreiro e P.R.R. Costa, *J. Org. Chem., 52,* 1169 (1987).
76. Outros resultados sobre a síntese de análogos de substâncias anti-inflamatórias não-esteroidais foram concluídos no laboratório, inter-alia: E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, P.R.V.R. Barros e W.M. Queiroz, *J. Chem. Res.* (S), 102 (1982); (M) 1142 (1982); P.R.R. Costa, P.R.V.R. Barros, W.M. Queiroz, M.E.F. Lima, M.T. Celestino e E.J. Barreiro, *Quím. Nova, 5,* 112 (1982); E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, P.R.V.R. Barros e R.T. de Mello, *An. Acad. brasil. Ciênc., 53,* 65 (1981); E.J. Barreiro, R.T. de Mello e M.S. Carvalho, *Quím. Nova, 4,* 108 (1981); P.R.R. Costa, V. Cascon e E.J. Barreiro, Resumos do I Simpósio Franco-Brasileiro de Química e Farmacologia de Substâncias Naturais em Inflamação, Alergia e Trombose, 1986; E.J. Barreiro, P.R.R. Costa e F.A.S. Coelho, *ibid.* 1986.

CAMINHOS SINTÉTICOS PARA SESQUITERPENOS

T.J. Brocksom, A.G. Corrêa, E.T.C. Pesquero, F.C. Silva,
F.T. Lopes, M.C. Caño de Andrade, M.A. Ceschi, N.A. Varanda,
R.B. dos Santos, S.A. Vendrasco e U. Brocksom

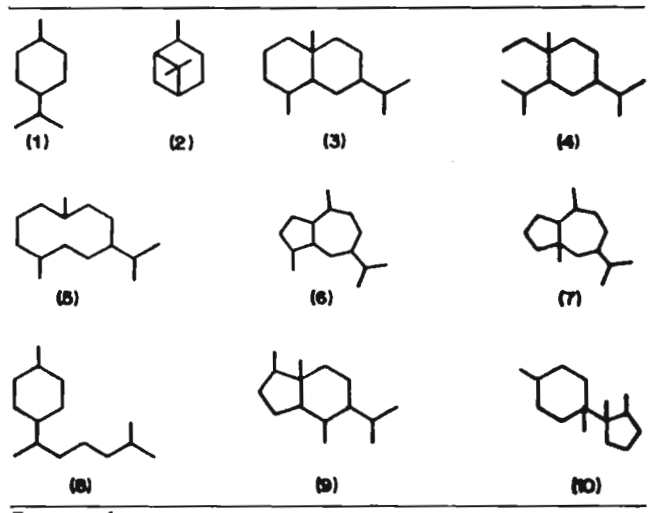
Departamento de Química,
Universidade Federal de São Carlos,
Caixa Postal 676 – Via Washington Luiz, Km 235 - 13.560 – São Carlos – SP – Brasil

A síntese total de sesquiterpenos tem sido objeto de intensas investigações nos últimos vinte e cinco anos[1-3]. Este enorme interesse se deve em parte à descoberta paralela de um amplo espectro de atividades biológicas[4] associadas com inúmeros membros desta classe de produtos naturais. Ao mesmo tempo, as complexidades estruturais encontradas nestes metabólitos secundários de quinze carbonos são apreciáveis[5, 6] e conduzem a um desafio intelectual para propor e executar as suas sínteses. Assim, os progressos notáveis ocorridos nos últimos trinta anos em síntese total[7] estão intimamente ligados aos desenvolvimentos específicos na área de sesquiterpenos.

Ao se propor estudar a síntese de sesquiterpenos, defronta-se com a necessidade de definir claramente os objetivos, que num ambiente acadêmico devem coadunar com o interesse primordial da formação de recursos humanos. Assim, a variação inevitável de reações orgânicas a serem investigadas, acoplada com as análises constantes tanto espectroscópicas como cromatográficas, perfaz um percurso ideal para o químico orgânico em formação. Desta forma há uma certa predisposição para evitar propostas sintéticas que envolvem a aplicação de metodologias sintéticas conhecidas, com pequenas variações óbvias, para alcançar a síntese formal de um produto natural. Há, sim, uma determinação de investigar novas metodologias e estratégias que nos permitem tomar conhecimento da mais variada seleção de reações orgânicas. No caso específico de sesquiterpenos esta colocação se traduz num interesse em desenvolver novas metodologias/estratégias para a síntese dos mais diversos esqueletos carbônicos encontrados. Ao mesmo tempo, reconhecimento da situação peculiar de praticar síntese orgânica no Brasil leva a uma solução dirigida: a de usar monoterpenos naturais e abundantes, isolados de óleos essenciais brasileiros, como matéria-prima.

Estes monoterpenos[8] são disponíveis em quantidade de fontes naturais renováveis na forma de um (ou às vezes ambos) enantiômero puro, que os fazem quirons[9] fundamentais. Análise retrossintética[10] é o processo conceitual inverso de síntese orgânica propriamente dita, e é utilizada aqui numa forma vinculada, já que há definição também das matérias-primas. Os principais monoterpenos pertencem aos grupos p-mentano (**1**) e pinano (**2**), enquanto os sesquiterpenos mais representativos que possuem atividades biológicas são os eudesmanos (**3**), elemanos (**4**), germacranos (**5**), guaianos (**6**), pseudoguaianos (**7**), bisabolanos (**8**), picrotoxanos (**9**) e tricotecanos (**10**).

Os pinanos (**2**) podem ser modificados em p-mentanos (**1**), de modo que os objetivos principais são o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a transformação do p-mentano (**1**) em sesquiterpenos **3** a **10** a nível do esqueleto



Esquema 1

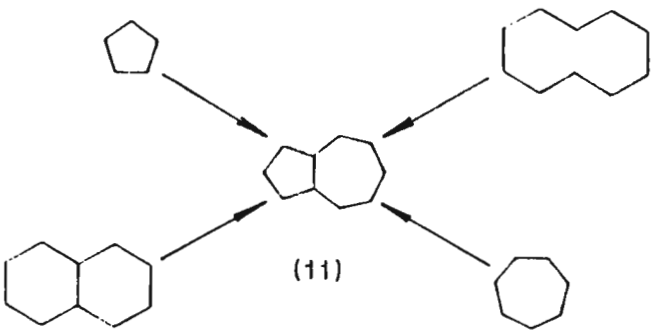
carbônico. Logicamente implica-se em questões da configuração absoluta do quiron, a configuração relativa dos novos centros quirais, e a incorporação de funções orgânicas reativas que conduziriam a produtos naturais. Por outro lado, não há uma preocupação em executar uma síntese total de um dado sesquiterpeno natural, porque sempre exige soluções específicas que não são aplicáveis ao conjunto. Há um interesse em desenvolver seqüências sintéticas via intermediários sintéticos comuns, para a construção dos esqueletos carbônicos **3** a **10** funcionalizados apropriadamente para a eventual síntese total de alvos sintéticos específicos. A seguir, pretende-se descrever as pesquisas em andamento nos últimos dois anos, com o objetivo secundário de exemplificar os conceitos sintéticos acima descritos.

CAMINHOS SINTÉTICOS PARA GUAIANOS 6 E PSEUDOGUAIANOS 7

Estes dois grupos pertencem ao esqueleto geral perhidroazulênico **11**, e a análise retrossintética permitiu uma proposta geral[11] de síntese.

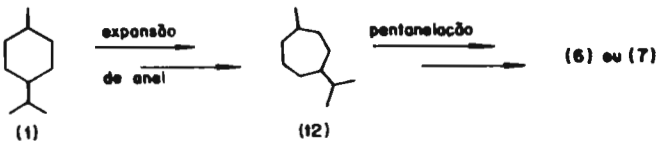
Destas quatro possibilidades, a menos executada[12, 13] é justamente a pentanelação[14] de cicloheptanos, que decidiu-se investigar detalhadamente antes da proposta acima ser publicada. Assim, o p-mentano (**1**) seria transformado por expansão de anel em um cicloheptano substituído **12**, que seria intermediário-chave para todos os tipos de guaianos (**6**) e pseudoguaianos (**7**).

Decidiu-se investigar a expansão de anel do p-mentano



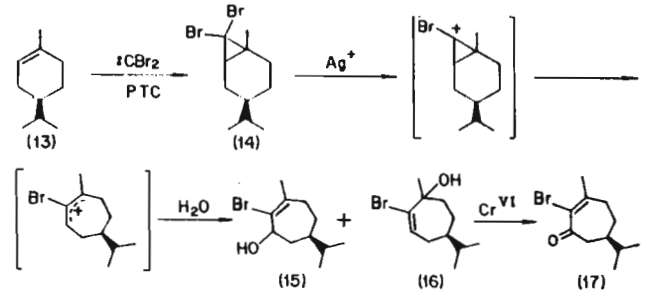
Esquema 2

(**1**) por ciclopropanação nas posições 1,2 de dupla ligação C–C, e posterior rearranjo. Previu-se com isto a manutenção de quiralidade, a quimio- e regiosseletividade nas reações, e a incorporação de funções orgânicas capazes de permitir a



Esquema 3

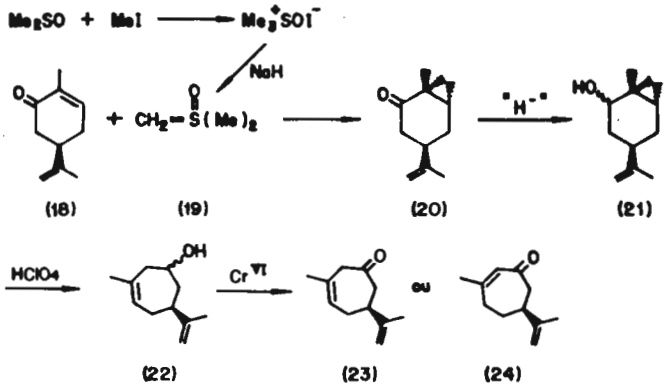
pentanelação adequada de **12**. Especificamente, investigaram-se duas metodologias diferentes que levam a uma grande flexibilidade na escolha do material de partida, em vista dos resultados positivos obtidos. Inicialmente estudou-se[15, 16] a dihalociclopropanação de alguns p-mentenos-1, seguida por rearranjo de um carbocátion ciclopropílico a um alílico, como mostrado de forma resumida a seguir.



Esquema 4

A segunda metodologia envolve a ciclopropanação de carvona (**18**) com a ilida **19** de trimetilsufoxônio, preparada de dimetilsufóxido e iodometano[17]. Redução do grupo carbonílico com hidretos mistos, seguida por rearranjo catiônico ciclopropil-carbinílico a homoalílico em condições controladas, leva a um cicloheptenol **22**. Oxidação com reagentes de cromo VI leva à cicloheptenona **23** ou **24**.

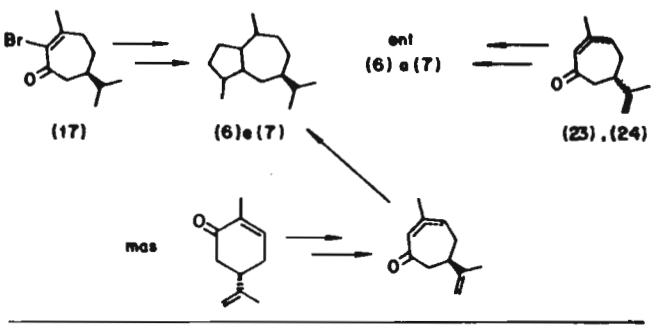
A primeira seqüência de três etapas é simples de executar, envolvendo inicialmente catálise por transferência de fase (PTC), fornecendo uma mistura diastereoisomérica de **14** (1:1). Rearranjo provocado por cátions de Ag (em excesso molar) leva à mistura de **15** e **16** (aprox. 3:7, contendo também epímeros dos álcoois em proporções não iguais).



Esquema 5

Esta mistura complexa é transformada diretamente na α-bromoenona **17** por oxidação com cromo VI.

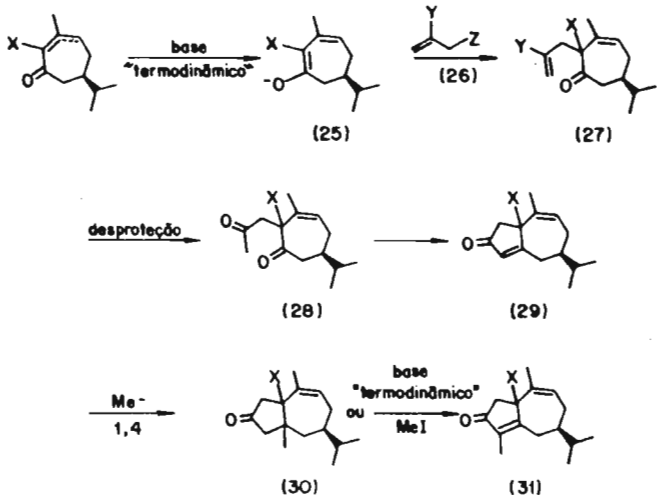
Por outro lado, a segunda seqüência de quatro etapas requer reações mais controladas, inclusive a formação e reação da ilida **19**. Neste caso, condições de PTC são menos produtivas do que o método usual que envolve NaH em condições anidras e inertes[17]. A quimio- e estereosseletividade da formação de **20** é explicada pela adição 1,4 do nucleófilo mole **19** em direção axial na conformação mais estável da carvona (**18**). O álcool **21** rearranja ao cicloheptenol **22**, quando quantidades catalíticas de ácido perclórico em concentração específica são utilizadas. Reagentes de cromo (VI) oxidam **22** a cicloheptenona **23** não-conjugada ou conjugada **24**, dependendo da basicidade do oxidante. As cetonas **23** e **24** são síntons equivalentes para a síntese dos guaianos **6** e **7**, já que se pretende alquilar os seus enolatos como mostrado a seguir. É importante frisar que estas duas seqüências levam a quirons das séries enantioméricas opostas, se pentanelações foram feitas via os grupos carbonílicos, e que **17** é da série natural dos guaianos **6** e **7**. Entretanto, existe o enantiômero da carvona (**18**) que levaria aos enantiômeros de **23** e **24** corretos para os guaianos naturais **6** e **7**.



Esquema 6

As propostas de pentanelação de **17** ou **23/24** são semelhantes e podem ser caracterizadas como mostrado a seguir.

Inicialmente tratamento de **17**, **23** ou **24** com base em condições de equilibrar os enolatos formados leva à preponderância do enolato mas estável **25**. A sua alquilação com o sínton **26** levaria ao intermediário **27**, onde **26** equivale a α-haloacetona numa forma protegida. Subseqüente desproteção de **27** a **28** desmascara o grupo acetonil pronto para a reação do aldol intramolecular fornecendo **29**. Este hidroazuleno **29** contém uma ciclopentanona que teoricamente permite incorporar o último carbono de **6** ou **7**. Adição nucleofíli-

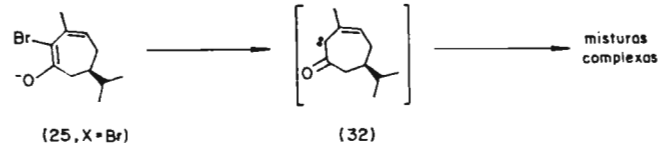


Esquema 7

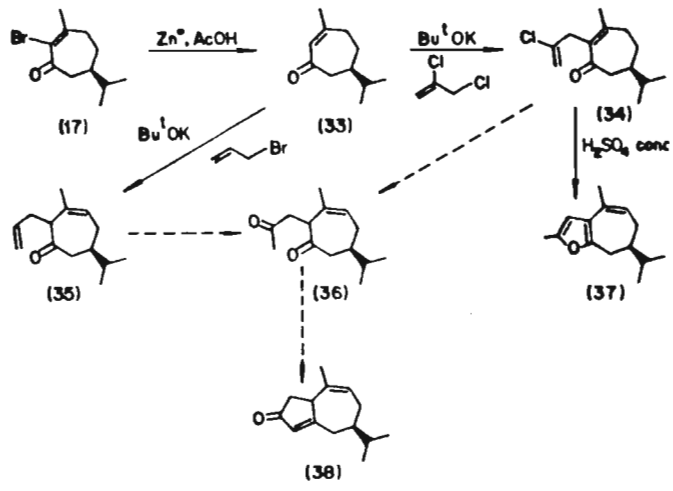
ca 1,4 de metila leva a um pseudoguaiano (**30**), enquanto alquilação "termodinâmica" com iodometano leva a um guaiano(**31**).

Escolheu-se como sínton **26** o derivado onde Y=Z=Cl para as primeiras experiências, já que é comercial e a sua aplicabilidade na seqüência proposta é bem conhecida [14].

No caso, a reação da α-bromoenona **17** com sinton (**26**, Y=Z=Cl) não levou ao produto desejado (**27**, Y=Cl, X=Br), mas às misturas complexas de difícil identificação. Reatividade semelhante foi observada entre **17** e **26** (Y=H, Z=Br) em diversas condições também, e levou a se propor a perda do ânion brometo do enolato **25**, com a formação de um α-ceto carbeno **32** estabilizado de reatividade complexa.



Esquema 8

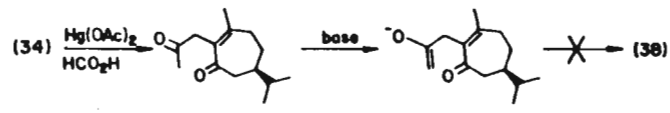


Esquema 9

Em continuação, e tentando obter evidências mais concretas para esta proposta, decidiu-se reduzir **17** para remover o bromo. Redução com zinco metálico em ácido acético levou à enona (**33**) em alto rendimento, que de certa forma demonstra uma quimiosseletividade surpreendente.

A alquilação desta enona **33** com o sinton **26** nas duas formas já apresentadas levou aos produtos **34** e **35** esperados em rendimentos razoáveis, mas com localização diferente da dupla ligação. As tentativas de hidrolisar a função clorovinil a acetonil **36** mostraram-se infrutíferas, a não ser a reação com ácido sulfúrico concentrado, que levou a um furano **37** não desejado.

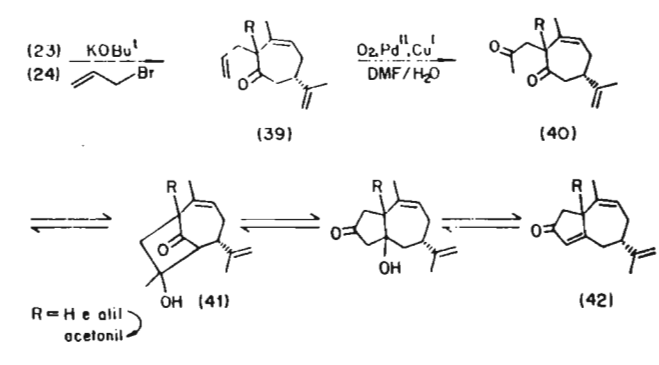
A formação do furano **37** implica numa desidratação formal do eventual intermediário **36**, e este resultado fez com que fossem testadas inúmeras condições hidrolíticas com diversos ácidos de Brönsted e de Lewis, sem entretanto obter-se êxito. De fato, obteve-se um rendimento baixo (-35%) do isômero α,β de **36**, quando se usou acetato de mercúrio e ácido fórmico em diclorometano. Neste caso, as tentativas de efetuar a reação de aldol em condições de catálise básica foram infrutíferas, devido à planaridade do sistema α-acetonil-α,β-enona, que não permite a superposição orbitalar necessária.



Esquema 10

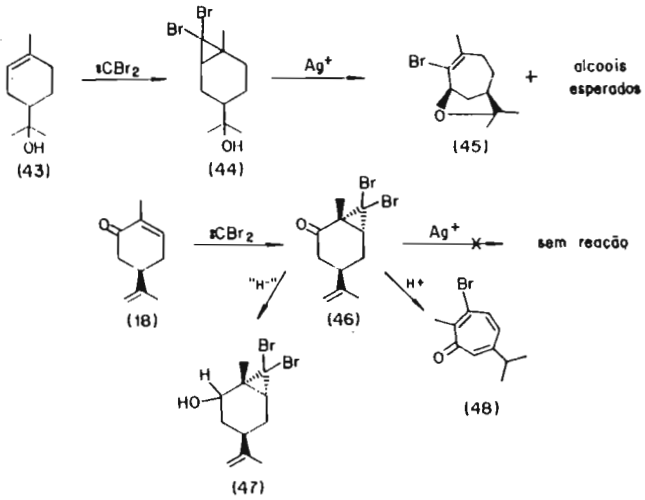
Alilação de **33** com t-butóxido de potássio e (**26**, Y=H, Z=Br) produziu **35** com dupla ligação β,γ. Oxidação com O_2 em DMF/H_2O na presença de Pd(II)/Cu(I) deve transformar o alceno terminal em cetona **36** pela reação de Wacker, e está se estudando atualmente esta reação.

Voltando aos intermediários **23** e **24**, decidiu-se investigar diretamente a pentanelação via alilação, reação de Wacker e aldol intramolecular. Assim, o produto **39** de alilação reage de forma limpa e altamente seletiva na reação de Wacker, por oxidação exclusiva na dupla ligação terminal. Os resultados preliminares são promissores quanto à formação de **40, 41** e **42** e continuam em andamento.



Esquema 11

Paralelamente, alguns resultados interessantes foram obtidos, e merecem ser relatados, embora não tenham sido levados mais adiante. A seqüência de dibromociclopropanação e rearranjo catiônico foi executada com α-terpineol (**43**) e carvona (**18**) com os seguintes resultados.

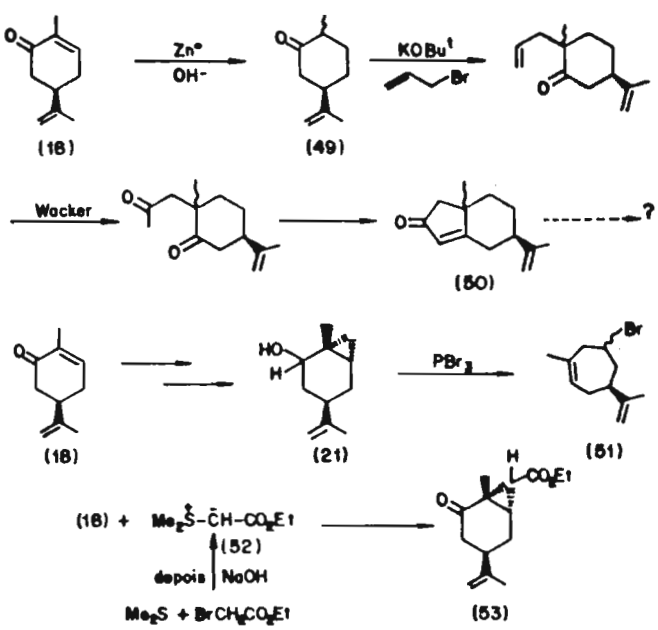


Esquema 12

O éter bicíclico **45** foi obtido em condições hidrolíticas usuais, e também na ausência de água, pelo rearranjo de **44** e captura intramolecular do carbocátion formado pelo grupo hidroxila.

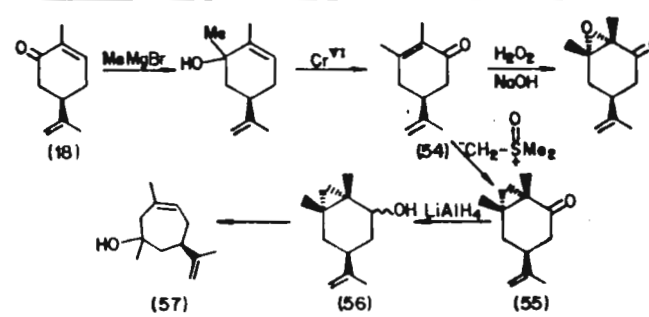
O produto **46** de dibromociclopropanação de carvona **18** mostra-se sem reatividade frente ao rearranjo, o que pode ser justificado pela baixa estabilidade do intermediário α-ceto carbocátion alílico. Aliás, este composto se mostra pouco reativo frente a nucleófilos, não formando o cetal correspondente e sendo reduzido a **47** com muito dificuldade. Rearranjo com ácido mineral fornece a cicloheptatrienona **48**, de estrutura interessante mas pouca aplicabilidade sintética.

A seqüência de pentanelação por alilação, reação de Wacker e aldol foi testada com sucesso no composto modelo dihidrocarvona (**49**), com a formação do intermediário sintético hidrindenona **50** de aplicação posterior.



Esquema 13

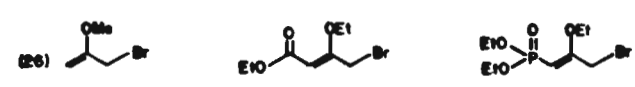
Rearranjo de Julia-Johnson[18] foi testado com o intermediário **21** usando PBr_3 e forneceu o brometo homoalílico **51**. Carvona **18** reage com ilidas estabilizadas com o EDSA **52** (dimetilsulfurilidenoacetato de etila) formando o ciclopropano substituído **53**, de inegável aplicação sintética. Adição de metil Grignard à carvona (**18**), seguida por oxidação com Cr(VI), leva a 6-metil carvona (**54**) [19], que também sofre reações nucleofílicas na dupla conjugada, embora com a esperada diminuição da velocidade de reação.



Esquema 14

Adição de ilida **19** de trimetilsulfoxônio a **54**, redução a **56** com hidretos mistos e rearranjo com ácido perclórico, forneceu o cicloheptenol **57** metilado na posição encontrada nos pseudoguaianos (**7**), o que leva a se sugerir sua utilidade na síntese destes sesquiterpenos.

Análise da situação global leva a indicar experiências já em andamento. Assim, as quatro cicloheptonenas **17, 23, 24** e **33** devem ser aproveitadas ao máximo possível. Portanto está se estudando a preparação de novos síntons **26** para o grupo α-haloacetonil, que são facilmente alquilados e depois desmascarados [14].



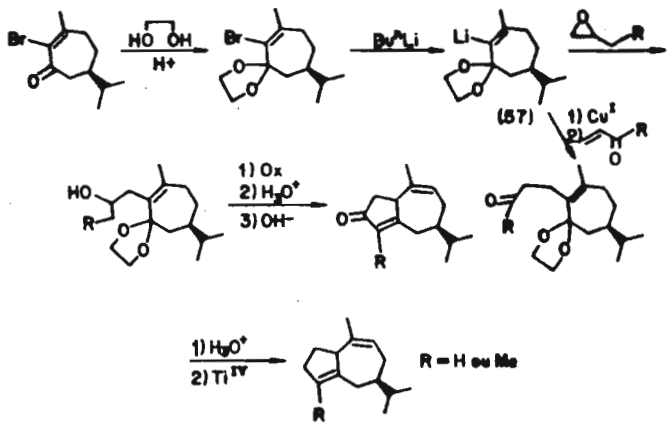
Esquema 15

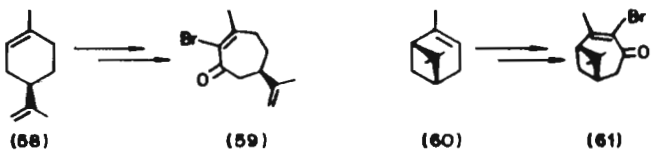
A α-bromoenona **17** merece um estudo maior da sua reatividade química, e inicialmente está se investigando a sua metalação a **57**, que pode ser alquilado como mostrado a seguir.

Resultados positivos neste sentido então sugerem aplicação da seqüência da expansão de anel **13** a **17** a outros monoterpenos como limoneno **58** a **59** e α-pineno **60** a **61.**

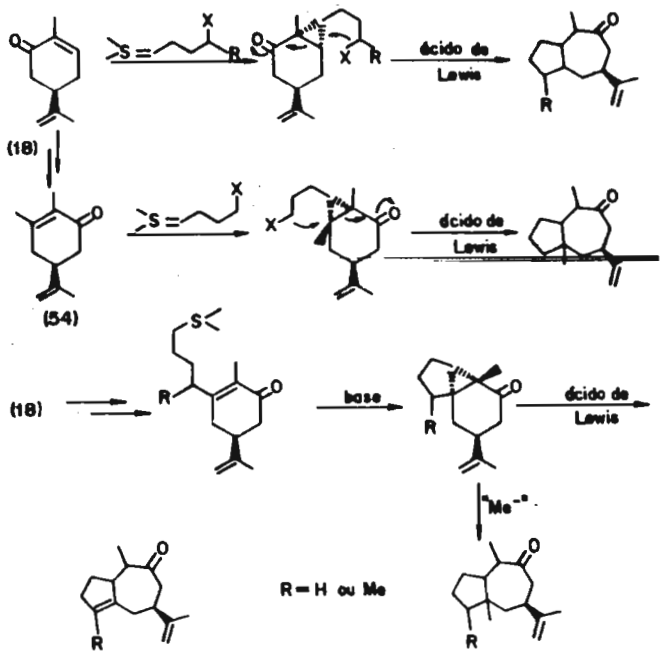
De forma semelhante já está se iniciando um estudo para estender resultados obtidos com carvona (**18**), como mostrado no Esquema 17.

Finalmente convém colocar esta abordagem no contexto, e citar que Heathcock e col.,[12] e Rigby e col.,[13] já apresentaram soluções de uso de compostos cicloheptânicos simples e aquirais, que foram pentanelados e levados a produtos naturais.





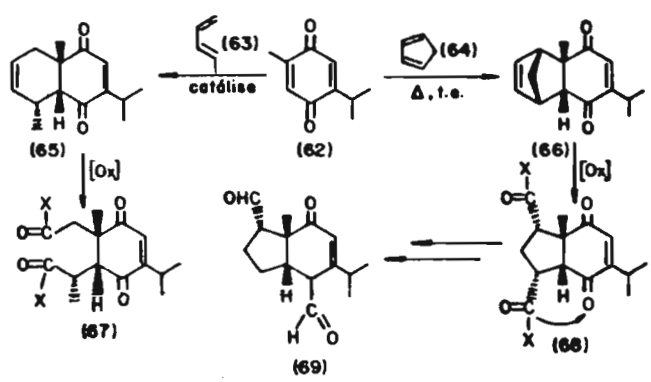
Esquema 16



Esquema 17

CAMINHOS SINTÉTICOS PARA EUDESMANOS (3), ELEMANOS (4) E PICROTOXANOS (9)

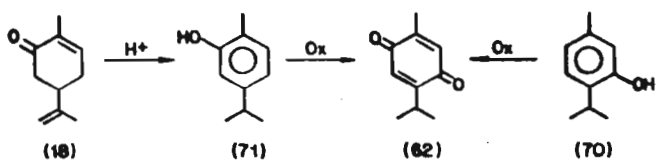
A relação entre eudesmanos (**3**) e elemanos (**4**) é obviamente a questão de uma ligação C–C simples, enquanto os picrotoxanos (**9**) possuem um esqueleto carbônico bastante diferenciado. Entretanto, através da reação de Diels-Alder, pode-se reunir estes três grupos numa única estratégia sintética. A p-benzoquinona monoterpênica timoquinona (**62**) seria um excelente dienófilo na reação de Diels-Alder, e cicloadição com piperileno (**63**) e ciclopentadieno (**64**) leva a intermediários chaves **65** e **66** para os três grupos de sesquiterpenos em pauta.



Esquema 18

O cicloaduto **65** já possui o esqueleto carbônico dos eudesmanos (**3**), e clivagem oxidativa da ligação dupla isolada leva ao dialdeído monocíclico **67** do esqueleto carbônico dos elemanos (**4**). Por outro lado, o cicloaduto **66**, quando sofre uma clivage oxidativa da ligação dupla isolada, fornece **68**. Em princípio transposição do carbono assimilado leva a intermediário **69**, de esqueleto carbônico dos picrotoxanos (**9**).

Embora a timoquinona (**62**) seja comercial, o seu custo se torna elevado e proibitivo quando usada como matéria-prima, e assim desenvolveu-se um método simples para sua obtenção de monoterpenos abundantes. A oxidação dos monofenóis monoterpênicos timol (**70**) e carvacrol (**71**) é a solução óbvia, já que ambos são relativamente abundantes de fontes naturais, e ainda rearranjo de carvona (**18**) catalisado por ácidos produz carvacrol (**71**). Então investigou-se um método de oxidação com oxigênio molecular, usando um complexo de cobalto II como catalisador, em dimetilformamida como solvente [20].

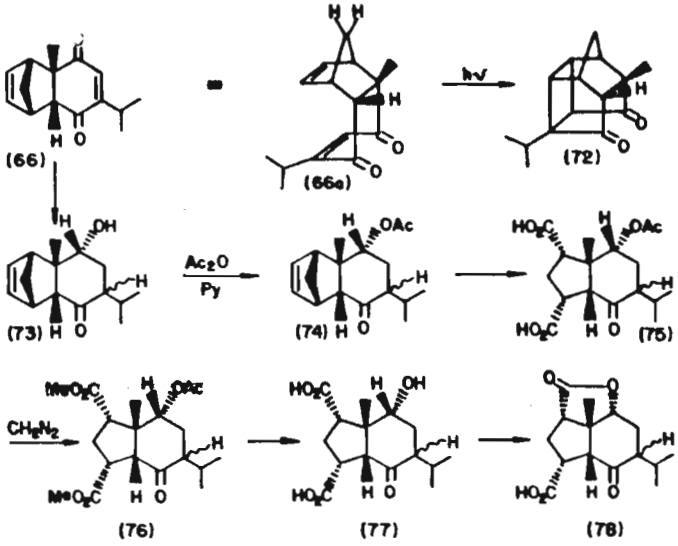


Esquema 19

A reação de Diels-Alder entre timoquinona (**62**) e piperileno (**63**) é teoricamente complexa, devido à assimetria do dieno e à presença de estereoisômeros **cis-** e **trans-** **63**. Também a timoquinona (**62**) é um duplo dienófilo, podendo reagir em ambas as ligações duplas C–C. No caso, reações convencionais termolíticas forneciam misturas de produtos que variavam conforme o solvente usado. Entretanto, é conhecido que catálise com ácidos de Lewis pode provocar inversão da orientação de cicloadição e, de fato, cloreto de estanho (IV) em diclorometano com **trans-** piperileno (**63**) levou à formação de um produto em alto rendimento. Por analogia com exemplos semelhantes [21], e analisando-se os dados espectroscópicos simples, julga-se ser a estrutura **65** indicada para este produto. Experiências de desacoplamento homonuclear (^1H) estão em andamento para comprovar esta suposição.

A reação de Diels-Alder com ciclopentadieno (**64**) é mais simples, devido à sua simetria, podendo fornecer somente produtos de cicloadição nas duas duplas com esteroquímica **exo** ou **endo**. Simples aquecimento dos dois reagentes em solvente leva a um alto rendimento do cicloaduto **66**, comprovado por espectroscopia e pela fotociclisação ao produto **72**.

A clivagem oxidativa do cicloaduto **66** é extremamente complicada pela sua estereoquímica, que apresenta impedimento estérico nas duas faces da ligação dupla, como pode ser visto na estrutura **66a.**

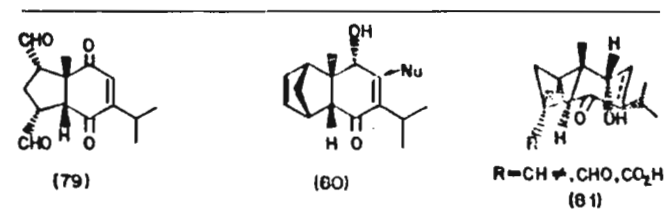


Esquema 20

Redução de **66** com hidreto de alumínio e lítio leva ao produto **73,** que representa um resultado inicialmente surpreendente. Entretanto Liotta e colaboradores [22] recentemente demonstraram que este resultado é normal com outros cicloadutos semelhantes e, é devido exatamente à conformação preferida **66a** da junção **cis-** dos anéis. Proteção da hidroxila como o seu acetato **74,** e clivagem oxidativa como permanganato de potássio sob silica gel[23], fornece o diácido **75.** Foram testados diversos outros métodos oxidativos sem se obter êxito (ozonólise, perácido/ácido, permanganato/periodato) tanto com **66** quanto com **74,** o que atesta a situação estereoquímica ainda existente após redução parcial para **74.**

Esterificação do diácido **75** com diazometano fornece o acetoxidiéster **76,** permitindo o seu isolamento e sua purificação. Saponificação total leva ao hidroxi-diácido **77,** que lactoniza a **78** em contato com ácido. A estrutura **78** é importante sinteticamente, em vista das estruturas dos picrotoxanos que incluem justamente lactonas e pirolidinas.

Está se estudando a clivagem oxidativa da endiona **66** e dos derivados **73** e **74** com cloreto de rutênio com periodato, e iodo com acetado de prata (hidroxilação de Woodward), bem como a ozonólise, com o intuito de se obter o dialdeído **79** correspondente ao diácido **77.** De forma semelhante deve-se oxidar o intermediário **65** dos elemanos para se obter **67.** Também procura-se reduzir a endiona **66** de forma simples ao álcool **80,** que assim permitiria adições nucleofílicas 1,4 na enona remanescente. Fundamental nesta abordagem sintética é a junção **cis-** dos anéis construídos na reação de Diels-Alder, pois o formato flexível, mas côncavo, favorece regio e estereosseletividades especiais. Aí, reação destes compostos com bases fracas inverte a configuração do hidrogênio na junção levando à configuração **trans- 81,** que possibilita novas regio- e estereosseletividades com o formato rígido e plano das **trans**-hidrindanonas **81.**

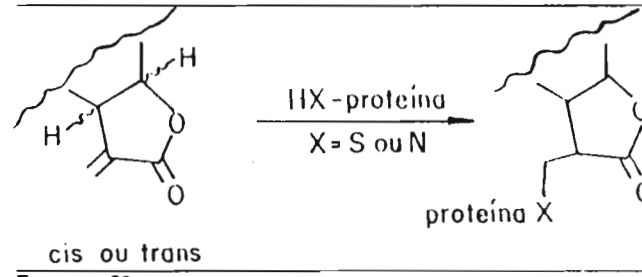


Esquema 21

A reação de Diels-Alder na síntese de sesquiterpenos tem sido pouco acionada, possivelmente por falta da reatividade de eventuais dienófilos do tipo enona, como carvona (**18**)[24]. Aparentemente a p-benzoquinona timoquinona (**62**) devolve a reatividade dienófila, e assim toda a quimio-, regio- e estereosseletividade desta reação poderosa pode ser aproveitada ao máximo possível.

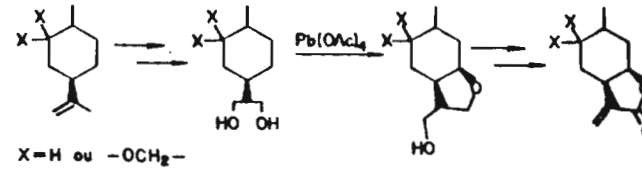
CAMINHOS SINTÉTICOS PARA α-METILENO-γ-BUTIROLACTONAS MONO- E SESQUITERPÊNICAS

A função α-metileno-γ-butirolactônica, presente em inúmeros sesquiterpenos bioativos, tem sido responsabilizada pela sua atividade biológica. Propõe-se com alguma comprovação experiemental a adição 1,4 de grupos nucleofílicos das proteínas, que assim modifica as propriedades biológicas destas proteínas[25].



Esquema 22

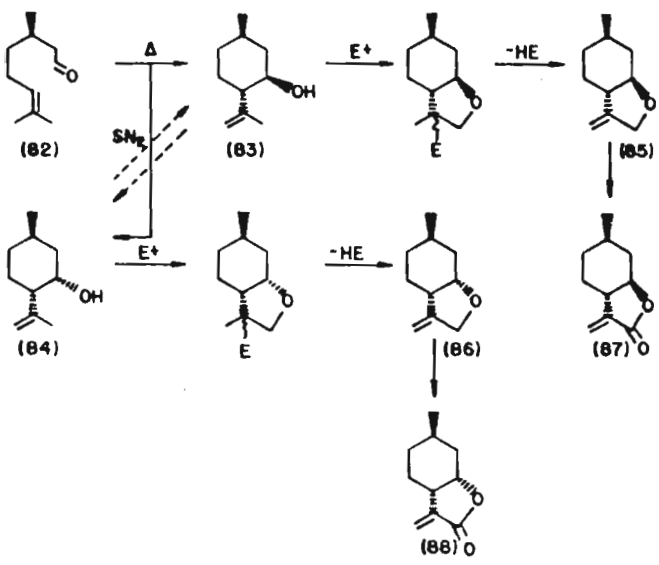
Em função do exposto houve uma intensa procura por métodos sintéticos[25, 26] que levam a esta funcionalidade complexa. Inicialmente estudou-se um método biomimético para transformar o grupo isopropenílico em α-metileno-γ-lactona, e que foi efetuado com dois compostos modelos monoterpênicos[27, 28]. Os resultados positivos obtidos levantaram algumas perguntas adicionais que só podiam ser resolvidas com uma segunda síntese específica e indiscutível dos produtos, e com a possibilidade de obter quantidades mais expressivas.



Esquema 23

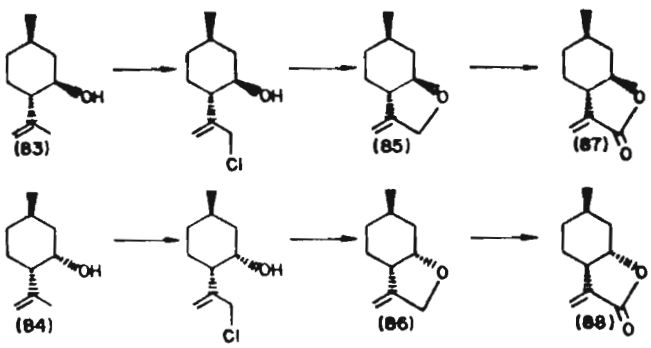
Assim propôs-se utilizar os isopulegóis (**83/84**) como matéria-prima, já que são acessíveis por ciclização termolítica de citronelal (**82**). Adição eletrofílica à ligação dupla deve provocar captura do carbocátion incipiente pela hidroxila. Eliminação exocíclica do grupo E de um eletrófilo adequado leva aos tetrahidrofuranos insaturados **85** e **86,** que por oxidação alílica com reagentes de crômio VI produz as duas lactonas **87** e **88** desejadas.

Entretanto todos os eletrófilos simples testados não levaram aos produtos desejados, possivelmente em acordo com as regras de Baldwin,[29] desde que a ciclização pro-



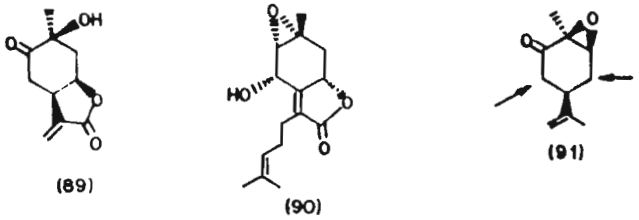
Esquema 24

posta é nominalmente 5-endo-trig. Surpreendentemente, o triacetato de tálio forneceu os hidroxitetrahidrofuranos (E=OH)[30], mas provavelmente o seu mecanismo envolve adição de tálio à dupla ligação antes da ciclização. Ao mesmo tempo executou-se uma seqüência sintética muito mais simples, que envolve cloração alílica do grupo isopropenílico dos isopulegóis[31]. Em seguida ciclização SN_2 com hidreto de sódio leva os mesmos tetrahidrofuranos insaturados **85** e **86**, numa reação 5-exo-tet. Finalmente oxidação alílica fornece as lactonas **trans- 87** e **cis- 88.**



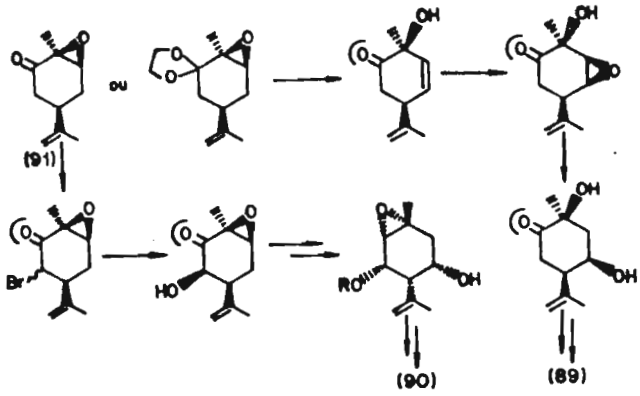
Esquema 25

Esta seqüência de três reações simples de executar superou totalmente o caminho com triacetato de tálio, que traz problemas de custo e toxicidade, e fornece produtos que exigem desidratação regiosseletiva para se obter os intermediários com dupla exocíclica **85** e **86.** Também sínteses anteriores[32] necessitavam de muito mais reações, e portanto, com rendimento global bastante inferior. Estes resultados de aproveitamento do grupo isopropenílico como sínton de lactona exometilênica permitiram confirmar a estereoquímica dos produtos obtidos anteriormente (esquema 23, fusão **cis-** de lactona). Também permitem propor sintetizar as lactonas **87** e **88** em maiores quantidades para efetuar testes biológicos dos tipos feitos com os análogos sesquiterpênicos. Assim pretende-se responder à pergunta sobre a necessidade de incorporar a lactona em sesquiterpenos para alcançar atividade biológica quando pode ser necessário uma estrutura mais simplificada. O isolamento recente de algumas lactonas monoterpênicas desperta, cada vez mais, o interesse para esta pergunta, e ainda sugere a síntese de paeonilactona-B (**89**) [33] e paniculida-A (**90**) [34] via extensões lógicas do trabalho acima desenvolvido.



Esquema 26

A **cis-** epoxicarvona (**91**) [35] foi preparada de carvona (**18**) em três reações. Atualmente estão sendo estudados métodos regio- e estereosseletivos para oxigenação de **91** conforme as setas[36]. Inicialmente está se investigando a bromação do cetal de **91** bem como do próprio **91**, e rearranjos do epóxido para reepoxidar, como mostrado a seguir.



Esquema 27

AGRADECIMENTOS

Os autores fazem constar o seu agradecimento pelo apoio financeiro prestado pelo CNPq, FAPESP, CAPES e FINEP. Matérias-primas foram fornecidas pelas companhias Dragoco (São Paulo), Dierberger (São Paulo), Firmenich (São Paulo e Génève, Suíça – Dr. Alan F. Thomas) e SCM Corporation (Jacksonville, Fla, USA – Dr. Tse L. Ho). Serviços Técnicos foram prestados pelos Srs. Aparecido Arruda Sobrinho, Lindolfo Henrique B. Miguel, Pedro Pablo Perez Netto e Antônio Pinto Loureiro Filho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. C.H. Heathcock et. al., "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, vol. 2 e 5, J. Wiley, New York (1973 e 1983).
2. M. Vandewalle, e P. de Clercq, *Tetrahedron* (1985) *41*, 1767.
3. J.S. Roberts, *Natural Product Reports*, (1985) *2*, 97; e série indicada
4. A.K. Picman, *Bioch. Syst, Ecol.*, (1986) *14*, 255.
5. N.H. Fischer, E.J. Olivier e H.D. Fischer, Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe, ed. W. Herz, H. Grisebach e G.W. Kirby, (1979) *38*, 47.
6. B.M. Fraga. *Natural Product Report* (1986) *3*, 273; e série indicada.
7. "The Total Synthesis of Natural Products", ed. J. ApSimon, 6 vols., J. Wiley, New York (1973-1986).

8. M.S. Carson e D.H. Grayson, *Natural Product Reports* (1986) *3*, 251; e série indicada.
9. S. Hanessian, "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", Pergamon Press, Oxford (1984).
10. J. Fuhrhop e G. Penzlin, "Organic Synthesis", Verlag Chemie, Weinheim (1983).
11. C.H. Heathcock, E.G. Delmar e S.L. Graham, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1982) *104*, 1907.
12. C.H. Heathcock, C.M. Tice e T,.C. Germroth, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1982) *104*, 6081.
13. J.H. Rigby e J.Z. Wilson, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1984) *106*, 8217.
14. M. Ramaiah, Synthesis, (1984) 529.
15. T.J. Brocksom, E.T. Canevarolo e F.T. Lopes, *Anais Acad. brasil.* Ciên., (1985) *57*, 159.
16. T.J. Brocksom, E.T. Canevarolo e F.T. Lopes, *Anais Acad. brasil.* Ciên., (1985) *57*, 165.
17. E.J. Corey e M. Chaykovsky, *J. Amer. Soc.*, (1965) *87*, 1353.
18. S.F. Brady, M.A. Ilton e W.S. Johnson, *J. Amer. Chem. Soc.*, (1968) *90*, 2882.
19. S. Torii, T. Inokuchi e R. Oi, *J. Org. Chem.*, (1983) *48*, 1944.
20. E.R. Dockal, Q.B. Cass, T.J. Brocksom, U. Brocksom e A.G. Corrêa, *Synth. Communs.*, (1985) *15*, 1033.
21. Z. Stojanac, R.A. Dickinson, N. Stojanac, R.J. Woznow e Z. Valenta, *Can. J. Chem.*, (1975) *53*, 616.
22. D. Liotta, M. Saindane, U. Sunay, W.C.L. Jamison e J.G.P. Phillips, *J. Org. Chem.*, (1985) *50*, 3241.
23. J.T.B. Ferreira et. al., resultados não-publicados.
24. F. Nerdel e H. Dahl, *Annalen*, (1967) *710*, 90.
25. H.M.R. Hofmann e J. Rabe. *Angew. Chemie Int. Ed. Engl.*, (1985) *24*, 94.
26. N. Petragnani, H.M.C. Ferraz e G.V.J. Silva, *Synthesis*, (1986) 157.
27. T.J. Brocksom e J.T.B. Ferreira, *Synth. Communs.*, (1981) *11*, 105.
28. T.J. Brocksom e J.T.B. Ferreira, *Synth. Communs.*, (1981) *11*, 1005.
29. J.E. Baldwin e M.J. Lusch, *Tetrahedron*, (1982) *38*, 2939.
30. H.M.C. Ferraz, T.J. Brocksom, A.C. Pinto, M.A. Abla e D.H.T. Zocher, *Tetrahedron Letts.*, (1986) *27*, 811.
31. S.G. Hegde, D. Beckwith, R. Doti e J. Wolinsky, *J. Org. Chem.*, (1985) *50*, 894.
32. B.S. Bal e H.W. Pinnick, *Heterocycles*, (1981) *16*, 2091.
33. T. Hayashi et. al., *Tetrahedron Letts.*, (1985) *26*, 3699.
34. R. Baker, C.L. Gibson, C.J. Swain e D.J. Tapolczay, *J. Chem. Soc.*, Perkin I, (1985) 1509.
35. N. Lindquist, M.A. Battiste, W.M. Whitten, N.H. Williams e L. Strekowski, *Phytochem.*, (1985) *24*, 863.
36. M. Miyashita, T. Suzuki e A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, (1985) *50*, 3377.

MÉTODOS SINTÉTICOS BASEADOS EM REAGENTES ORGÂNICOS DE SELÊNIO E TELÚRIO

A.L. Braga, C.A. Brandt, V. Catani, J.V. Comasseto, M.J. Dabdoub, V.B. Dabdoub, E.S. Lang, C.C. Silveira, H.A. Stefani e E. Takeuti

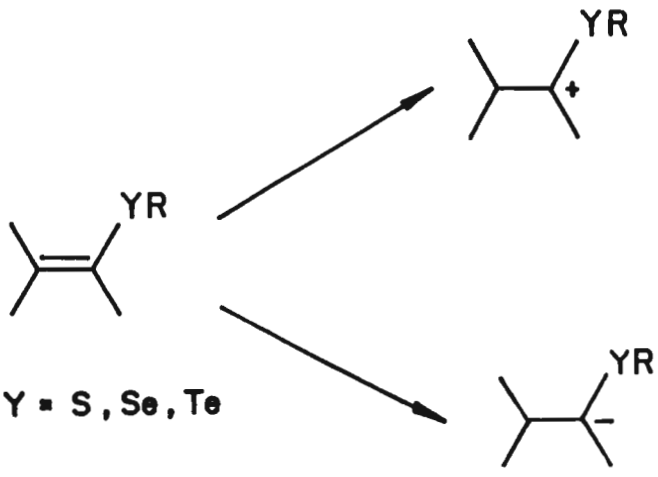
Instituto de Química – Universidade de São Paulo
Caixa Postal 20.780 – São Paulo – SP

INTRODUÇÃO

Neste artigo serão apresentados os resultados obtidos nos últimos anos em nosso laboratório na área da química orgânica dos elementos não metálicos. Tentaremos situar esses trabalhos num contexto internacional, discutindo, também, os resultados afins obtidos por pesquisadores de outros laboratórios. Dividiremos o trabalho em 3 partes, que constituem nosso campo de interesse atual: Preparação e propriedades de espécies vinílicas e acetilênicas contendo selênio e telúrio ligados a carbono sp_2 e sp; Preparação de chalcogenetos orgânicos em condições de transferência de fase e aplicações sintéticas de íons de carbênio estabilizados por selênio.

I – Selênio e Telúrio Ligados a Carbono sp_2

Embora éteres e sulfetos vinílicos sejam espécies conhecidas e utilizadas como intermediários sintéticos há longa data, seus análogos de selênio apenas recentemente passaram a receber a atenção dos químicos orgânicos sintéticos [1], apesar do espetacular desenvolvimento da química orgânica do selênio nos últimos 15 anos [2]. Os análogos vinílicos do telúrio praticamente não constam da literatura, existindo apenas um estudo sistemático sobre sua preparação [3]. Em vista das potencialidades sintéticas dos compostos orgânicos do telúrio [4], prevemos para os próximos anos um grande interesse dos químicos orgânicos sintéticos pelas espécies vinílicas desse elemento, pois espécies vinílicas contendo um heteroelemento ligado ao carbono sp_2 combinam as propriedades do elemento com a capacidade das ligações duplas em formar ligações carbono-carbono. Essa capacidade está associada à estabilização de carbânions e íons de carbênio pelos elementos da família VIA (Esquema 1).



Esquema 1

A. Selenetos Vinílicos

a. Métodos de Preparação (Esquema 2)

Atualmente é conhecido um número considerável de métodos de preparação de selenetos vinílicos [1]. No Esquema 2 são mostrados os métodos mais gerais para a preparação dessas espécies. A seguir comentaremos esse Esquema em detalhes.

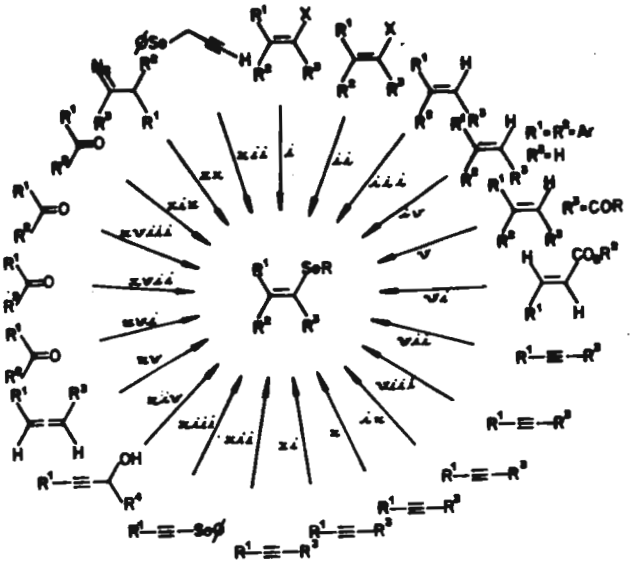
O método mais prático de preparação de selenetos vinílicos é a reação entre reagentes de Grignard e haletos de selenenila [5]. Haletos vinílicos podem ainda dar origem a selenetos vinílicos através de uma reação SNv com fenilselenolato de sódio utilizando-se DMF como solvente [6-9]. Os mesmos intermediários são obtidos por reação de haletos vinílicos com fenilselenolato de sódio em etanol sob catálise de um complexo de níquel [10].

Haletos de selenenila adicionam-se a olefinas, fornecendo β -halo selenetos, os quais são transformados em selenetos vinílicos via eliminação de HX por ação de uma base adequada [11-15].

Olefinas ativadas por substituintes aromáticos reagem com haletos e acetatos de selenenila em ácido acético ou piridina, fornecendo os selenetos vinílicos correspondentes [16]. Selenetos vinílicos são obtidos também por reação de cloreto de fenilselenenila em piridina com enonas [17].

O primeiro método desenvolvido para a síntese de selenetos vinílicos foi a adição de selenofenol a acetilenos [19-26]. Os resultados dessa reação, relatados na literatura, eram bastante confusos e conflitantes, o que nos levou a efetuar um estudo sistemático da mesma [23]. Nesse trabalho observamos que a adição de selenofenol a acetilenos leva a selenetos vinílicos de configuração Z, quando a reação se processa à temperatura ambiente; a temperaturas mais elevadas obtém-se mistura de estéreo- e regioisômeros. A reação pode ser efetuada também em meio básico [24-29].

Partindo-se de acetilenos podemos, também, obter selenetos vinílicos por reação com haletos de selenenila. Os produtos apresentam estereoquímica E [30-32]. Recentemente foi descrita a ciclização de ácidos acetilênicos por reação com cloreto de fenilselenenila em presença de uma base para capturar HCl [61]. Os produtos formados são γ -alquilide-



Esquema 2 – Preparação de Selenetos Vinílicos – Reagentes: (I) (a) Mg/THF; (b) ArSeX, X = Cl, Br/THF,O^oC[5]. (II) MeSeLi/DMF ou ΦSe-Na/$(bipy)_2NiBr_2$/DMF [6-10]. (III) (a) ArSeX; (b) base [11-15]. (IV) Ar-SeOAc/HOAc ou ArSeBr/py [16]. (V) ΦSeCl/py [17]. (VI) (a) LDA; (b) ΦSeBr [18]. (VII) ΦSeH puro [19-26] ou ΦSeH/base [24-29]. (VIII) ΦSe-Cl/solvente [30-32]. (IX) (a) $(C_6H_4O_2)BH$; (b) H_2O; (c) NaOH; (d) ΦSeBr [33]. (X) (a) $(C_6H_4O_2)BH$; (b) $Hg(OAc)_2$; (c) NaCl; (d) ΦSeCl [33]. (XI) (a) RLi; (b) R_3B; (c) ΦSeCl [34]. (XII) $\Phi SeSO_2Ar$, Δ [36-44]. (XIII) $LiAlH_4$ [23] ou (a) $(C_6H_{11})_2BH$; (b) HOAc [33]. (XIV) –2e, $(ArSe)_2$, CH_3CN/H_2O [41]. (XV) ΦSeCl [42-44] (XVI) (a) HBr, RSeH; (b) DMF [45] ou CH_3I/DMF [46]. (XVII) (a) $(ArSe)_2CHLi$; (b) Et_3N, CH_3SO_2Cl [5, 47]. (XVIII) $(\Phi Se)_2CHSiMe_3$/LDA [48] ou (a) $(RSe)_3CH$/LDA; (b) P_2I_4 ou PI_3 [49] ou $(MeSe)_2CHSiMe_3$/n-BuLi; (b) t-BuOK [49, 50, 51]. (XIX) (a) Φ_3P = CHR; (b) ΦSeBr [29, 52, 53] ou Φ_3P = CR(SeΦ) [29, 52, 53] ou $\Phi_3\overset{+}{P}CH_2Se\Phi|Br^-$, NaOH [29, 54] ou $(EtO)_2P(O)CH(R)Se\Phi$/BuLi ou NaH [29, 55] ou $(EtO)_2P(O)CH_2Se\Phi$/NaOH/$R_4\overset{+}{N}X$ [54]. (XX) ΦSeX [56, 57]; (XXI) (a) LDA; (b) RX; (c) Eletrófilo; (d)|Cl [59, 60].

no-γ-butirolactonas, juntamente com os produtos de adição à ligação tripla.

Reação de acetilenos com catecolborana seguida de hidrólise fornece o ácido vinilborônico, o qual, por reação com hidróxido de sódio, seguida por tratamento com brometo de fenilselenenila, leva ao seleneto vinílico correspondente de configuração E [33]. De maneira semelhante pode-se preparar cloretos de alquenilmercúrio, que por reação com cloreto de fenilselenenila fornecem selenetos vinílicos, também de configuração E [33].

Trialquinilboratos de lítio reagem com cloreto de fenilselenenila fornecendo selenetos vinílicos trissubstituídos [34].

Selenossulfonação de acetilenos com fenilseleno-p-toluenossulfonato fornece β-(fenilseleno)vinil sulfonas de estereoquímica E. A reação ocorre por um mecanismo radicalar [36-40].

Selenetos acetilênicos por reação com diciclohexilborana seguida de protonólise fornecem selenetos vinílicos de configuração Z [33]. Os mesmos intermediários podem ser reduzidos para selenetos vinílicos de configuração E por reação com hidreto de lítio e alumínio [23].

Oxidação eletroquímica de 3-hidroxialquinos em acetonitrila/água na presença de disselenetos de diarila fornece arilseleno enais [41].

Reação de cloreto de fenilselenenila com alenos também fornece selenetos vinílicos [42-44]. Adição de cloreto de fenilselenenila a α-hidroxialenos fornece 2,5-dihidrofuranos com o grupo fenilseleno ligado ao carbono 4 [44].

Selenetos de α-bromo alquila são transformados em selenetos vinílicos por aquecimento em dimetilformamida ou dimetilacetamida [45] ou por reação com iodeto de metila em DMF [46]. Os selenetos de α-bromo alquila podem ser obtidos por reação de compostos carbonílicos com selenóis em presença de um haloácido [45].

Selenoacetais, obtidos pela reação de selenóis com compostos carbonílicos, catalisada por ácidos, são facilmente desprotonados por bases fortes, tais como LDA. Os α-lítio selenoacetais correspondentes reagem com compostos carbonílicos fornecendo β-hidroxisselenetos, os quais são desidratados por reação com cloreto de metanossulfonila em presença de trietilamina, fornecendo selenetos vinílicos [5, 47].

Reação de Petterson entre trimetilsilil-bis(fenilseleno)metano e compostos carbonílicos fornece bis(fenilseleno)ceteno cetais [48]. Resultado semelhante é obtido reagindo-se o carbânion de trialquilseleno metano com compostos carbonílicos e a seguir tratando-se o álcool intermediário com P_2I_4 ou PI_3 [49]. Pela reação de Petterson pode-se obter ainda selenetos vinílicos reagindo-se trimetilsilil-bis(metilseleno)metano com n-butil lítio e a seguir tratando-se o trimetilsilil(metilseleno)metil lítio obtido com aldeídos; o β-hidroxissilano formado, ao reagir com t-BuOK, fornece o seleneto vinílico correspondente [49, 50, 51].

O método mais utilizado até o presente para a síntese de selenetos vinílicos foi desenvolvido em nosso laboratório e consiste na reação de Wittig e Wittig-Horner de selenofosforanas e selenofosfonatos com compostos carbonílicos [29, 52-54].

Recentemente, utilizando essas metodologias, estabelecemos novas rotas para compostos 1,4-dicarbonílicos, precursores de sistemas pentenoidais [29]. Fazendo uso dos métodos desenvolvidos em nosso laboratório, Renard e Hevesi prepararam recentemente um grande número de selenetos vinílicos funcionalizados, seja por reação de selenofosforanas com aldeídos, seja por adição de selenofenol a acetilenos [28].

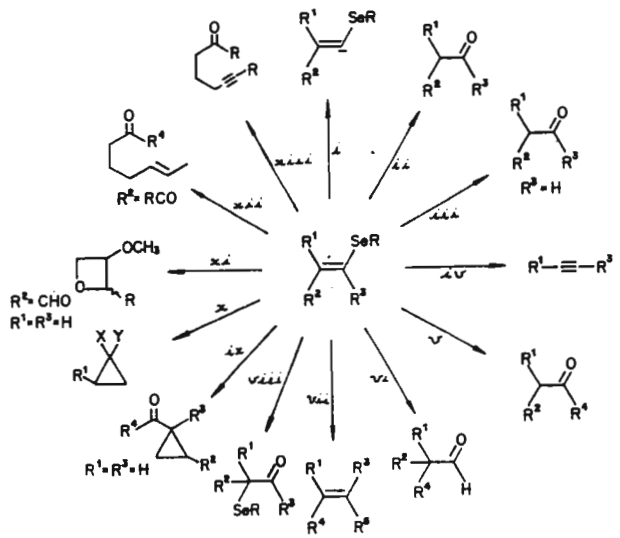
A inserção de diazocompostos em ligações selênio-halogênio, seguida de eliminação de HX, fornece selenetos vinílicos [56-58].

Alquilação do diânion do seleneto de fenilpropargila ocorre no carbono em α ao selênio; posterior tratamento do acetileto com eletrófilos fornece selenetos propargílicos 1,3-dissubstituídos, os quais, por oxidação, levam a fenilselenonas [59, 60].

b. Aplicações Sintéticas de Selenetos Vinílicos (Esquema 3)

Selenetos vinílicos podem ser desprotonados, usando-se bases fortes não nucleofílicas, tais como LDA e KDA [5, 62]. Os carbânions vinílicos formados reagem com eletrófilos, levando a uma variedade de espécies vinílicas contendo selênio. A desprotonação-alquilação ocorre com retenção da configuração da ligação dupla carbono-carbono [65].

A primeira demonstração da utilidade dos selenetos vinílicos em síntese orgânica foi feita em nosso laboratório, quando transformamos selenetos vinílicos nas cetonas correspondentes por reação com cloreto de mercúrio em acetonitrila e água ou por reação com ácido trifluroacético [52, 55]. Recentemente demonstramos que 1,4-selenobutadienos podem ser transformados em compostos 1,4-dicarbonílicos por reação com ácido trifluoroacético, seguida por adição de água [29]. A hidrólise de selenetos vinílicos para aldeídos não é possível usando-se as condições acima, mas por adição de HBr à dupla ligação obtém-se o α-bromo, α-seleno deri-



Esquema 3 – Aplicações Sintéticas de Selenetos Vinílicos – Reagentes: (I) base (LDA ou KDA) [5, 62]. (II) $HgCl_2/H_2O/CH_3CN$ ou CF_3CO_2H [29, 52, 55]. (III) (a) HBr; (b) DMSO [63]. (IV) |O|; (b) DABCO, Δ [64]. (V) (a) base; (b) Eletrófilo; (c) hidrólise [5, 65]. (VI) (a) R^4Li; (b) ϕSeBr; (c) hidrólise [1,5]. (VII) (a) R^4Li; (b) R^5X (Eletrófilo); (c) |O| [66]. (VIII) RSe(O)OSe(O)R/$CHCl_3$ [67]. (IX) $R^4CH_2C(OLi) = CHR^5$ [68]. (X) MCH(XY), (M = Li, Na; X,Y = CO_2R, CN, ϕS, CONR) [69]. (XI) (R_2 = CHO), (a) RM; (b) |O|, MeOH; (c) NaOH [70]. (XII) (R^2 = R_2COH) (a) R^1ONa, R^1OH [71]. (XIII) (R^2 = R_2COH),NaH, THF [71].

vado, o qual, por reação com DMSO, fornece o aldeído correspondente [63].

Oxidação de selenetos vinílicos fornece selenóxidos, os quais, por aquecimento em presença de uma amina, sofrem eliminação *sin*, levando aos acetilenos correspondentes [64].

Desprotonação de selenetos vinílicos por uma base forte, seguida de reação com eletrófilos leva aos selenetos vinílicos substituídos na posição α ao selênio, os quais, por hidrólise, fornecem cetonas [5, 65].

Adição de Michael de alquil lítio a selenetos vinílicos, seguida de captura do α-selenocarbânion com brometo de fenilselenenila fornece um selenoacetal, que por hidrólise com cloreto de mercúrio em acetonitrila e água fornece um aldeído [1, 5]. Caso o α-selenocarbânion seja capturado com outros eletrófilos, obtém-se um seleneto, o qual por oxidação-eliminação fornece uma olefina livre de selênio [66].

Reação de anidridos selenínicos com selenetos vinílicos fornece compostos α-selenocarbonílicos [67].

Enolatos de cetona e de éteres reagem com selenóxidos vinílicos, fornecendo compostos carbonílicos com um grupo ciclopropano na posição α [68]. Ciclopropanos são também obtidos por reação de selenetos vinílicos com carbânions altamente estabilizados, como por exemplo o enolato do éster malônico [69].

Reação entre 3-fenilseleno-2-propenal com organolítio ou reagentes de Grignard fornece 1-alquil-3-fenilseleno-1-ol, os quais por oxidação com ácido *meta*-cloroperoxibenzóico levam às selenonas correspondentes; tratamento das selenonas com hidróxido de sódio em metanol fornece oxetanas [70].

3-Hidroxivinil selenonas cíclicas ao serem tratadas com base fornecem cetonas eletilênicas ou acetilênicas, dependendo da base utilizada. Uso de alcóxido de sódio no álcool correspondente leva à cetona etilênica; reação com hidreto de sódio em THF fornece a cetona acetilênica [71].

B. Teluretos Vinílicos

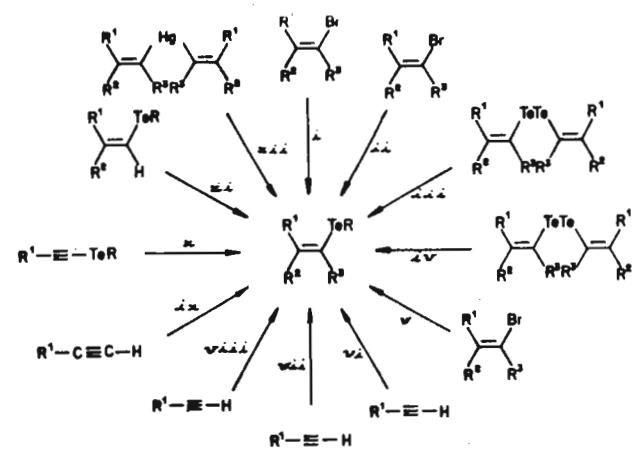
a. Métodos de Preparação (Esquema 4)

Conforme mencionamos anteriormente, teluretos vinílicos são espécies praticamente desconhecidas. Recentemente iniciamos um programa com vistas ao desenvolvimento da síntese dos mesmos e ao estudo de suas propriedades. A seguir descreveremos os resultados obtidos até o presente, os quais se encontram resumidos no Esquema IV.

Reação de compostos de Grignard vinílicos com brometos de ariltelurenila fornece os teluretos vinílicos correspondentes [3]. Alternativamente, o reagente de Grignard pode reagir com telúrio elementar, formando o telurolato de vinil magnésio, o qual pode ser alquilado com um haleto de alquila adequado, fornecendo teluretos de vinil alquila [3].

Haletos vinílicos sofrem reação SNv com ariltelurolatos em HMPA fornecendo teluretos vinílicos [3].

Ariltelurolatos, gerados por redução de diteluretos de diarila com dióxido de tiouréica em meio alcalino, sob condições de transferência de fase, adicionam-se a acetilenos, fornecendo teluretos vinílicos de configuração Z [3]. Butiltelurolatos, gerados por redução dos diteluretos correspondentes com hidreto de boro e sódio, também se adicionam a acetilenos, gerando teluretos de vinil alquila de configuração Z [3].



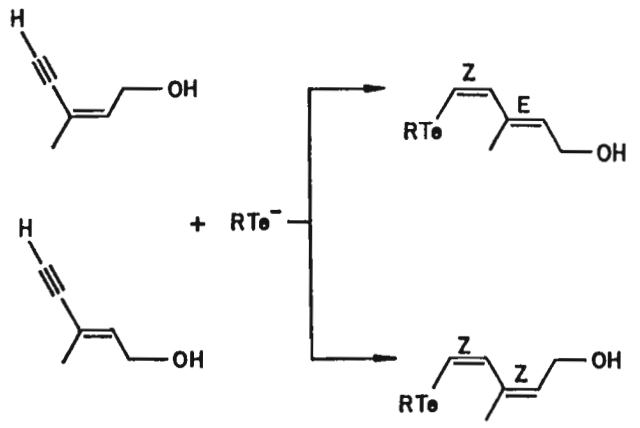
Esquema 4 – Métodos de Preparação de Teluretos Vinílicos – Reagentes: (I) (a) Mg; (b) ArTeBr [3]. (II) (a) Mg; (b) Te^0; (c) RX [3]. (III) (a) I_2; (b) RMgX [3]. (IV) (a) dióxido de tiouréia (DTU)/NaOH/R_4NX; (b) RX [3] ou (a) $LiAlH_4$; (b) RX [89] ou (a) Li/NH_3; (b) RX [89]. (V) RTe-Na/HMPA [3]. (VI) (p-CH_3OϕTe)$_2$/DTU/NaOH/R_4NX [3].(VII) (n-Bu-Te)$_2$/$NaBH_4$/EtOH [3]. (VIII) $TeCl_4$ [84, 85]. (IX) $ArTeCl_3/CHCl_3$ [86]. (X) $NaBH_4$/EtOH, refluxo [87]. (XI) (a) R_2NLi; (b)R^3X(eletrófilo)[74]. (XII) $(ArTe)_2$ [88].

Esse método foi utilizado recentemente em nosso laboratório para preparar telurobutadienos a partir de matérias-primas comerciais [89]. No Esquema 5 são mostrados dois desses telurobutadienos, nos quais podemos reconhecer unidades estruturais presentes em algumas classes importantes de produtos naturais.

Atualmente estamos desenvolvendo estudos que visam ao uso desses compostos como intermediários sintéticos.

Teluretos vinílicos podem ainda ser preparados por adição de tetracloreto de telúrio e acetilenos [84, 85]. Recentemente observamos que também tricloretos de ariltelúrio se adicionam a acetilenos, fornecendo teluretos vinílicos [86].

Teluretos acetilênicos ao reagirem com hidreto de boro e sódio em etanol a refluxo levam a teluretos vinílicos de confi-



Esquema 5

guração Z [87].

Teluretos vinílicos são desprotonados por ação de bases impedidas, fornecendo carbânions vinílicos, os quais podem ser funcionalizados por ação de eletrófilos adequados [74].

Divinilmercúrio reage com diteluretos de diarila fornecendo teluretos de vinila através de uma reação de transmetalação [88].

b. Aplicações Sintéticas de Teluretos Vinílicos (Esquema 6)

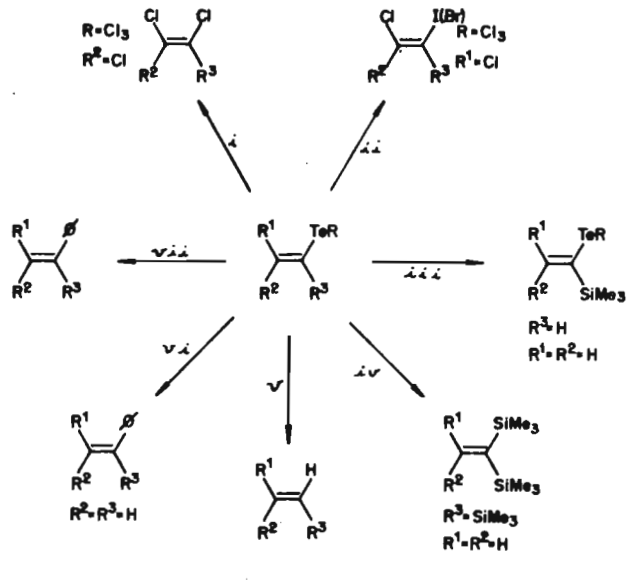
As aplicações sintéticas dos teluretos vinílicos são ainda limitadas, mas em vista da capacidade do telúrio em estabilizar carbânions, bem como da labilidade da ligação telúrio-carbono, podemos prever larga aplicação sintética para os mesmos. No Esquema 6 são mostradas as transformações já efetuadas utilizando-se esses intermediários.

Fotólise ou oxidação, com hidroperóxido de ter-butila, do produto de adição de tretracloreto de telúrio a acetilenos, fornece o dicloreto vinílico correspondente [72]. Tratamento do mesmo produto de adição com iodo em acetonitrila ou em metanol fornece o cloro-iodo derivado vinílico [73] tratamento com N-bromo succimimida/tricoloreto de alumínio em tetracloreto de cabono ou com $CuBr_2$ em acetonitrila fornece o dibrometo vinílico [73].

Desprotonação do telureto de fenil vinila, com diciclohexilamideto de lítio, fornece o α -teluro carbânion correspondente, o qual reage com cloreto de trimetilsilano, levando ao produto sililado [74]. Esse produto sililado pode sofrer deteluração por reação com fenil lítio, gerando um α -silil carbânion, que também pode ser capturado por eletrófilos. Dessa forma teluretos vinílicos podem ser considerados equivalentes sintéticos do 1,1-dilitioeteno [74].

Hidreto de lítio e alumínio promove a deteluração de teluretos vinílicos [75].

Reagentes de Grignard [76] e monóxido de carbono [77] sofrem reação de acoplamento com teluretos vinílicos catalisada por sais de metais de transição.



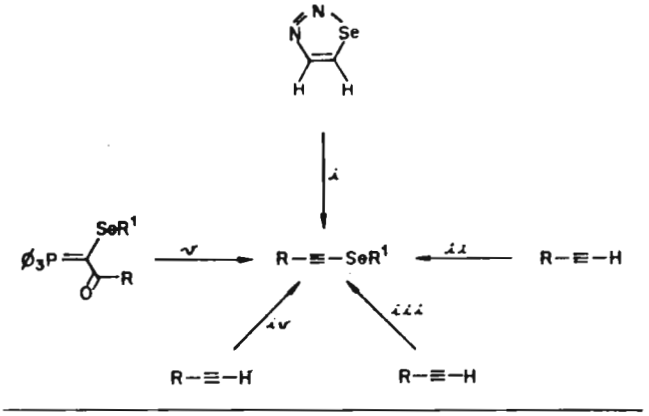
Esquema 6 - Aplicações Sintéticas de Teluretos Vinílicos – Reagentes: (I) $h\bar{\nu}/C_6H_6$ ou t-BuO_2H [72]. (II) I_2/CH_3CN ou CH_3OH; NBS/$AlCl_3/CCl_4$ ou $CuBr_2/CH_3CN$ [73]. (III) (a) $(c\text{-}C_6H_{11})_2NLi$; (b) Me_3SiCl [74]. (IV) (a) ΦLi; (b) Me_3SiCl [74]. (V) $LiAlH_4$ ou n-BuLi [75]. (VI) ΦMgX/Ni(II) ou Co(II) [76].

II – Selênio e Telúrio Ligados a Carbono sp

A. Selenetos Acetilênicos

a. Métodos de Preparação (Esquema 7)

O método mais prático de preparação de selenetos acetilênicos é a reação entre acetiletos de lítio (gerados pela reação de acetilenos terminais com butil lítio) com haletos de selenenila [23, 53, 80]. Alternativamente, acetiletos alcalinos podem reagir com selênio elementar, fornecendo selenolatos alcalinos, que são alquilados por um haleto de alquila apropriado, fornecendo alquinilseleno acetilenos [80]. A partir de acetilenos, pode-se preparar selenetos acetilênicos também por reação com brometo de selenenila em presença de nitrito de prata [81].



Esquema 7 – Preparação de Selenetos Acetilênicos – Reagentes: (I) base ou △ [78, 79]. (II) (a) n-BuLi, (b) ΦSeBr [23, 53, 80]. (III) (a) n-BuLi; (b) Se; (c) R^1X [80]. (IV) ΦSeBr/$AgNO_2$ [81]. (V) △ [82].

Selenodiazóis, preparados por reação entre semicarbazonas de aldeídos e cetonas com dióxido de selênio, por pirólise fornecem selenetos acetilênicos [78, 79]. Pirólise de selenofosforanas estabilizadas também fornece selenetos acetilênicos [82].

b. Aplicações de Selenetos Acetilênicos (Esquema 8)

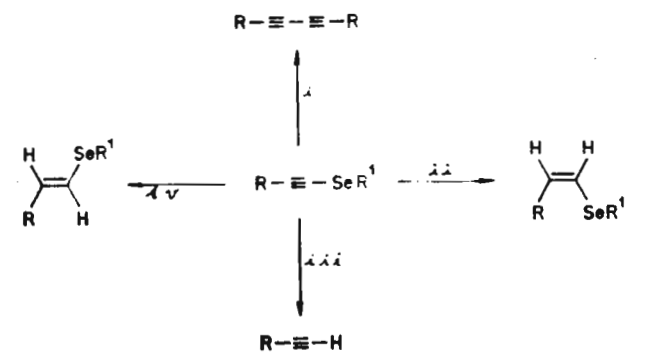
Selenetos acetilênicos podem ser transformados em selenetos vinílicos de configuração *cis*, por tratamento com dicicloexilborana, seguido de protonólise [33] ou em selenetos vinílicos de configuração *trans*, por redução com hidreto de lítio e alumínio [23, 52].

Reação de selenetos vinílicos com ácido *meta* cloroperoxibenzóico em THF/H_2O, leva a acetilenos dímeros [83]. Reação dos selenetos acetilênicos com ácido *meta* cloroperoxibenzóico, seguida por tratamento com hidróxido de sódio, fornece acetilenos livres de selênio, constituindo, pois, o processo de selenilação um método de proteção de acetilenos terminais [80].

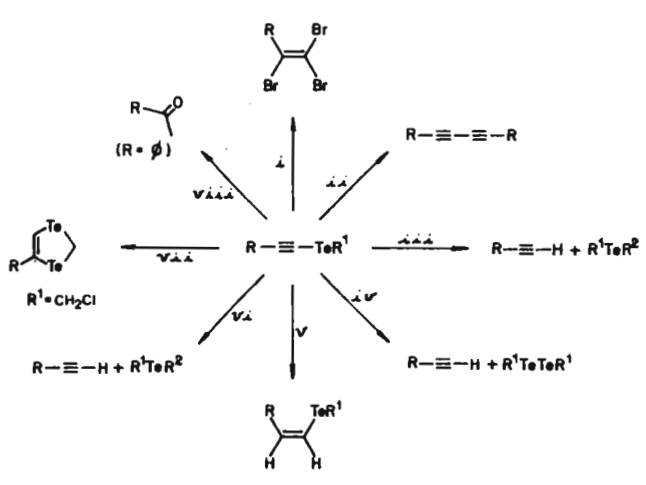
B. Teluretos Acetilênicos

a. Métodos de Preparação

Os métodos de preparação de teluretos acetilênicos consistem na reação entre acetiletos de lítio com brometos de ariltelurenila [3, 87] ou reação de acetiletos de lítio com telúrio elementar, seguida por alquilação do telurolato de lítio formado com haletos de alquila apropriados [3, 87].



Esquema 8 – Aplicações Sintéticas de Selenetos Acetilênicos – Reagentes: (I) MCPBA [83]. (II) (a) $(C_6H_{11})_2BH$; (b) HOAc [33]. (III) (a) MCPBA; (b) NaOH [80]. (IV) $LiAlH_4$ [23, 52].



Esquema 9 – Aplicações Sintéticas de Teluretos Acetilênicos – Reagentes: (I) Br_2 [89]. (II) $CuCl_2$/acetona [89]. (III) (a) $NaBH_4/EtOH/N_2$; (b) R^2X [87]. (IV) (a) $NaBH_4$/EtOH; (b) ar [87]. (V) $NaBH_4$/EtOH, refluxo [87]. (VI) R^2MgX [87]. (VII) Li_2Te/EtOH [87]. (VIII) $HgO/H_2SO_4/H_2O$ [88].

b. Aplicações dos Teluretos Acetilênicos (Esquema 9)

Teluretos acetilênicos reagem com bromo, fornecendo tribromoalcenos e o trihaleto de organiltelúrio correspondente [89].

Oxidação de teluretos acetilênicos com cloreto de cobre (II) em acetona fornece acetilenos dímeros livres de telúrio [89].

Reação de teluretos acetilênicos com hidreto de boro e sódio em etanol sob atmosfera de nitrogênio, seguida de reação com um haleto de alquila, fornece acetilenos livres de telúrio e teluretos de dialquila ou de aril alquila [87]. Caso a reação seja efetuada em presença de ar, os produtos são o ditelureto orgânico e o acetileno livre de telúrio [87]. Quando a reação do telureto acetilênico com hidreto de boro e sódio é efetuada e refluxo sob nitrogênio, o produto obtido é o telureto vinílico de configuração Z [87].

Tratamento de teluretos acetilênicos com organo lítio ou com reagentes de Grignard também leva à formação de acetilenos livres de telúrio e de teluretos orgânicos [87].

III - Preparação de Sulfetos, Selenetos e Teluretos sob Condições de Transferência de Fase

Os químicos que trabalham com compostos de enxofre e de selênio sabem que a preparação de sulfetos e selenetos muitas vezes envolve o uso de reagents extremamente voláteis, mal-cheirosos e tóxicos. Tem sido nossa preocupação constante trabalhar com esses compostos em condições as mais seguras possíveis. Por isso há vários anos vimos desenvolvendo novas metodologias que substituam as tradicionais, passando a gerar os intermediários reativos contendo selênio e enxofre "in situ", em meio aquoso, a partir de dissulfetos e disselenetos, que são consideravelmente menos voláteis do que selenóis. Ao mesmo tempo tentamos substituir solventes cancerígenos, tais como o HMPA, geralmente utilizados nessas preparações, por solventes mais inócuos, bem como os hidretos metálicos e metais alcalinos por bases e redutores menos dispendiosos.

Dentro dessa linha de trabalho, descobrimos há vários anos que dissulfetos, disselenetos e diteluretos de diarila reagem com hidróxido de sódio em sistemas bifásico, sob catálise de um sal de amônio quaternário, fornecendo os íons chalcogenetos correspondentes, os quais reagem "in situ" com um haleto de alquila para fornecer chalcogenetos de aril alquila [90-93]. Uma desvantagem desse método é que o desproporcionamento só ocorre a altas concentrações de hidróxido de sódio, o que pode provocar reações indesejadas em alguns substratos. Ao mesmo tempo, 25% do dichalcogeneto é perdido sob a forma de chalcogeninatos de sódio, solúveis no meio aquoso. Para contornar esse problema passamos a usar no meio reacional um agente redutor de baixo custo, o qual reduz o chalcogeninato para chalcogeneto, ao mesmo tempo que efetua a transformação do dichalcogeneto em chalcogeneto de sódio a concentração mais baixa de hidróxido de sódio [94]. Isso permitiu a preparação de sulfetos e selenetos de diarila, em sistemas bifásico, utilizando-se dissulfetos e disselenetos de diarila e haletos aromáticos ativados como substratos [95].

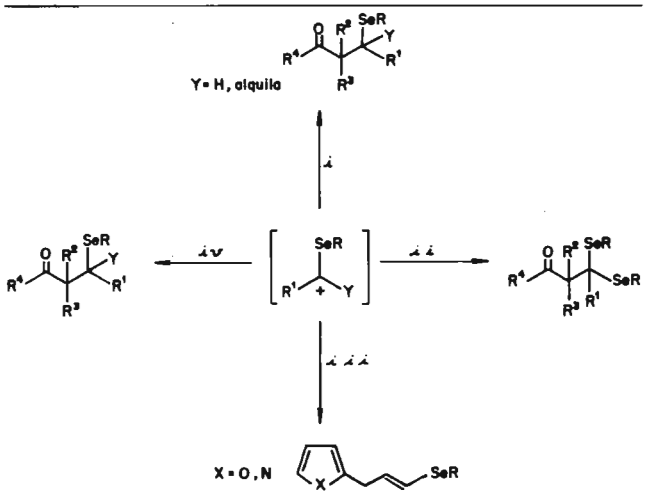
Uma generalização da reação de preparação de sulfetos, selenetos e teluretos de diarila, dialquila, aril alquila e de vinil alquila e arila foi possível usando-se o dióxido de tiouréia (DTU) em solução de hidróxido de sódio a 6%. Os rendimentos em todos os casos foram elevados [96].

O dióxido de tiouréia está se mostrando um agente redutor muito vantajoso, pois, além de seu baixo custo, é de fácil manuseio e pode ser utilizado em meio aquoso. Assim,

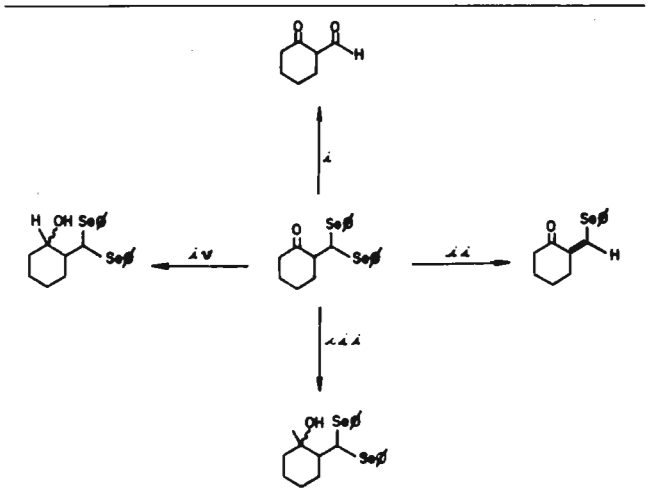
descobrimos recentemente que trihaletos de ariltelúrio e de arilselênio, dihaletos de organiltelúrio e de organilselênio, bem como selenóxidos e teluróxidos são facilmente reduzidos por DTU respectivamente a diteluretos e disselenetos de diarila e a teluretos e selenetos de organila [97]. Os rendimentos em todos os casos são excelentes.

IV - Aplicações Sintéticas de Íons de Carbênio Estabilizados por Selênio (Esquemas 10 e 11)

Em vista de sua estrutura eletrônica, o selênio é potencialmente capaz de estabilizar tanto cargas positivas como negativas adjacentes. Embora carbânions estabilizados por selênio tenham encontrado larga aplicação em síntese orgânica [98], até recentemente não havia menção na literatura a aplicações sintéticas de íons de carbênio estabilizados por selênio.



Esquema 10 – Aplicações Sintéticas de Íons de Carbênio Estabilizados por Selênio – Reagentes: (I) $R^1YC(SeR)_2$, $SnCl_4$, $R^4C(OSiMe_3) = CR^2R^3$ [104]. (II) $R^1C(Se\phi)_3$, $SnCl_4$, $R^4C(OSiMe_3) = CR^2R^3$[105, 106, 107]. (III) $RSeCH_2CH = CHSeR, AgClO_4/CaCO_3$, tiofeno ou furano [100, 101]. (IV) $R^1YC(Se\phi)X, TiCl_4, R^4C(OSiMe_3) = CR^2R^3$ [103, 105, 107].



Esquema 11 – Aplicações Sintéticas de β,β'-bis-(fenilseleno)cetonas – Reagentes: (I) $HgCl_2/CaCO_3/CH_3CN/H_2O$ [105, 106, 107]. (II) MCPBA [108]. (III) CH_3MgI/THF [105, 107]. (IV) $NABH_4/EtOH$ [105, 107].

Há algum tempo sugerimos que o átomo de selênio apresenta uma capacidade maior para estabilizar íons de carbênio do que um grupo fenila [1]. Essa sugestão foi fundamentada na formação exclusiva do 1-bromo,1-(fenilseleno)-2-fenil etano pela reação de 1-(feilseleno)-2-fenil eteno com brometo de hidrogênio. Pouco tempo depois Havesi e colaboradores descreveram o isolamento e a determinação da estrutura molecular de vários íons de carbênio estabilizados por selênio [99]. O mesmo autor relatou a alquilação de furano, pirrol e tiofeno com 1,3-bis-(organilseleno)propeno promovida por perclorato de prata [100, 101].

Recentemente voltamos a estudar a adição de HBr a 1-(fenilseleno)-2-aril etenos e observamos a formação exclusiva de 1-bromo,1-(feilseleno)-2-aril etanos [102], o que confirma nossa hipótese inicial sobre a capacidade do selênio em estabilizar íons de carbênio.

α-Halo, α-(fenilseleno)alcanos foram por nós utilizados na alquilação de éteres enólicos de silício promovida por tetracloreto de titânio [103]. Os produtos dessas reações são β-(fenilseleno)cetonas, as quais, por eliminação de selenóxido, fornecem enonas com elevada seletividade [104]. Resultados semelhantes foram obtidos por Hevesi e Nsunda, utilizando selenocetais como agentes alquilantes [104]. No entanto, essa reação é menos geral do que a que utiliza α-halo, α-(fenilseleno)alcanos como agentes alquilantes [105].

Um segundo átomo de selênio causa uma estabilização adicional ao íon de carbênio, fazendo com que a reação de alquilação ocorra com maior facilidade. Utilizando tris-(fenilseleno)metano efetuamos a alquilação de éteres enólicos de silício de aldeídos, cetonas e ésteres, promovida por tetracloreto de titânio ou de estanho [103, 106]. Os produtos são compostos β-bis-(fenilseleno) carbonílicos.

A β-bis(fenilseleno)metil ciclohexanona foi transformada em β-formil ciclohexanona por hidrólise com cloreto de mercúrio em acetonitrila e água [107]; o mesmo composto foi reduzido com hidreto de boro e sódio fornecendo o álcool correspondente, sem afetar a função selenoacetal [107]; reação com iodeto de metilmagnésio forneceu o álcool esperado, também sem afetar o selenoacetal [107]. Eliminação de selenóxido forneceu o seleneto vinílico correspondente [108]. Várias outras transformações de interesse sintético envolvendo as β-bis(fenilseleno) cetonas encontram-se atualmente em desenvolvimento.

AGRADECIMENTOS

J.V.C. deseja expressar seu agradecimento às agências financiadoras que permitiram o desenvolvimento dos trabalhos aqui relatados (FAPESP, FINEP, CAPES e CNPq), bem como a seus estudantes, principalmente aos co-autores deste artigo, os quais com seu entusiasmo e criatividade, têm contribuído para o desenvolvimento do ramo da química orgânica aqui comentado.

REFERÊNCIAS

1. J.V. Comasseto, J. Organomet. Chem., 231 (1986) 356.
2. a) D. Liotta e R. Monahan, Science, 231 (1986) 356.
   b) C. Paulmier, "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Syntesis", Pergamon Press, Oxford, 1986.
3. M.J. Dabdoub, V.B. Dabdoub, J.V. Comasseto e N. Petragnani, *J. Organomet. Chem., 308* (1986) 211 e 317 (1986) C 33.
4. N. Petragnani e J.V. Comasseto, *Synthesis,* (1986) 1.
5. H.J. Reich, W.W. Willis e P.D. Clark, *J. Org. Chem., 46* (1981) 2775.
6. M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, D. Chianelli e M. Montanucci, *Tetrahedron Lett., 25* (1984) 4975.
7. M. Tiecco, L. Testaferri. M. Tingoli, D. Chianelli e M. Monatanucci, *Tetrahedron Lett., 26* (1985) 2225.
8. L. Testaferri, M. Tiecco, M. Tingoli e D. Chianelli, *Tetrahedron, 42* (1986) 63.

9. M. Tiecco, D. Chianelli, L. Testaferri, M. Tingoli e D. Bartoli, *Tetrahedron, 42* (1986) 4889.
10. H.J. Cristau, B. Chabaud, R. Labaudinieri e H. Christol, *J. Org. Chem., 51* (1986) 875.
11. R.G. Kataev, T.G. Manafov, A.B. Remizov e O.A. Komarovskaya, *J. Org. Chem.* (URSS), *11* (1975) 2363.
12. E.G. Kataev, T.G. Manafov, E.A. Berdnikov e O.A. Komarovskaya, *J. Org. Chem.* (URSS), *9* (1973) 1998.
13. S. Raucher. *J. Org. Chem., 42* (1977) 2950.
14. A.E. Feiring, *J. Org. Chem., 45* (1980) 1958.
15. A.E. Feiring, *J. Org. Chem., 45* (1980) 1962.
16. G. Hölzle e W. Jenny, *Helv. Chim. Acta., 41* (1958) 593.
17. G. Zima e D. Liotta, *Synth. Commun.*, (1979) 697.
18. T.A. Hase e P. Kukkola, *Synth. Commun.*, (1980) 451.
19. J. Gosselk e E. Wolters, Z. Naturforsch., 176 (1962) 131.
20. J. Gosselk, *Agew. Chem.*, Int. Ed., *2* (1963) 660.
21. E.G. Kataev e V.N. Petrov. *Zh. Obshch. Khim., 32* (1962) 3699.
22. L.M. Kataeva, L.N. Anonimova, L.K. Yuldasheva e E.G. Kataev, *Zh. Obshch. Khin., 32* (1962) 3965.
23. J.V. Comasseto, J.T.B. Ferreira e N. Petragnani, *J. Organomet. Chem., 216* (1981) 287.
24. D.H. Wadsworth e M.R. Detty, *J. Org. Chem., 45* (1980) 4611.
25. J. Gosselk e E. Wolters, *Chem. Ber., 95* (1962) 1237.
26. I.N. Azerbaev, L.A. Tsoi e A.K. Petrov, *J. Org. Chem.* (URSS), *12* (1976) 748.
27. A. Luxen, L. Christiaens e M. Renson, *J. Org. Chem., 45* (1980) 3535.
28. M. Renard e L. Hevesi, *Tetrahedron, 41* (1985) 5939.
29. J.V. Comasseto e C.A. Brandt, *Synthesis,* (1987) 146.
30. L. Chierici e F. Montanari, *Gazz. Chim. Ital., 86* (1956) 1269.
31. C.N. Filer, D. Ahern, R. Fazio e E.J. Shelton, *J. Org. Chem.*, 45 (1980) 1313.
32. D.G. Garrat. P.L. Beaulieu e U.M. Morisset, *Can. J. Chem., 59* (1981) 927.
33. S. Raucher, M.R. Hansen e M.A. Colter, *J. Org. Chem., 43* (1978) 4885.
34. J. Hooz e R. Mortimer, *Tetrahedron Lett.*, (1976) 805.
35. T.G. Back e S. Collins, *Tetrahedron Lett., 51* (1981) 5111.
36. T. Miura e M. Kobayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 438.
37. T.G. Back, S. Collins e R.G. Kerr, *J. Org. Chem., 48* (1983) 3077.
38. T.G. Back, S. Collins, U. Gokhale e K.W. Law, *J. Org. Chem., 48* (1983) 4776.
39. T.G. Back, S. Collins e K.W. Law, *Can. J. Chem., 63* (1985) 2313.
40. J.L. Kice, Y.H. Kang, *Tetrahedron, 41* (1985) 4739.
41. K. Uneyama, K. Takana e S. Torii, *Tetrahedron Lett.*, (1982) 1161.
42. D.G. Garratt, P.L. Beaulieu e M.D. Ryan, *Tetrahedron,* (1980) 1507.
43. D.G. Garratt, P.L. Beaulieu, V.M. Morrisset e M. Ujjainwalla, *Can. J. Chem., 50* (1980) 2745.
44. P.L. Beaulieu, V.M. Morisset e D.G. Garratt, *Tetrahedron Lett.*, (1980) 129.
45. W. Dumont. M. Sevrin e A. Krief, *Angew. Chem.*, Int. Ed., *16* (1977), 541.
46. M. Sevrin, W. Dumont e A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, (1977) 3835.
47. H.J. Reich e F. Chow, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1975) 790.
48. B.T. Gröbel e D. Seebach. *Chem. Ber., 110* (1977) 852.
49. D.Van Ende, W. Dummont e A. Krief, *J. Organomet. Chem., 149* (1978) C10.
50. B.T. Gröbel e D. Seebach. *Chem. Ber., 110* (1977) 867.
51. J. Denis, S. Desauvage, L. Hevesi e A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, (1981) 4009.
52. N. Petragnani, R. Rodrigues e J.V. Comasseto, *J. Organomet. chem., 114* (1976) 281.
53. N. Petragnani. J.V. Comasseto, R. Rodrigues e T.J. Brocksom, *J. Organometal. Chem., 124* (1977) 1.
54. J.V. Comasseto e C.A. Brandt, *J. Chem. Research(S),* (1982) 56.
55. (a) J.V. Comasseto e N. Petragnani, *J. Organomet. Chem., 152* (1978) 295;
(b) P. Coutrot, C. Grison e M.Y. Tabrizi, *Synthesis,* (1987) 169.
56. D.J.Buekley, S.Kulkowit e A.McKervey, *J. Chem. Soc., Chem. Soc.*, (1980) 506.
57. T.G. Back e R.S. Kerr, *J. Organomet. Chem., 286* (1985) 171.
58. D.H.R. Barton, G. Bashiardes e J.L. Fourrey, *Tetrahedron Lett., 25* (1984) 1287.
59. H.J. Reich e S.K. Schah, *J. Amer. Chem. Soc., 99* (1977) 263.
60. H.J.Reich, S.K. Schah, P.M. Gold e R.E. Olson, *J. Amer. Chem. Soc., 103* (1981) 3112.
61. T. Toru, S. Fujita, M. Saito e E. Maekawa, *J. Chem. Soc.* Perkin Trans I, (1986) 1999.
62. H.J. Reich e W.W. Willis, *J. Org. Chem., 45* (1980) 5227.
63. W. Dumont, M. Sevrin e A. Krief, *Tetrahedron Lett.*, (1978) 183.
64. H.J. Reich e W.W. Willis, *J. Amer. Chem. Soc., 102* (1980) 5967.
65. S. Raucher e G.A. Koolpe, *J. Org. Chem., 43* (1978) 3794.
66. S. Raucher e G.A. Koolpe, *J. Org. Chem., 43* (1978) 4252.
67. A. Cravador e A. Krief, *Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980) 951.
68. M. Shimizu e I. Kuwajima, *J. Org. Chem., 45* (1980) 2921.
69. I. Kuwajima. R. Ando e T. Sugawara, *Tetrahedron Lett., 24* (1983) 4429.
70. M. Shimizu e I. Kuwajima, *J. Org. Chem., 45* (1980) 4063.
71. M. Shimizu, R. Ando e I. Kuwajima, *J. Org. Chem., 46* (1981) 5246.
72. S. Uemura e S. Fukuzava, *Chem. Lett., (1980) 943.*
73. *T. Kauffman e H. Ahlers, Chem. Ber., 116* (1983) 1001.
75. M. Dabdoub, V.B. Dabdoub e J.V. Comasseto, (resultados não publicados).
76. S.Uemura, S. Fukusawa e S.R. Patil, *J. Organomet. Chem., 243* (1983) 9.
77. S. Uemura, K. Ohe, J.R. Kim, K. Kudo e N. Sugita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1985) 271.
78. I.Lalezari, A. Shafiee e M. Yalpani, *Angew. Chem. Int. Ed., 9* (1970) 464.
79. I.Ganjian, I. Lalezari, S.Y. Dimeo e L.A. Gomez, *J. Heterocyclic Chem., 23* (1986) 893.
80. J.V. Comasseto, C.C. Silveira, J.T.B. Ferreira e V. Catani, *Synth. Commun., 16* (1986) 283.
81. Y. Hayama, S. Tomoda, Y. Takeuchi e Y. Nomura, *Chem. Lett.*, (1982) 1244.
82. A.L. Braga, J.V. Comasseto e N. Petragnani, *Synthesis,* (1984) 240.
83. J.V. Comasseto, V. Catani, J.T.B. Ferreira e A.L. Braga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1986) 1067.
84. M.M. Campos e N. Petragnani, *Tetrahedron, 18* (1962) 527.
85. S. Uemura, H. Miyoshi e M. Okano, *Chem. Lett.*, (1979) 1357.
86. J.V. Comasseto, E. Takeuti e N. Petragnani (resultados não publicados).
87. M.J. Dabdoub e J.V. Comasseto, Organometallics (no prelo).
88. Y.A. Boiko, B.S. Kupin e A.A. Petrov, *Zh. Org. Khin., 4* (1968) 1355.
89. M.J.Dabdoub e J.V. Comasseto, (resultados não publicados).
90. J.V. Comasseto, "Reagentes de P, S Se e Te em Síntese Orgânica", Teses de Livre Docência I.Q. - USP - 1984.
91. J.T.B. Ferreira, J.V. Comasseto e A.L. Braga, *Synth. Commun., 12* (1982) 595.
92. J.V. Comasseto, J.T.B. Ferreira, C.A. Brandt e N. Petragnani, *J. Chem. Res.(S),* (1982) 212.
93. J.V. Comasseto, J.T.B. Ferreira e J.A. Fontanillas Val, *J. Organometal. Chem., 277* (1984) 261.
94. E.S. Lang, "Síntese de Calcogenetos Orgânicos em Condições de Catálise por Transferência de Fase: Uso do Dióxido de Tiouréia como Agente Redutor de Dicalgenetos Orgânicos", Dissertação de Mestrado, I.Q.-USP, 1987.
95. J.T.B. Ferreira, F. Siimonelli e J.V. Comasseto, *Synth. Commun., 16* (1986) 1335.
96. J.V. Comasseto, E.S. Lang, J.T.B. Ferreira. F. Simonelli e V.R. Correia, *J. Organomet. Chem.*, (1987) 000.
97. J.V. Comasseto e E.S. Lang. *Synth. Commun.*, (1987) 000.
98. A. Krief, *Tetrahedron, 36* (1980) 2531.
99. L. Hevesi et al., *J. Amer. Chem. Soc., 106* (1984) 3784.
100. M. Renard e L. Hevesi, *Tetrahedron Lett., 24* (1983) 3911.
101. S.Halazy e L. Hevesi, *J. Org. Chem., 48* (1983) 5242.
102. H.A. Stefani e J.V. Comasseto (resultados não publicados).
103. C.C. Silveira, J.V. Comasseto e V. Catani, *Synth. Commun., 15* (1985) 931.
104. K.M. Nsunda e L. Hevesi, *Tetrahedron Lett., 25* (1984) 4441.
105. C.C. Silveira, "Selênio em Síntese Orgânica: Alquilação de Éteres Enólicos de Silício com Selenetos de α-halo-α alquil fenila e com Tris-(fenilseleno)metano" – Dissertação de Mestrado – I.Q.-USP, 1986.
106. J.V. Comasseto e C.C. Silveira, *Synth Commun., 16* (1986) 1167.
107. C.C. Silveira e J.V. Comasseto, Phosphorus and Sulfur (no prelo).
108. E.S. Lang e J.V. Comasseto (resultados não publicados).

SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

M. Gomes Constantino

Departamento de Química – F.F.C.L. de Ribeirão Preto
Av. Bandeirantes, 3900 – Campus/USP

Nossa pesquisa tem como objetivo principal o desenvolvimento da Síntese Orgânica, um objetivo normalmente considerado como demasiadamente ambicioso para as nossas condições de trabalho. Deve-se, porém, salientar que a parte principal desse desenvolvimento consiste no treinamento adequado de pessoas para que possam, no futuro, desenvolver por si pesquisas nessa importante área da Química Orgânica. Temos conseguido atingir esse objetivo principal, a modesta quantidade – fruto natural da escassez de recursos – sendo compensada pela qualidade.

Utilizamos em nosso trabalho os produtos naturais como fonte de inspiração. A natureza é uma fonte aparentemente inesgotável de novas estruturas que constituem excelentes desafios – do simples ao gigantesco – para os químicos sintéticos. A síntese dessas novas estruturas, além de excelente teste para as teorias, constitui-se na melhor fonte de novos problemas sintéticos, que requerem novas soluções, novas reações, novos métodos. Uma vez caracterizado um problema sintético insolúvel – ou de difícil solução – pelos métodos e reações conhecidos, justifica-se também desenvolver novos métodos e reações para resolvê-lo.

Nossa escolha de temas para pesquisa é orientada pelos objetivos. Um tema é considerado adequado se envolve razoável variedade de reações (necessárias para um bom treinamento dos estudantes), razoável complexidade molecular (limitada pela nossa instrumentação e pelo tempo disponível) e se estimula a criatividade, permitindo a consideração de métodos alternativos. Não nos prendemos, assim, a um tipo de substância, de estrutura ou de reação; evitamos a especialização e buscamos a diversidade.

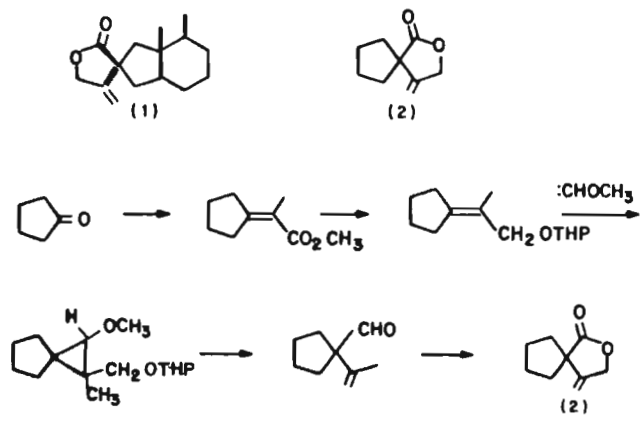
Justifica-se dessa forma a aparente desconexão que existe entre os vários trabalhos de pesquisa que relataremos resumidamente a seguir, um deles nem sequer correspondendo ao título deste trabalho.

1. Síntese de (±) – Bakkenolida (1) [1-8]

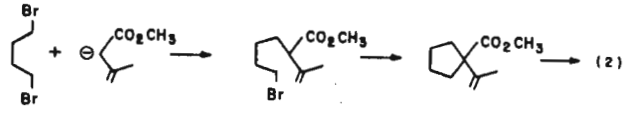
Este produto natural foi isolado em 1968 de plantas japonesas. A unidade estrutural espiro-β-metileno-γ-lactona era uma estrutura nova na época e nossos primeiros esforços foram dirigidos no sentido de sintetizar o modelo **2** que contém essa unidade estrutural. O primeiro caminho utilizado, resumido no esquema 1, encontra-se descrito em nossa dissertação de Mestrado (1974) [1, 4].

Caminhos alternativos foram desenvolvidos pela Profª Dra. H.M.C. Ferraz [5] e um outro caminho, mais curto mas com menor probabilidade de apresentar estéreo-seletividade quando aplicado à síntese de Bakkenolida, encontra-se descrito em nossa Tese de Doutoramento (1977) [2, 6] e está resumido no esquema 2.

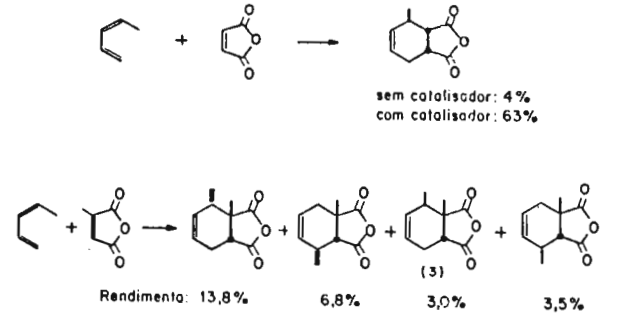
Realizamos ainda várias pesquisas para preparar o sistema hidrindânico da Bakkenolida A através de uma reação de Diels-Alder. Sem muito sucesso em nosso objetivo principal, mas desenvolvendo conhecimentos interessantes sobre esse tipo de reação [2, 7, 8]. Mostramos, por exemplo, que o catalisador de $CuCl/NH_4Cl$ possibilita notável melhora nos rendimentos de reações de Diels-Alder com dienos **cis**-1-substituídos (esquema 3).



Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3

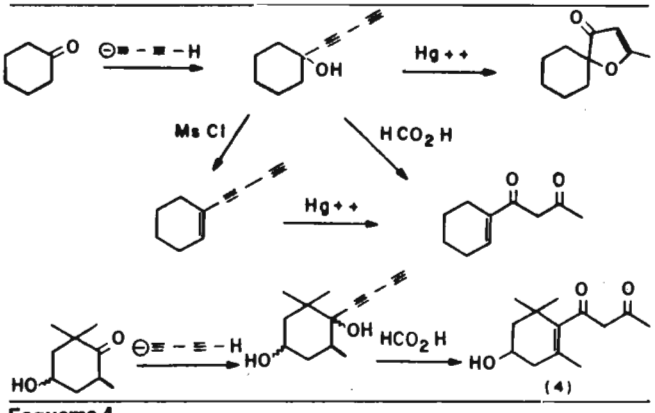
Os produtos indicados no esquema 3 foram todos isolados e identificados, mas o rendimento do produto desejado

3 é obviamente insatisfatório para permitir a utilização dessa reação em uma síntese.

A síntese de Bakkenolida por pessoas ligadas ao grupo do Prof. Dr. Nicola Petragnani só foi completada vários anos mais tarde (1984) por Gil Valdo José da Silva [3].

2. Síntese de (±) -1-(2,6,6,-Trimetil-4-hidroxiciclo-hexenil)-1,3-butanodiona (4)[9-11]

A maior parte dos trabalhos experimentais para a síntese desse produto natural marinho foi realizada pelo Dr. Paulo Marcos Donate. Um resumo das reações realizadas (incluindo-se estudos com modelos) encontra-se no esquema 4.

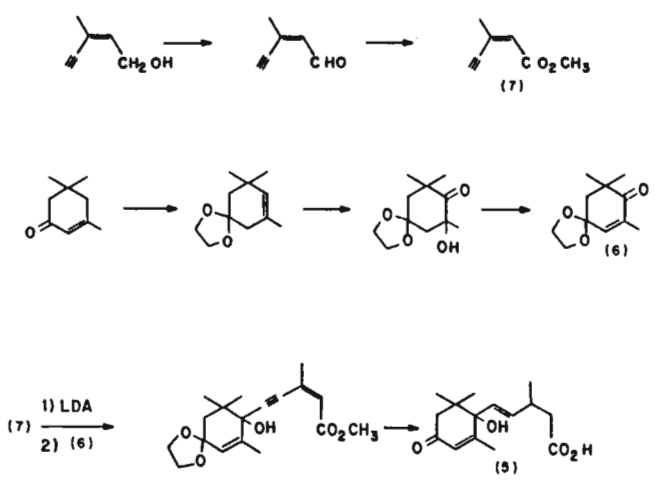


Esquema 4

Particularmente interessante nessa síntese é a preparação e hidratação dos compostos diacetilênicos, reações que foram efetuadas com bons rendimentos e usando reagentes muito simples e convenientes.

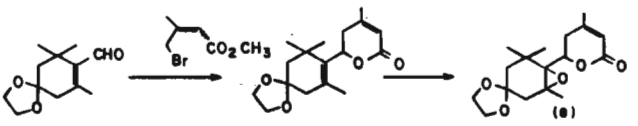
3. Síntese de (±)-ácido abscísico (5) [9, 12, 13]

Esse importante hormônio vegetal é um composto extensamente estudado e várias sínteses já foram descritas. O Dr. Paulo Marcos Donate realizou uma nova síntese, resumida no esquema 5.



Esquema 5

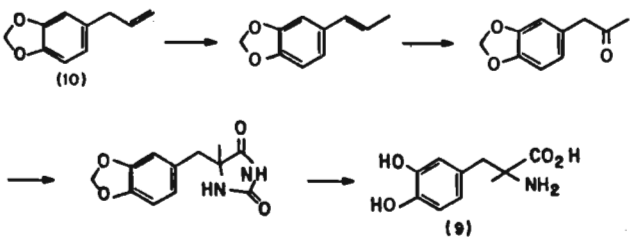
Atualmente estamos trabalhando em uma nova rota sintética para o mesmo composto [13]. Até o momento já preparamos o intermediário **8**, que deverá ser transformado no produto final em duas etapas (esquema 6).



Esquema 6

4. Síntese de (±)-α-Metil-dopa (9) [14, 15]

Essa síntese, com características de pesquisa aplicada, foi realizada em conjunto com vários outros pesquisadores [14,15]. Trata-se de um estudo da preparação de um importante medicamento utilizando como matéria-prima o safrol (**10**), um produto natural muito abundante no Brasil. O esquema 7 resume as reações realizadas.

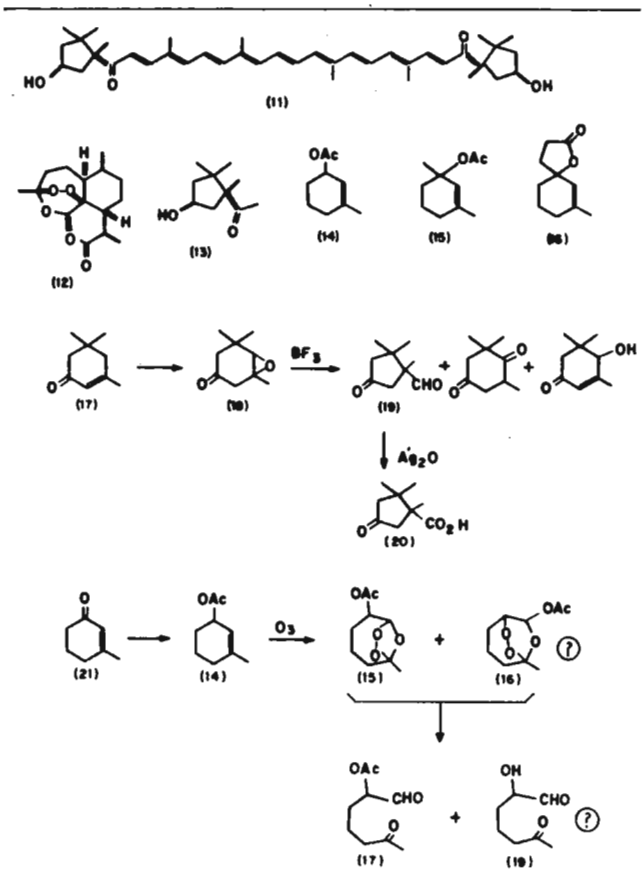


Esquema 7

Não mencionaremos nossa participação nos grupos de pesquisa de vários professores no exterior para não alongar este resumo, mas devemos mencionar mais duas sínteses em que estamos trabalhando no momento: síntese de capsorubina (**11**) [16] e síntese de Artemisinina (**12**) [17]. Algumas das reações já realizadas em cada caso estão resumidas no esquema 8.

No caso da capsorubina, nosso objetivo resume-se na síntese do composto **13,** que já foi transformado em **11** [18] por reação com crocetindial. Partindo de isoforona (**17**) chega-se em 2 etapas ao epóxido **18** que, tratado com BF_3, fornece uma mistura de produtos contendo o ceto-aldeído **19;** este, separado e oxidado, forneceu o ceto-ácido **20;** uma redução estéreo-seletiva de **20** seguida de metilação deverão produzir **13.** O ponto mais problemático desta síntese tem sido, por enquanto, determinar condições apropriadas para o rearranjo de **18,** com o fim de maximizar o rendimento de **19,** e o isolamento deste último em forma pura.

Nosso projeto para a síntese de artemisinina envolve uma reação de ozonização que deverá ocorrer por um caminho diferente do usual; caso o ozonídeo normal seja produzido, deveremos estudar um rearranjo deste para obter o material desejado. Por ser esse estudo demasiado complexo, iniciamos os trabalhos com estudos de ozonização dos modelos **14 – 16,** que deverão ser todos preparados a partir da cetona **21.** O modelo **14** já foi preparado em duas etapas; o modelo **15** também, mas mostrou-se muito instável, sofrendo eliminação durante a reação e as operações de separação, não tendo sido obtido em forma pura; a preparação de **16** foi apenas iniciada. Simultaneamente a ozonização de **14** está sendo estudada; obtém-se em geral misturas contendo polímeros e produtos difíceis de analisar. Estamos recorrendo a reações de redução para analisar os produtos mais facilmente. Esses estudos estão ainda em andamento, mas os resultados preliminares parecem indicar que o ozonídeo nor-



Esquema 8

mal **15** está presente, e o produto **16,** o desejado, também pode estar se formando.

BIBLIOGRAFIA

1. M.G. Constantino, "Sobre a Síntese de Bakkenolida", Dissertação de Mestrado, IQ-USP, São Paulo, 1974.
2. M.G. Constantino, "Caminhos Sintéticos para Bakkenolidas", Tese de Doutoramento, IQ-USP, São Paulo, 1977.
3. Gil Valdo José da Silva, "Síntese Total da (±)-Bakkenolida A", Tese de Doutoramento, IQ-USP, São Paulo, 1984.
4. S.F. Campbell, M.G. Constantino, T.J. Brocksom e N. Petragnani, *Synth. Comm. 5,* 353 (1975).
5. N. Petragnani, T.J. Brocksom, H.M.C. Ferraz e M.G. Constantino, *Synthesis,* 112 (1977).
6. T.J. Brocksom, M.G. Constantino e H.M.C. Ferraz, *Synth. Comm. 7,* 483 (1977).
7. T.J. Brocksom e M.G. Constantino, *J. Org. Chem. 47,* 3450 (1982).
8. T.J. Brocksom e M.G. Constantino, *An. Acad. brasil. Ciênc. 54,* 655 (1982).
9. P.M. Donate, "Síntese de Ácido Abscísico e Substâncias Correlatas", Tese de Doutoramento, IQ-USP, São Paulo, 1984.
10. M.G. Constantino, P.M. Donate e N. Petragnani, *Tetrahedron Lett. 23,* 1051 (1982).
11. M.G. Constantino, P.M. Donate e N. Petragnani, *J. Org. Chem. 51,* 387 (1986).
12. M.G. Constantino, P.M. Donate e N. Petragnani, *J. Org. Chem. 51,* 253 (1986)
13. M.G. Constantino e Pellegrino Losco, resultados ainda não publicados.
14. M.G. Constantino, J.R. Romero, J.C.P. Ferraz, G.D. Ponte, E.F. Medeiros e M.C. Prado, "Sobre a Síntese da α-Metil-dopa", relatório de convênio USP-FIPEC, FFCLRP-USP, 1984.
15. M.G. Constantino, J.C.P. Ferraz, J.R. Romero, G.D. Ponte, E.F. Medeiros e M.C. Prado, "Síntese de α-Metil-dopa", relatório de convênio USP-FIPEC, FFCLRP-USP, 1984.
16. M.G. Constantino e M.C. Prado, "Sobre a Síntese de Capsorubina", pesquisa em andamento.
17. M.G. Constantino e E.F. Medeiros, "Sobre a Síntese de Artemisinina", pesquisa em andamento.
18. B.C.L. Weedon, *Pure & Appl. Chem. 51,* 535 (1979).

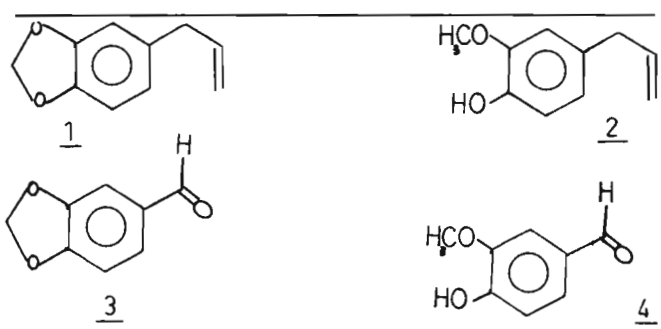
SAFROL E EUGENOL COMO MATÉRIA-PRIMA NA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS BIOLOGICAMENTE ATIVAS

P.R. Ribeiro Costa

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais
UFRJ - CCS, Bloco H - 21941 Rio de Janeiro - RJ

1. INTRODUÇÃO

Dentre a vasta gama de óleos essenciais que a natureza nos oferece cabe destacar os de sassafrás e de cravo [1]. Do primeiro obtém-se o safro (**1**) como componente principal, enquanto que no segundo o eugenol (**2**) é a substância preponderante. O Brasil é um dos principais exportadores desses óleos, os quais, na forma bruta, ainda possuem algumas aplicações nos dias de hoje. Entretanto a principal utilização industrial do óleo de sassafrás se constitui na obtenção de piperona (**3**). Já a vanilina (**4**) é usualmente obtida por degradação química de ligninas.



Esses compostos encontram na indústria farmacêutica uma de suas aplicações mais nobres, servindo como matéria-prima na síntese de importantes fármacos de natureza catecólica ou derivada [2]. Pode-se destacar, entre outros, o alfa-metildopa, o verapamil, a papaverina, o isoproterenol, além dos neuro-hormônios adrenalina e nor-adrenalina.

Deve-se ressaltar que é freqüente a ocorrência de anéis aromáticos orto-dioxigenados na estrutura de produtos naturais. Muitas dessas substâncias, especialmente aquelas que apresentam propriedades biológicas interessantes, foram preparadas a partir de **1, 2, 3** ou **4.** Merece destaque o uso desses compostos como precursores na síntese de lignanas [3] e diversos produtos aromáticos polinucleares [4].

Uma boa parte do nosso trabalho voltou-se para o estudo da reatividade química dos alilbenzenos naturais e seus derivados e a sua utilização como precursores na síntese de produtos naturais biologicamente ativos e seus análogos. Os principais resultados obtidos são relatados a seguir.

2. A REAÇÃO DE OZONÓLISE – OBTENÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ALIFÁTICAS

Uma contribuição original do nosso laboratório ao estudo da reatividade de alilbenzenos foi a reinvestigação da reação de ozonólise. A preparação dos aldeídos **6** e **7** por tratamento de **1** e **5** com ozônio era relatada na literatura [5]. Em nossas mãos essa transformação se processou em rendimentos variáveis, em função da concentração de ozônio em oxigênio gerada no ozonizador e do rigoroso controle do tempo reacional [6]

1) O_3, O_2, CH_3CO_2H, 0°C
2) Zn, 0°C

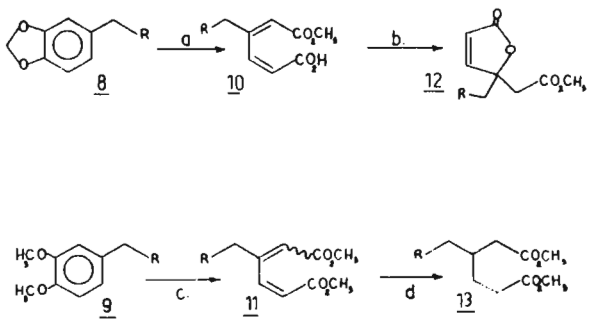
1) R=R=~OCH$_2$O~ 6) R=R=~OCH$_2$O~
5) R=R=~OCH$_3$ 7) R=R=~OCH$_3$

Conc. de O_3 em O_2		Rend. em 6 ou 7
1→6	0,4%	98%
1→6	0,6%	56%
1→6	1,0%	25%
5→7	0,4%	86%
5→7	0,6%	20%

Esquema 1

A princípio atribuímos a variação dos rendimentos em aldeídos fenilacéticos (**6** e **7**) à ocorrência de uma reação competitiva de ozonólise do anel aromático à medida em que a concentração de ozônio usada na reação aumentava. Essa hipótese nos pareceu corroborada visto que o diidrosafrol (**8a**) e o diidrometileugenol (**9a**) levaram rapidamente à formação de uma mistura complexa de produtos não aromáticos quando submetidos a ozonólise em ácido acético.

Por outro lado a ozonólise de **8a** e **9a,** agora em metanol e na ausência de qualquer tratamento redutivo, conduziu aos derivados mucônicos **10a** e **11a,** respectivamente [7] (Esquema 2). Em contraste com **9a,** a ozonólise de **8a** forneceu o monoéster **10a** de forma regioespecífica com respeito à posição da função carbometoxi e de forma estereosseletiva com respeito à estereoquímica dos carbonos olefínicos. Como mostra o Esquema 2, outros derivados de **1** e **5** produziram resultados semelhantes quando submetidos a ozonólise. A posição dos grupamentos carbometóxi nos muconatos **10a-c** foi inequivocamente estabelecida pela sua ciclização aos correspondentes butenolidos **12a-c,** enquanto que a estrutura dos muconatos **11a-c** foi assegurada pela redução aos adipatos **13a-c.**

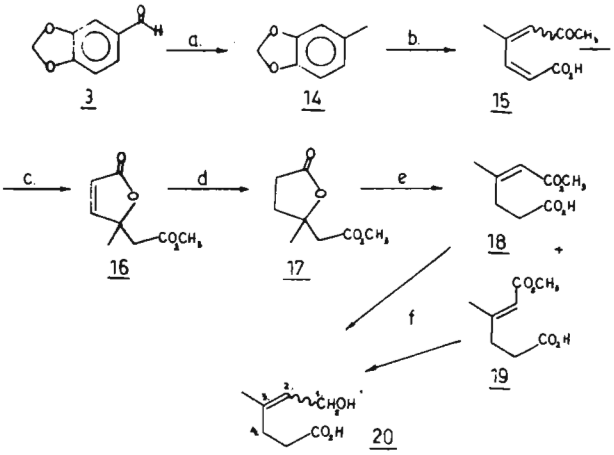


a. R=CH=CH$_2$
b. R=CH$_2$OAc
c. R=CH$_2$CH$_2$OAc

a) CH$_3$OH, O$_3$-O$_2$, 0°C, 85%

b) SiO$_2$, CHCl$_3$, 80% ; c) CH$_3$OH, O$_3$-O$_2$, 0°C, 45% ; d) H$_2$, Pd/C, AcOEt, >95%

Esquema 2



a) H$_2$, Pd/C, AcOEt, 85%

b) MeOH, O$_3$-O$_2$, 0°C

c) SiO$_2$, CHCl$_3$, 85%

d) MeOH, NaBH$_4$, NiCl$_2$, 87%

e) Base

f) DIBAL, CH$_2$Cl$_2$, -78°C, 75%

Esquema 3

De posse desses resultados iniciamos estudos visando a síntese **18** e **19** a partir do piperonal (**3**). Esses compostos foram concebidos como intermediários potencialmente úteis na síntese de terpenóides, em função da presença da unidade terpênica C_1 a C_4 e de funcionalidades que podem ser manipuladas de maneira quimiosseletiva.

A obtenção de misturas enriquecidas em **18** ou **19** foi realizada como mostrado no Esquema 3 [8]. Cabe salientar que a ozonólise de **14,** ao contrário do observado para **8,** levou a uma mistura de muconatos isoméricos a nível de C_2 (**15**), a qual forneceu, no entanto, o butenolido **16** em bom rendimento quando tratada com gel de silica. Redução seletiva da ligação olefínica em **16** com borohidreto de sódio na presença de cloreto de níquel forneceu **17,** o qual reage com metóxido de sódio em metanol a temperatura ambiente fornecendo uma mistura de **18** e **19** na proporção de 2:1. O estudo dessa reação com outras bases e solventes foi realizado, possibilitando a obtenção de misturas enriquecidas em **19** (**18:19,** 0,8:9,2) (Tabela 1). A isomerização de **18** em **19** (produto termodinamicamente mais estável) em meio básico foi evidenciada quando da transformação de uma mistura enriquecida em **18** (**18:19,** 2:1) em uma mistura enriquecida em **19** (**18:19,** 0,8:9,2) por tratamento com 1,8-diazabiciclo [5.4.0]-undec-7-eno (DBU) em tetraidrofurano sob refluxo. A redução seletiva da função éster em uma mistura de **18** e **19** foi realizada com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL) levando a uma mistura de álcoois ácidos (**20**). O possível aproveitamento desses produtos na síntese de terpenóides está sendo investigado.

TABELA 1: Distribuição de produtos (cromatografia gasosa em coluna capilar) da reação de **17** com base.

CONDIÇÕES	RAZÃO 18/19	REND. %
K_2CO_3 (3 eq.), CH_3OH 50%, 25°C, 2h	2/1	90
CH_3ONa (1,6eq.), CH_3OH anidro, 25°C, 20 min	2/1	66
DBU (1,5 eq.), THF, −78°C, 24 h	3/1	47
DBU (1,5 eq.), THF, 0°C, 24h	2,1/1	33
DBU (1,5 eq.), THF, 25°C, 17h	2/3	80
DBU (1,5 eq.), THF, 70°C, 2h	1/6,8	83
DBU (1,5 eq.), THF, 150°C, 2h	1/2	20
DBU (1,5 eq.), DMSO, 25°C, 24h	1/4,8	64
DBU (1,5 eq.), DMSO, 70°C, 24h	1/3,9	65
DBU (1,5 eq.), DMSO/HMPA(1:1), 25°C, 18h	1/5,6	75
DBU (1,5 eq.), HMPA, 25°C, 18h	1/7,8	50
DBU (1,5 eq.), HMPA, refluxo, 2h	1/5	43
DBU (1,5 eq.), Et_2O, 25°C, 18h	1,05/1	87
DBU (1,5 eq.), Et_2O, 0°C, 24h	–	63

3. SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS E FURANONAFTOQUINONAS CITOTÓXICAS

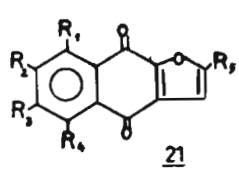
No início da década de oitenta foram isoladas de *Tabebuia cassinoides* três furanonaftoquinonas [9]. Para as duas primeiras foram assinaladas as estruturas **21a-b,** enquanto que para a de natureza fenólica foi impossível decidir, com base em dados espectroscópicos, entre as estruturas **21c** e **21d.** A mesma ambiguidade estrutural ocorre com uma furanonaftoquinona dimetoxilada [10], isolada de espécies da família Bignoniaceae, para a qual não se pode decidir entre as estruturas **21e** e **21f.** Com exceção dessa última substância, onde a atividade biológica não foi estudada, as demais citadas possuem citotoxidade avaliada em cultura de células KB superior à apresentada pelo lapachol (**22a**).

Como as naftoquinonas **22b-e** nunca foram observadas em plantas que biossintetizam **22a** e furanonaftoquinonas (**21**) é possível que na biossíntese as etapas de introdução de funções oxigenadas no anel aromático ocorram somente após a formação do sistema furanonaftoquinônico.

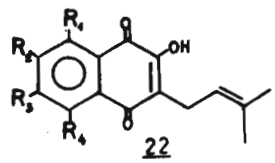
A síntese de **21c-f** vem sendo objeto de estudo em nosso laboratório [11], objetivando permitir o esclarecimento dos problemas estruturais pendentes e a (re)avaliação de suas propriedades citotóxicas.

Por outro lado, estudos de relação estrutura-atividade [12] em derivados do lapachol (**22a**) mostram que a atividade biológica é sensível à presença de substituintes no anel aromático. Por exemplo, enquanto que **22a** é ativo no carcinoma de Walker e em leucemia linfocítica P388, **22f** é ativo em leu-

cemia L1210, atividade que não está presente em **22a.** Esse fato nos conduziu a desenvolver esforços no sentido da síntese [13] de **22b-e,** derivados lawsônicos inéditos, para os quais se pode esperar uma potencial atividade citotóxica.



21



22

a) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=COCH_3$

b) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=CHOHCH_3$

c) $R_1=OH$, $R_2=R_3=R_4=H$, $R_5=CHOHCH_3$

d) $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=OH$ $R_5=CHOHCH_3$

e) $R_1=R_3=OCH_3$, $R_2=R_4=H$, $R_5=CHOHCH_3$

f) $R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=OCH_3$, $R_5=CHOHCH_3$

a) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

b) $R_1=OH$, $R_2=R_3=R_4=H$

c) $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=OH$

d) $R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=R_4=H$

e) $R_1=R_3=H$, $R_2=R_4=OCH_3$

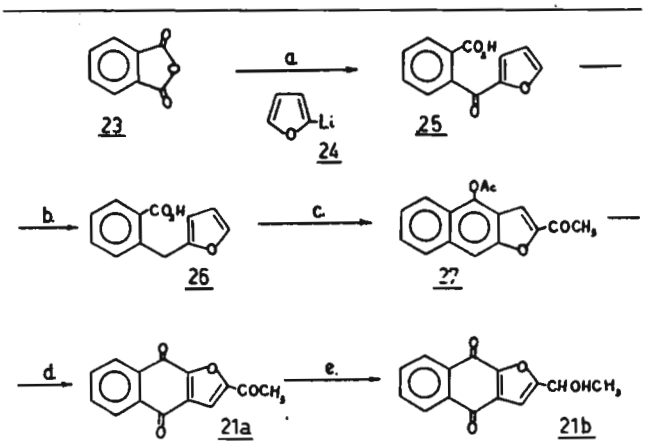
f) $R_1=R_2=H$, $R_3=OCH_3$, $R_4=H$

Ao começarmos nossos estudos verificamos dois relatos na literatura [14] para a síntese de **21a,** ambos em rendimentos globais baixos e usando seqüências sintéticas que dificilmente seriam adaptáveis à preparação dos derivados oxigenados **21c-f.** Esse fato nos levou ao desenvolvimento de uma metodologia alternativa [15] que possibilitou a preparação de **21a** e **21b** em rendimentos globais em torno de 40% (Esquema 4).

Para a síntese das furanonaftoquinonas oxigenadas **22c-f** algumas modificações no Esquema 4 se fariam necessárias visando a obtenção dos derivados oxigenados de **26** de maneira regiosseletiva. Um outro ponto importante a se considerar seria o momento e a forma de se introduzir grupamento acetila no anel furânico. A introdução desse grupo por uma acilação de Friedel-Crafts em uma etapa, como mostrado para a síntese de **21-b** (Esquema 4), poderia conduzir agora a uma mistura de produtos de acetilação no anel furânico ou nos anéis benzênicos, em decorrência da presença dos grupamentos metoxila.

Feitas essas considerações dirigimos nossos esforços no sentido da síntese de **21e,** elegendo os ácidos **32a** e **32b** como intermediários-chaves para cumprir esse objetivo. Esses compostos foram obtidos em excelentes rendimentos usando-se uma seqüência sintética inédita na preparação dos fitalídeos **31a** e **31b** (Esquema 5).

A partir do ácido **32a** dois caminhos sintéticos foram explorados, onde a introdução da unidade com dois átomos de carbono no anel furânico se deu antes e depois da etapa de ciclização (Esquema 6). Na primeira abordagem, o grupo acetil foi introduzido no anel furânico por uma reação de Friedel-Crafts. Para tanto, tornou-se imprescindível a proteção da função ácido carboxílico presente em **32a,** visto que esse composto quando submetido às condições de acetilação fornece rapidamente **35a** acompanhado de um outro produto onde um grupo acetil adicional encontra-se ligado em posição **para** relativa ao grupo acetoxi. Contornada essa questão pela metilação do grupo carboxila, **34** pode ser obtido em rendi-



a) Et_2O, dioxana , -78°C → 0°C , 92-98%

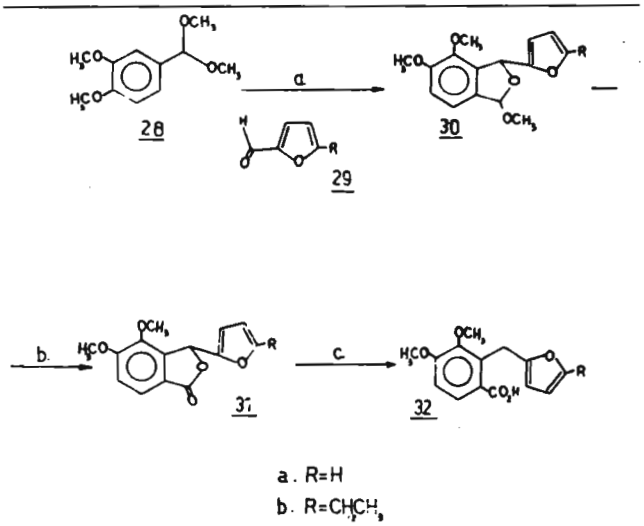
b) Zn, $CuSO_4$, NH_4OH , 98-100%

c) AcOH , Ac_2O , $ZnCl_2$, Δ , 80-86%

d) AcOH, CrO_3 , 60-65%

e) $NaBH_4$, MeOH , 90%

Esquema 4



a . R=H

b . R=CH_2CH_3

a) nBuLi , Et_2O , -15°C , 100%

b) PCC , CH_2Cl_2 , 91%

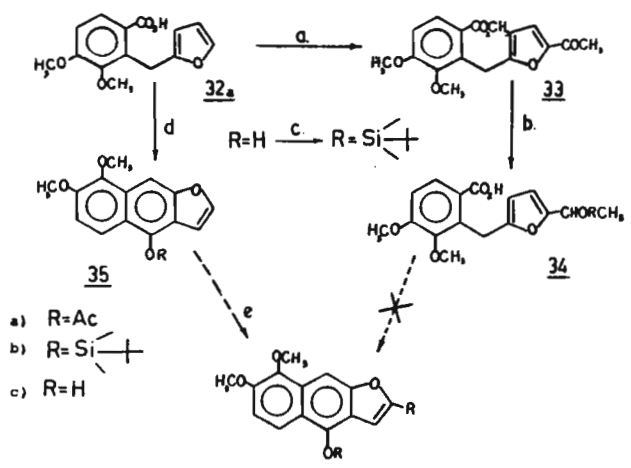
c) Zn , $CuSO_4$, NH_4OH , 93%

Esquema 5

mentos razoáveis a partir de **32a.** Tentativas de ciclização de **34** (R=H e R=Si$(CH_3)_2$tBu) tanto em anidrido acético-ácido acético como anidrido trifluoroacético-clorofórmio não foram bem sucedidas. Por outro lado, quando **32a** foi submetido a ciclização em ambas as condições, os furanonaftalenos **35a** e **35c** foram obtidos. O produto fenólico **35c** foi facilmente transformado no derivado silanizado **35b.**

Como em **35a-c** a posição 9 é a mais reativa para substituições eletrofílicas, a funcionalização seletiva da posição 2 teria que explorar a maior acidez do H_2 em relação aos ou-

tros hidrogênios aromáticos [16]. Estudos nesse sentido estão em andamento.



a) CH_3N_2, Et_2O, dioxana, 100% ; BF_3, Et_2O, -40°C, Ac_2O, 40%

b) NaOH, H_2O, CH_3CH, 41-50% ; $NaBH_4$, MeOH, 73%

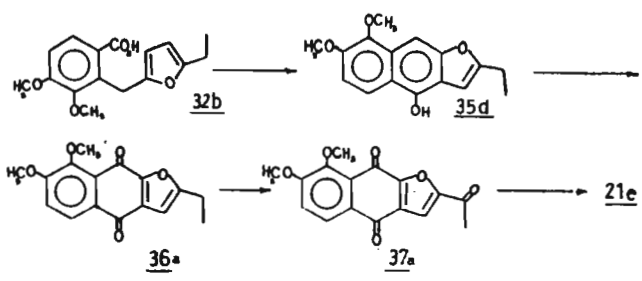
c) DBU, DMAP, DIPA, CH_2Cl_2, TBDMSiCl, 82%, 90%

d) $(CF_3CO)_2O$, $CHCl_3$, 98%, ou Ac_2O, AcOH, 50%

e) nBuLi, Et_2O, CO_2 ou Ac_2O

Esquema 6

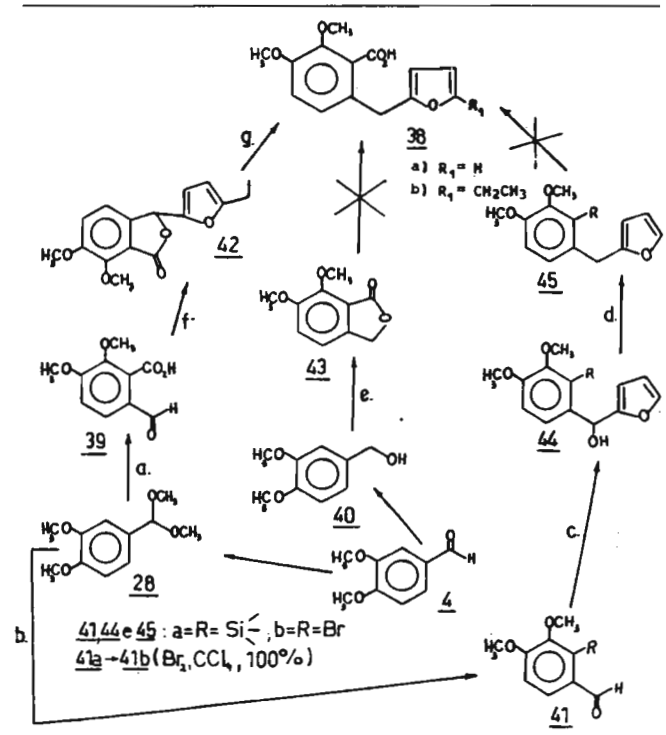
Por outro lado, **32b** conduziu, por tratamento com anidrido trifluoracético em clorofórmio, ao furanonaftol **35d** em rendimento quantitativo. Oxidação de **35d** com oxigênio em metóxido de sódio-metanol forneceu a quinona **36a** em 30% de rendimento. Oxidação de **36a** com anidrido crômico em anidrido acético possibilitou a obtenção de **37a** em 50% de rendimento. Redução de **37a** com boroidreto de sódio em metanol levou à preparação do álcool metílico derivado **21e.**



Esquema 6a

Os resultados mostrados no Esquema 6 nos encaminham no sentido de usar os ácidos **38a** e **38b** com intermediários na síntese de **21f.** Nossas primeiras tentativas nesse sentido se serviram de derivados de vanilina (**4**) como produtos de partida, como mostrado no Esquema 7.

A meconina (**43**), um ftalido natural, foi facilmente preparado [17] a partir de **4.** Embora alguns acetatos alílicos sofram



a) nBuLi, Et_2O, CO_2 (R=H), 90% b) nBuLi, Et_2O, 0°C, TMSiCl, Δ, 80% ; c) 2-furoil-lítio, 97% (R=TMS) ; d) $NaBH_4$, BF_3, Et_2O, diglima, 84% (R=TMS) ; e) nBuLi, Hex-THF, CO_2, 75% ; f) 2-furoil-5-etil-lítio, Et_2O, 90-100 % ; g) Zn, $CuSO_4$, NH_4OH 90-100 %

Esquema 7

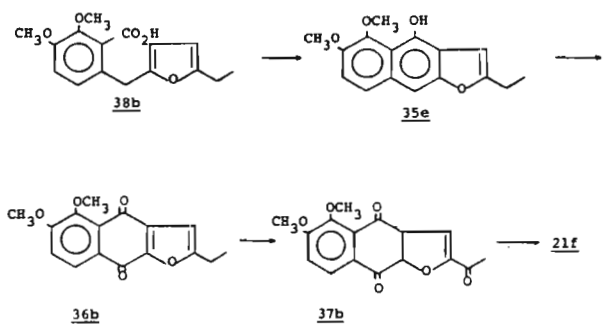
reações de substituição nucleofílica quando tratados com cupratos orgânicos, a reação de **43** com o 2-difuroilcuprato de lítio não forneceu **38a.** Uma mistura complexa se formou tanto em éter etílico como em tetraidrofurana e éter etílico/piridina. Como esperado, a reação de **43** com 2-furoil-lítio levou a um cetoálcool, indesejável aos nossos propósitos.

Na segunda alternativa sintética estudada, o grupamento ácido carboxílico seria introduzido na última etapa por armadilhamento do carbânion fenílico, o qual seria gerado por clivagem heterocíclica da ligação carbono-silício ou carbono-bromo (**45a** ou **45b**). O composto **45a** foi facilmente obtido a partir de **4**, porém se mostrou inerte à condição de carbonatação estudada (fluoreto de césio em dimetilformamida anidra). A baixa solubilidade de CsF no meio reacional e a recuoeração do produto de partida sugerem que a reação seja investigada em outros solventes.

A vanilina (**4**) serviu ainda como insumo para a obtenção de **39** e **41b.** A viabilidade de obtenção de **38a** a partir de **41b** está sendo investigada. Por outro lado uma solução de **39** em tetraidrofurana forneceu, em excelente rendimento, o ftalídeo **42** quando tratado com 2-furoil-5-etil-lítio em éter. Esse procedimento representa uma nova abordagem para a preparação de ftalídeos. Redução de **42** levou ao ácido **38b.**

De maneira análoga a síntese de **21c** (Esquema 6a), **38b** conduziu ao álcool furanonaftoquinônico **21f** (Esquema 7a).

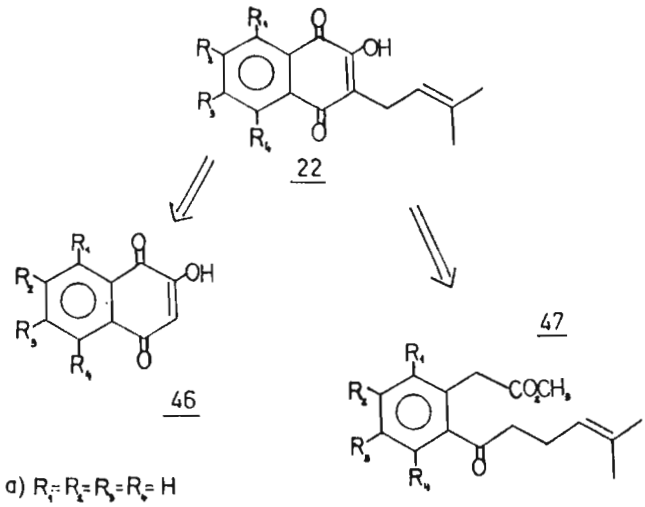
A metodologia descrita para a síntese de **21e** e **21f** parece, em princípio, aplicável à síntese de **21c** e **21d,** bem como de outros compostos do grupo das furanonaftoquinonas onde



Esquema 7a

o grupamento etil se encontra ligado ao anel furânico [10]. Estudos nesse sentido estão em andamento.

Com respeito aos derivados do lapachol, substâncias **22b-c,** se poderia considerá-los como provenientes da alquilação das correspondentes lawsonas (**46b-e**) como o brometo de γ,γ-dimetilalila (Esquema 8). Resultados da literatura mostram, no entanto, que alquilação e **46a** com esse agente alquilante fornece lapachol (**22a**) em mistura com produtos de o-alquilação [19]. Dessa forma optamos pelo desenvolvimento de um caminho sintético alternativo onde a ciclização dos cetoésteres **47b-e** produziria diretamente **22b-e.**



a) $R_1=R_2=R_3=R_4=H$

b) $R_1=OH$; $R_2=R_3=R_4=H$

c) $R_1=R_2=R_3=H$, $R_4=OH$

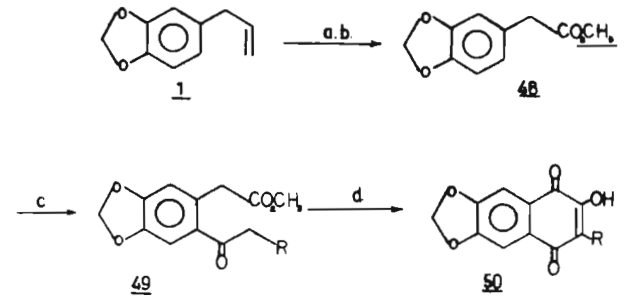
d) $R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=R_4=H$

e) $R_1=R_2=H$, $R_3=R_4=OCH_3$

Esquema 8

Estudos com substâncias modelo nos confirmaram o acerto da alternativa sintética proposta [20]. Assim, os cetoéteres **49a-d,** preparados a partir de **1,** forneceram **50a-d** em bons rendimentos quando tratados em meio básico seguido de exposição a oxigênio seco (Esquema 9).

Cabe ressaltar, no entanto, que para a síntese de **47b-e,** intermediários na obtenção de **22b-e,** a introdução da cadeia lateral através de reação de Friedel-Crafts é inadequada. Buscando alternativas a esse procedimento preparamos [21] o 6,7-metilenodioxilapachol (**57**), um modelo mais próximo para a síntese de **22b-e** e, por si só, uma substância potencialmente citotóxica (Esquema 10). A partir do bromoacetal **51,** duas alternativas para a introdução da cadeia lateral foram estabelecidas, ou seja, reação do organolítio produzido a partir de **51** com N-N-dimetilformamida seguida de reação de Gringnard sobre o aldeído formado ou reação direta do orga-



a. O_3, CH_3CO_2H , 98%

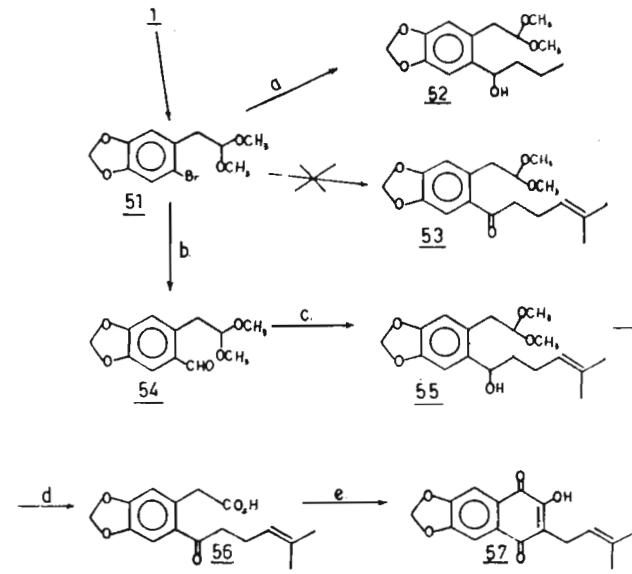
b O_3, KOH, CH_3OH ; -78°C, 86%

c. RCH_2CO_2H, $(CF_3CO)_2O$; $HClO_4$, 56-78%, d CH_3OH, CH_3ONa ; O_2, 87-98%

R= CH_3, nC_7H_{15}, $nC_{11}H_{23}$;

Esquema 9

nolítio com o aldeído apropriado. Nas condições estudadas (-78° → t.a.) não ocorreu reação quando o carboxilato de lítio do ácido 5-metil-4-hexenóico foi usado como eletrófilo.



a) nBuLi , THF, -78°C, nC_7H_6O, 68%

b) nBuLi , THF, DMF , -78°C , 90%

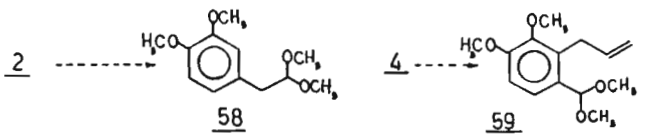
c) H_3C_3Br , THF , 75%

d) Jones, 52%

e) CH_2N_2 , MeOH-MeONa-O_2 , 85%

Esquema 10

Com base nos resultados descritos no Esquema 10 visualizamos **58** e **59** como precursores adequados à síntese de **22d** e **22e.** Esses compostos foram preparados [4, 18] (Esquema 11) e a sua transformação nos derivados lawsônicos mencionados está em investigação.



Esquema 11

4. PREPARAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS CATECÓLICAS A PARTIR DE DERIVADOS DO SAFROL (1)

Uma das principais transformações envolvidas no aproveitamento de derivados de **1** na síntese de fármacos e produtos naturais, consiste na remoção do grupamento metilenodióxi levando a formação de catecóis. Diversos ácidos próticos e de Lewis têm sido usados com esse objetivo [22]. Entre esses, o cloreto de alumínio aparece como bastante atrativo em função e seu baixo custo e do emprego de condições reacionais mais brandas.

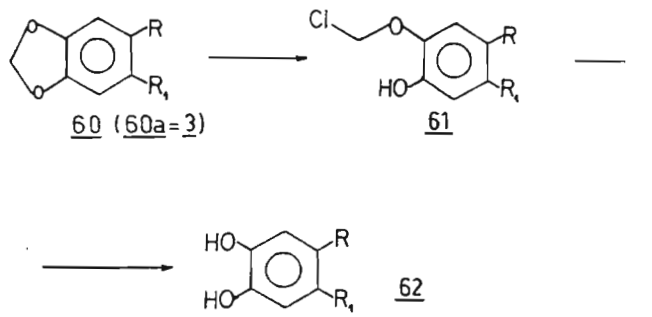
Ao ivestigarmos [23] a reação **3** com cloreto de alumínio nas condições preconizadas por Goodman [23] observamos a formação de dois produtos principais, o catecol **62a** e o intermediário clorometilenado **61a.** Adição de água ao meio reacional seguida de agitação magnética por uma noite a temperatura ambiente levou a transformação de **61a** em **62a.**

Essa condição de hidrólise difere da utilizada anteriormente onde o intermediário clorometilenado é refluxado com ácido clorídrico na presença de iodeto de sódio. Entretanto, mais significativa foi a mudança nas condições de isolamento do produto. Observamos que **62a** pode ser extraído com água, restando na fase orgânica apenas produtos laterais que lhe conferem uma coloração marrom. Extração da fase aquosa com acetato de etila seguido de evaporação do solvente e secagem a vácuo fornece **62a** em 87% de rendimento e alto grau de pureza (> 95% por RMN H). Esse procedimento foi utilizado com sucesso para outros derivados (**60b-e**) (Esquema 12), sendo que os substratos que possuem grupos elétron atraentes ligados ao anel aromático necessitam de um maior número de equivalentes de cloreto de alumínio e mais tempo para que a primeira parte da reação se complete. Cabe ressaltar ainda a transformação, em uma única etapa, do epóxido **60e** na cetona **62c.**

O procediento descrito acima é bastante eficiente para produzir derivados catecólicos simples, restando para investigação a avaliação da sua eficácia na remoção de grupamentos metilenodióxi em moléculas mais complexas.

5. SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS COM ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA POTENCIAL

Os antiinflamatórios não esteroidais (NSAI) têm ocupado, nos últimos anos, uma posição de destaque no tratamento de diversos quadros patológicos relacionados ao fenômeno da inflamação [24], cabendo destacar entre esses produtos a indometacina. A procura de novos agentes NSAI vem sendo ainda amplamente investigada buscando a obtenção de substâncias desprovidas de ação ulcerogênica, efeito



a) R=CHO ; R_1=H

b) R=$COCH_2CH_3$; R_1=H

c) R=CH_2COCH_3 ; R_1=H

d) R=CH_2COCH_3 ; R_1=NO_2

e) R= ; R_1=H

3 → 62a (5 m.eq. $AlCl_3$, 3h, 81%)

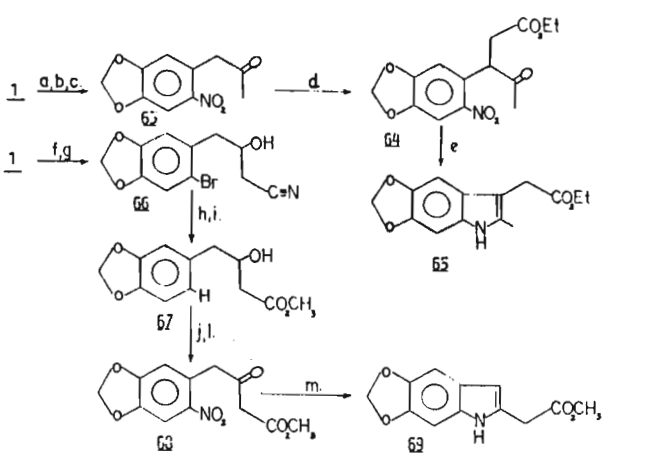
60b → 62b (5 m.eq. $AlCl_3$, 3h, 80%)

60c → 62c (4 m.eq. $AlCl_3$, 1h, 87%)

60d → 62d (4 m.eq. $AlCl_3$, 3h, 59%)

60e → 62c (4 m.eq. $AlCl_3$, 1h, 83%)

Esquema 12



a) $Hg(OAc)_2$, , H_2O, $NaBH_4$, 93%; b) HNO_3, $CHCl_3$, 100% ; c) CrO_3, H_2SO_4, CH_3COCH_3, 80% ; d) NaH, DMF, $BrCH_2CO_2Et$, 78% ; e) H_2, Pd/C, MeOH, 80% ; f) NBS, Acetona, H_2O, 100% (mistura de 3 prod.) ; g) NaCN, MeOH, 65% ; h) NaOH, H_2O, 80% ; i) H_2, Pd/C, CH_3OH, 87% ; j) HNO_3, $CHCl_3$, 90% ; l) PCC, $CHCl_3$, 80% ; m) H_2, Pd/C, 85%

Esquema 13

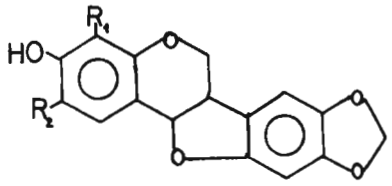
colateral associado ao uso continuado dessa classe de fármacos.

Em função das suas semelhanças estruturais com a indometacina, os derivados indólicos **65** e **69** podem ser considerados como antiinflamatórios em potencial. Esses compostos foram preparados [25] em bom rendimento a partir de **1** (Esquema 13). Em ambos os casos, a etapa de formação do anel indólico se deu por hidrogenação catalítica controlada (60 psi, 15 min) de nitro-cetoésteres (**64** e **68**) seguido de cromatografia rápida sob pressão em gel de silica. Cabe destacar a utilização de condições extremamente brandas de nitração (ácido nítrico em clorofórmio) o que permite a obtenção de derivados nitrados em ótimos rendimentos.

A partir de **1** foram preparados outros derivados, desta feita de natureza prostanoidal [26], cujas propriedades antiinflamatórias, assim como para **65** e **69**, serão avaliadas.

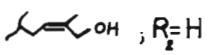
6. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DAS CABENEGRINAS A-I (70b) E A-II (70c)

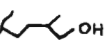
Em fins de 1982, um grupo de químicos japoneses e norte-americanos identificou em um remédio popular brasileiro (Especifico Pessoa) dois pterocarpanos, as cabenegrinas A-I (**70b**) e A-II (**70c**), as quais reproduzem o efeito antídoto contra veneno de cobra atribuído ao mesmo [27]. A obtenção de **70a**, precursor sintético [28] de **70b** e **70c**, vem sendo investigada no NPPN [29].



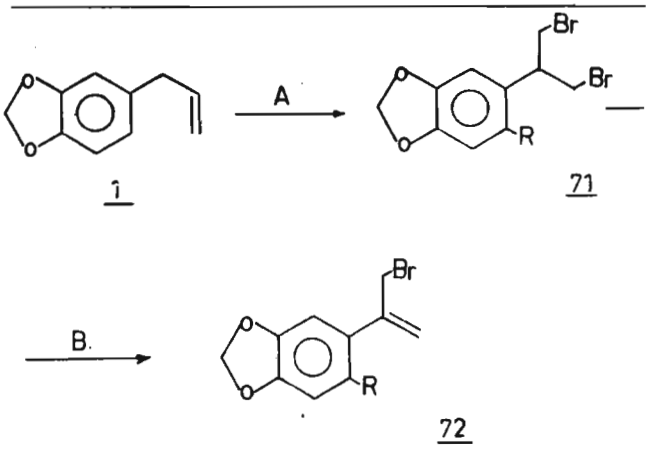
70

a) $R_1 = R_2 = H$

b) R_1 =  ; $R_2 = H$

c) $R_1 = H$; R_2 = 

A utilização de **1** como matéria-prima para esse objetivo pode ser visualizada através de um intermediário contendo o esqueleto carbônico rearranjado, onde os carbonos das extremidades da cadeia lateral portam funcionalidades diferentes. O anel aromático deve conter uma hidroxila fenólica ou algum grupo precursor dessa função. Com esse intuito, **1** foi tratado com bromo em clorofórmio fornecendo, após separação cromatográfica, o dibrometo **71a** (Esquema 14) [30]. Tratamento com base transforma **71a** em **72a**. Os dibrometos **71b** e **71c** foram obtidos a partir de **71a** e sua transformação em **72b** e **72c** está sendo estudada. Esses compostos parecem atender aos requisitos estruturais propostos acima.



1 → 71 (A) → 72 (B)

A Br_2 ; CH_2Cl_2 ; sep. crom. ; 50%

B K_2CO_3 ; CH_3COCH_3 ; Δ ; 80%

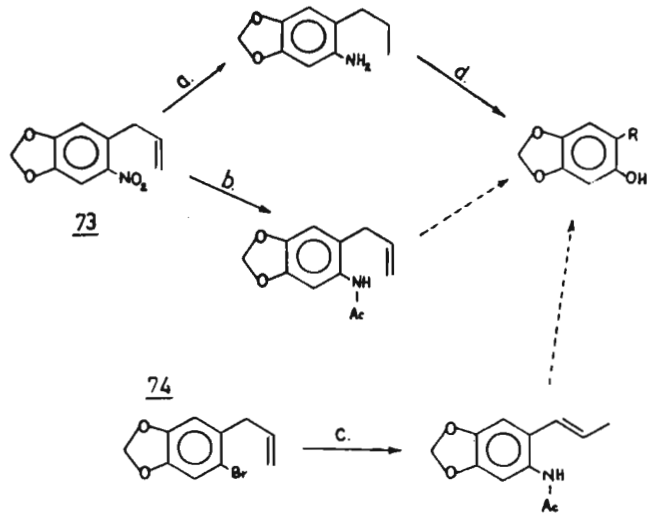
a) R = H ; 71a — 71b (Br_2, CH_2Cl_2, 100%)

b) R = Br ; 71a — 71c. (HNO_3, $CHCl_3$, 95%)

c) $R = NO_2$

Esquema 14

Por outro lado, visando estabelecer condições para a introdução da função fenólica no anel aromático, algumas reações modelo foram efetuadas (Esquema 15). A introdução direta através da oxidação do reagente de Gringnard de **74**



73 → 74 (c)

a) H_2 ; Pd/C, AcOEt , 70%

b) Sn, HCl, Ac_2O , 40%

c) $NaNH_2$, NH_3, Ac_2O , 70%

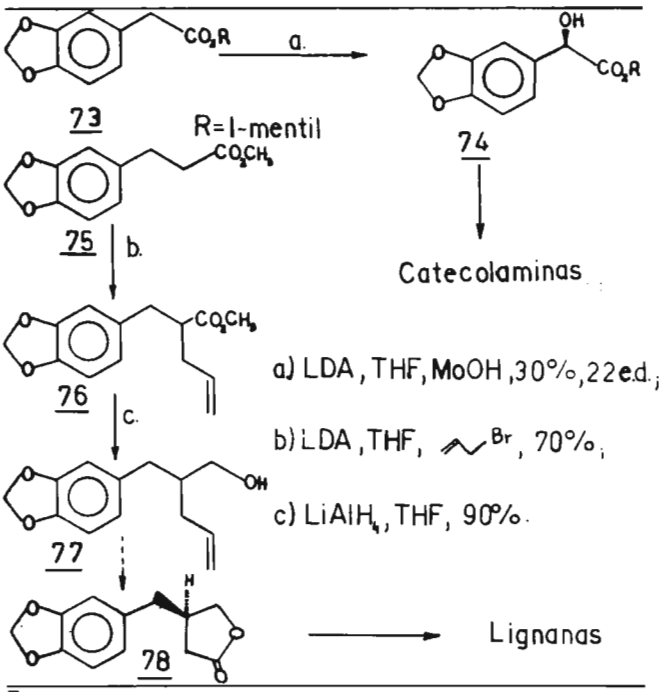
d) $NaNO_2$, H_2SO_4, uréia, CuO, 75%.

Esquema 15

com peróxido de t-butila foi frustrada. Entretanto, tanto o bromo como o grupo nitro poderão eventualmente servir a esse propósito, via aminas aromáticas, como mostram os resultados preliminares do Esquema 15.

7. FUNCIONALIZAÇÕES DIASTEREOSSELETIVAS DE ÉSTERES DERIVADOS DO SAFROL. ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE CATECOLAMINAS E LIGNANAS

A funcionalização do carbono α de ésteres se constitui numa ferramenta sintética de grande utilidade. A utilização de ésteres quirais, produzidos pela reação dos ácidos carboxílicos com álcoois quirais, permite a realização de reações de alquilação e hidroxilação diastereosseletivas [31]. Dentro dessa ótica **73** e **75,** facilmente preparáveis a partir de **1,** foram concebidos como possíveis intermediários na síntese de catecolaminas e lignanas. Estudos prelimiares são mostrados no Esquema 16.



Esquema 16

A oxidação do enolato de lítio de **73** com um complexo de peróxido de molibidênio, piridina e hexametilfosforoamida [32] forneceu uma mistura diastereoisomérica de **74b** com predominância de 20% de um dos diastereoisômeros [33]. A investigação de novos métodos de α -hidroxilação e o uso de outros indutores de quiralidade está em andamento.

Por outro lado, o álcool **77,** precursor da lactona **78,** foi preparado em bom rendimento [34] a partir de **75a.** No momento estudamos a introdução diastereosseletiva do grupo alila a partir dos ésteres quirais de **75,** objetivando a síntese enanciosseletiva da lactona **78.**

8. CONCLUSÃO

Ao longo dos últimos anos diversas possibilidades de exploração sintética para o safrol **1**, eugenol **2** e derivados foram investigadas. Os resultados obtidos têm permitido a transformação dessas matérias-primas em compostos, naturais e sintéticos, com potencial atividade biológica.

Ainda dentro da mesma filosofia temos colaborado com grupos de fora do NPPN [35] buscando a síntese de produtos naturais ativos a partir de outras matérias-primas abundantes.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, CEPG-UFRJ e FINEP pelo apoio financeiro. Ao CNPq e ao CEPG pela concessão de bolsas de Mestrado e Doutorado. Aos mestrandos e doutorandos que conosco têm colaborado, de forma imprescindível, nos últimos anos. Aos estagiários e técnicos do NPPN pela colaboração prestada. Aos professores Jaime A. Rabi, Eliezer J. Barreiro, Ângelo C. Pinto, Vitor F. Ferreira, Carlos R.D. Correia, Andrew E. Greene e Timmothy Brockson pelo estímulo, sugestões e críticas apresentadas durante várias fases desse trabalho. Ao NPPN-UFRJ pelo apoio e acolhida em seus laboratórios, e pelas facilidades administrativas. À Central Analítica pela obtenção de espectros de RMN ^1H e de Massa.

REFERÊNCIAS

1. C.T. Rizzini e W.B. Mors, Botânica Econômica Brasileira, Ed. Univ. de São Paulo (1976).
2. A. Korolkovas e J.H. Bruckhalter, Química Farmacêutica, Ed. Guanabara dois, RJ (1984); D. Lednicer e L.A. Mitscher, The Organic Chemistry of Drug Syntesis, Wiley – Inerscience, NY (1977 a 1982).
3. R.S. Ward, *Chem Soc. Rev.*, (1982), *11*(2), 75.
4. N.S. Narasinhan, R.S. Mali, *Synthesis* (1983), 957.
5. G. Hahn, O. Schales, *Ber* (1983), 67, 1486; D. Gupta, R. Sowan e S. Dew, *Tetrahedron* (1982), *38,* 20, 3013.
6. P.R.P. Costa, C.C. Lopes, *An. Acad. brasil. Ciênc.* (1982), *54,* 4, 785.
7. P.R.P. Costa, S. Pinheiro e C.C. Lopes, *Tetrahedron Lett.*, (1985), *26,* 4155; *Química Nova,* (1986), *9,* 177; *Química Nova,* (1986), *9,* 221.
8. Projeto apoiado pelo CEPEG-UFRJ. S. Pinheiro, Tese de Doutorado, IQ-UFRJ, em andamento.
9. D.G.I. Kingston e M.M. Rao, Planta Médica (1980), 39, 230; M.M. Rao e D.G.I. Kingston, *J. Nat. Prod.*, (1982), *45,* 600.
10. A.L.B. Oliveira, C.C. Zani e G.G. Oliveira, Resumos dos trabalhos do XVI Congresso Latino-Americano de Química, RJ, outubro de 1984.
11. Projeto apoiado pelo CNPq, C.C. Lopes, Tese de Doutorado, IQ-UFRJ, em andamento.
12. J.S. Driscoll, G.F. Flazard, W.D. Wood e A. Goldin, *Cancer, Chemother. Rep.* (1974), *4,* 1.
13. R.S.C. Lopes, Tese de Doutorado, IQ-UFRJ, em andamento.
14. A.V. Pinto, M.C.R. Pinto, M.A. Aguiar e R.S. Capella, *An. Acad. brasil. Ciênc.* (1982), *54,* 1. Ver também ref. 9.
15. C.C. Lopes, R.S.C. Lopes, A.V. Pinto e P.R.R. Costa, *J. Heterocyclic Chem.* (1984), *21,* 621.
16. H.W. Eschewend e H.R. Rodrigues, *Organic Synthesis,* (1979), 26, cap. 1.
17. C.C. Lopes e P.R.R. Costa, *Química Nova,* (1985), *8,* 5.
18. E. Napolitano, E. Giannone, R. Fiaschi e A. Marsili, *J. Org. Chem.* (1983), *48,* 3653.
19. L.F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* (1927), *49,* 857.
20. P.R.R. Costa, A.V. Pinto e C.C. Lopes, *Synth. Comm.* (1983), *13,* 691; C.C. Lopes, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ.
21. J.C.S. Costa, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ.
22. M.V. Bhatt e S.V. Kulkarni, *Synthesis,* (1983), 249.
23. M.B. Amorin, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ; M.B. Amorin e P.R.R. Costa,, Pat. Bras. PI 8603629, 31/07/86; M.A. Aveny, M.S. Verlander e M. Goodman, *J. Org. Chem.* (1980), *45,* 2750.
24. J.R. Vane, G.A. Higgs e S. Moncada, *Chim. and Rheumathic. Diseases,* (1980), *6,* 675.
25. E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, P.R.V.R. Barros e W.M. Queiroz, *J. Chem. Research* (s), (1982), 1142-1165; P.R.R: Costa, W.M. Queiroz, M.E.F. Lima, M.T. Celestino e E.J. Barreiro *Química Nova,* (1982), *5,* 112.
26. Trabalhos realizados em colaboração com o Prof. Eliezer J.L. Barreiro, Fac. Farmácia – UFRJ. E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, F.A.S. Coelho e F.M.C. Farias, *J. Chem. Research(M),* (1985), 230; F.M.C. Farias, E.J. Barreiros, F.A.S. Coelho e P.R.R. Costa, *Química Nova,* (1984), *7,* 111; F.A.S. Coelho, P.R.R. Costa, F.M.C. Faria e E.J. Barreiro, *Química Nova,* (1984), *7,* 113; F.A.S. Coelho,

Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ; F.M.C. Faria, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ.

27. M. Nakagawa, K. Nakanishi, L.L. Darko e J.A. Vick, *Tetrahedron Lett.*, (1982), *23*, 3859.
28. M. Ishiguro, T. Tatsuoka e N. Nakatsuda, *Tetrahedron Lett.*, (1982) *23*, 3859.
29. Trabalho realizado em colaboração com o Prof. Jaime A. Rabi, NPPN0-UFRJ; M.C. Saraiva, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ, em andamento.
30. P.R.R. Costa e J.A. Rabi, *Tetrahedron Lett.*, (1975), 4535; P.R.R. Costa, L.B. Torres e J.A. Rabi, *J. Chem. Research(s)* (1983), 8; P.R.R. Costa e J.A. Rabi, *J. Chem. Research(S)*, (1974), 22; P.R.R. Costa, W.M. Queiroz, J.A. Rabi, *J. Chem. Research(S)* (1984), 20.
31. W. Appolzer e Dudfield, *Helv. Chim. Acta* (1985), *68*, 216.
32. Para um uso recente desse reagente na hidroxilação de enolatos ver: S. Hanessian e P.J. Munnay, *J. Org. Chem.*, (1987), *52*, 1170.
33. V. Cascon, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ.
34. H.C. Araújo, Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ.
35. Síntese de lactonas quirais biologicamente ativas a partir de D-Glicose. Colaboração com o Prof. Vitor F. Ferreira, INT-RJ. Resultados não publicados.

    Síntese do Brasilenol. Colaboração com os Profs. Andrew E. Greene, Universite Scientifique et Medicale de Grenoble, França; Eliezer J. Barreiro, Fac. Farmácia –UFRJ; A.E. Coelho, F.A.S. Coelho, E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, *J. Org. Chem.*, (1986), *51*, 4250; A.E. Greene, A.A. Serra, E.J. Barreiro, P.R.R. Costa, *J. Org. Chem.*, (1987), *52*, 1169.

MÉTODOS BIO-RACIONAIS NO CONTROLE DE INSETOS [1]

J. Tércio B. Ferreira

Departamento de Química - Universidade Federal de São Carlos
Via Washington Luiz Km 235 - Caixa Postal 676
13.560 São Carlos – SP – Brasil

INTRODUÇÃO

> *..."There was a town in the heart of America where all life seemed to live in harmony with its surroundings. The town lay in the midst of a checkerboard of prosperous farms, with fields of grains and hillsides of orchards where, in spring, white clouds of bloom drifted above the green fields. In Autumn, oak and maple and birch set up a blase of colour that flamed and flickered across a backdrop of pines. Then foxes barked in the hills and deer silently crossed the fields, half hidden in the mists of Autumn mornings..."*
>
> *..."Then a strange blight crept over the area and everything began to change. Some evil spell had settled on the community: mysterious maladies swept the flocks of chickens; the cattle and sheep sickened and died. Everywhere was a shadow of death. The farmers spoke of much illness among their families. In the town the doctors had become more and more puzzled by new kinds of sickness appearing among their patients. There had several sudden and unexplained deaths, not only among adults but even among children, who would be stricken suddenly while at play and die within a few hours..."*

A introdução desse capítulo é um excerto do livro "The Silent Spring" [2] que é tido como o alerta inicial da utilização indiscriminada de pesticidas organoclorados com graves prejuízos para o meio ambiente.

Os insetos são, sem sombra de dúvida, os maiores competidores do homem. De acordo com as últimas estimativas existem aproximadamente três milhões de espécies, sendo que a grande maioria é inócua ou benéfica ao ser humano. Apenas 0,1% ou o equivalente a 3 mil espécies, são pragas da agricultura ou vetores de doenças ao homem e animais.

Porém, devido ao seu número astronômico e sua eficiência devastadora, se deixados à vontade não nos permitiriam produzir alimentos para manter a atual população. Mesmo com todos os esforços despendidos no controle desses insetos, de 13 a 20% do alimento que produzimos são consumidos por eles antes da colheita. Depois do alimento colhido e armazenado, aproximadamente 5 a 10% são destruídos pelos insetos.

A guerra homem versus insetos é antiga e várias armas já foram desenvolvidas e empregadas.

A primeira geração de inseticidas pode ser representada por sais inorgânicos como o arseniato de chumbo [3].

A segunda geração de inseticidas é constituída pelos inseticidas sintéticos, compreendendo os hidrocarbonetos organoclorados, ciclodienos, organofosforados carbamatos, etc.

Deve-se ressaltar que os inseticidas organoclorados, em especial o DDT, desenvolvido a partir do final da Segunda Guerra Mundial, tem salvado mais vidas de doenças, pestes e fome do que qualquer outro empreendimento humano. Estima-se que em programas de saúde pública esses inseticidas têm salvado em torno de 2 bilhões de vidas [4].

Entretanto, vários problemas surgiram com a aplicação desses inseticidas: a) Devido ao seu largo espectro de ação sua toxidez não se restringe aos insetos nocivos mas atinge outros insetos inócuos ou benéficos, causando um desequilíbrio ecológico. b) Pelo fato de serem utilizados como contaminantes em grande escala, associada à sua alta persistência no meio ambiente, esses inseticidas se incorporam à cadeia alimentar do homem, apresentando um efeito cumulativo no organismo humano com prejuízos fatais para a saúde. c) Finalmente, um grande número de insetos desenvolveram resistência a esses inseticidas. Um exemplo nacional é o caso dos triatomíneos, transmissores de doenças de Chagas que, em certas regiões do país, desenvolveram resistência ao BHC. Nos Estados Unidos, dos 25 artrópodes que atacam algodão, 17 são completamente resistentes a inseticidas organoclorados, ciclodienos organofosforados, carbonatos ou piretróides [6].

Os inseticidas atualmente em uso são venenos protoplasmáticos, que agem no sistema bioquímico fundamental de vertebrados e invertebrados. E, portanto, seu uso continuado pode trazer grande prejuízos ao homem e animais domésticos. A solução ideal para o controle de insetos seria o desenvolvimento de agentes altamente específicos, atacando apenas as espécies nocivas e não permitindo o desenvolvimento de resistências. As respostas para tais aspirações começaram a surgir nas últimas décadas, a partir de estudos da bioquímica fundamental de insetos.

O APARECIMENTO DE SUBSTÂNCIAS BIO-RACIONAIS [7]

Como vertebrados e invertebrados sofreram evoluções divergentes por milhões de anos, a bioquímica de cada um permitiu o desenvolvimento de inseticidas seletivos com ação diferenciada. Apesar dos processos metabólicos de lipídeos, carbohidratos e proteínas mostrarem poucas mudanças, existem algumas inovações reconhecidas nos insetos que deixaram margem para o futuro desenvolvimento de inseticidas. A diferença mais marcante é a troca de certos mecanismos de controle, isto é, o sistema que organiza a bioquímica básica, incluindo hormônios e feromônios que são reguladores do desenvolvimento, crescimento, metabolismo, comunicação e reprodução. A interferência nesses mecanismos constitui-se numa grande promessa para o futuro do controle de insetos.

SUBSTÂNCIAS QUE INTERFEREM NO SISTEMA REGULADOR DE CRESCIMENTO DOS INSETOS: Hormônios de Muda e Hormônios Juvenilizantes

Controle Hormonal no Desenvolvimento de Insetos

O desenvolvimento dos insetos se faz, na maioria dos casos, através das etapas: ovo, larva, pupa e adulto.

Em algumas espécies de insetos as fases de desenvolvimento são: ovo, nifa e adulto. (Figura 1)

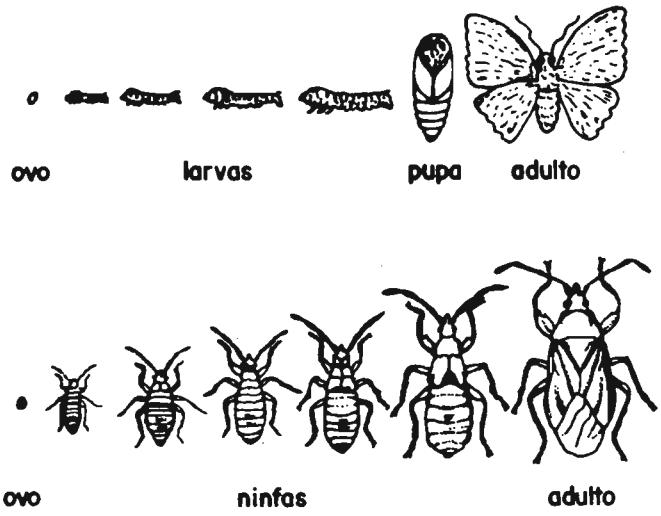


Figura 1 Controle hormonal no ciclo de vida dos insetos

O crescimento e as mudanças de um estágio para o outro, chamado muda ou ecdise, são regulados basicamente por três tipos de hormônios [8]: Hormônio do Cérebro (HC), Hormônio Juvenil (HJ) e Hormônio de Muda (HM). Os trabalhos pioneiros de Wigglesworth [9] mostraram que o centro de diferenciação e controle dos insetos está localizado na cabeça do inseto e, além disso, identificaram a glândula responsável por tal ação; foram ainda a base para a descoberta do Hormônio Juvenil por Williams, em 1956 [10].

Esse hormônio foi obtido a partir de extratos adultos de *Hyalophora cecropia* e mostrou que sua aplicação no inseto o induz à juvenilização, ou contínuo desenvolvimento, porém sem chegar à fase madura.

A figura 2 mostra a participação do Hormônio Juvenil e do Hormônio de Muda no desenvolvimento do inseto.

Como pode ser observado o Hormônio Juvenil é secretado em certos estágios e em outros deve estar ausente. Por exemplo, em cada estágio de ninfa o Hormônio Juvenil deve estar presente em alta concentração, enquanto que o Hormônio de Muda deve estar em baixa concentração na mudança de um estágio para outro a produção de Hormônio Juvenil deve cessar enquanto que o Hormônio de Muda deve aumentar sua concentração. Esse ciclo deve se repetir nos estágios seguintes. Na passagem do último estágio de ninfa para adulto, o Hormônio Juvenil deve esta ausente, só retornando a aparecer no inseto maduro com funções reprodutivas (desenvolvimento de ovários).

Se, na passagem do inseto de um estágio imaturo para o inseto adulto for aplicado Hormônio Juvenil, o inseto desenvolverá um estágio imaturo extra, não chegando à fase madura com conseqüente prejuízo de suas funções reprodutivas. Isto causará a morte do inseto e, portanto, uma redução populacional.

Esse fato resultou numa intensa movimentação no meio

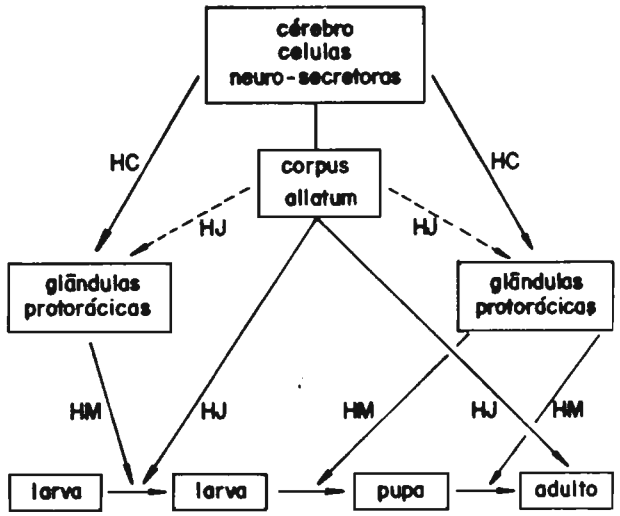
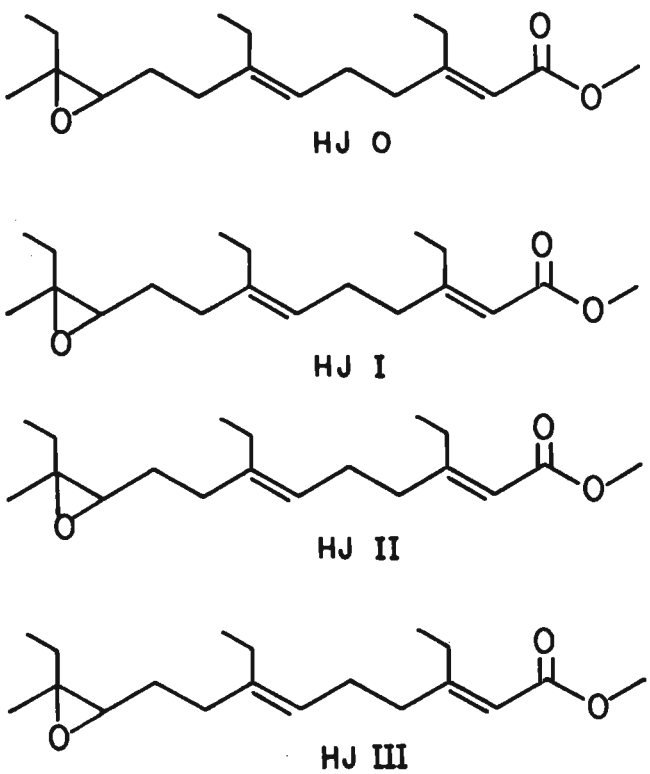


Figura 2

científico com vistas a isolamento e identificação dessas substâncias, assim como na síntese de análogos com vistas à ampliação do espectro de ação, ou na melhor seletividade dos insetos a serem atingidos.

O HORMÔNIO JUVENIL

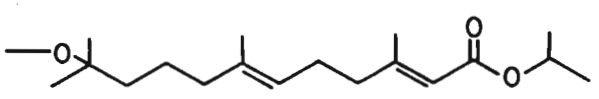
As primeiras substâncias naturais com atividade de Hormônio Juvenil foram chamadas de Hormônio Juvenil 0, I, II e III e são mostrados no esquema 1 [11].



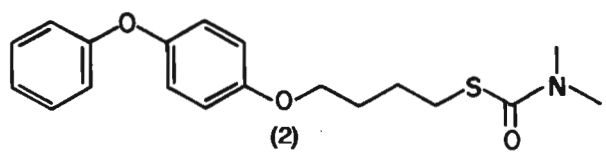
Esquema 1

Um grande número de análogos com estrutura terpenoidal já foi descrito na literatura. No Brasil pesquisadores do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais da UFRJ, fizeram um estudo da relação estrutura-atividade com mais de 100 análogos de Hormônio Juvenil para utilização no controle do barbeiro, transmissor da Doença de Chagas [12].

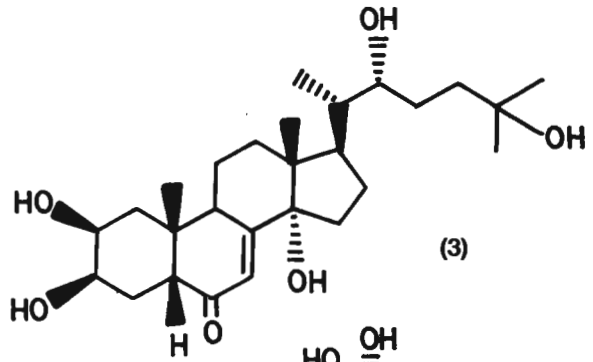
A primeira substância com ação Juvenilizante comercialmente produzida é o metopreno (**1**), que foi desenvolvida pela Zoecon e é 1070 vezes mais potente do que os compostos naturais. Sua aplicação principal é para tratamento de águas paradas e controle de moscas de estábulo. Outro emprego desse produto é na sericultura, para aumentar a produção de fios [13].



Metopreno (1)

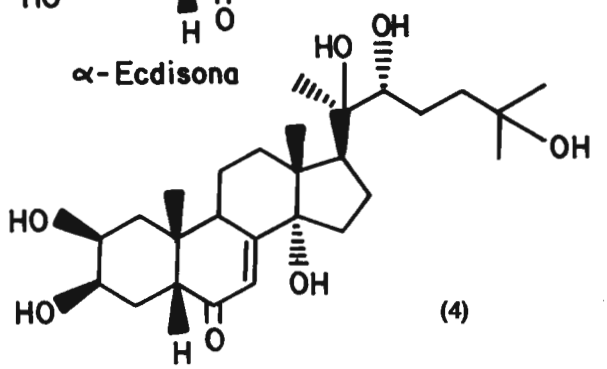


(2)



(3)

α-Ecdisona



(4)

β-Ecdisona

Outros análogos de HJ com estrutura não terpenoidal foram estudados. Merecem ser citados os compostos S-2-(4-fenoxi-fenoxi) etil N,N-dimetiltiocarbamato (**2**), mostrado acima, e derivados que apresentaram alta atividade larvicida contra o mosquito comum, *Culex pipien pallens*, e o mosquito da febre amarela, *Aedes aegypti* [11].

Os hormônios juvenilizantes e seus análogos possuem ação específica contra os insetos, sendo atóxicos ao homem e animais domésticos e constituem a terceira geração de inseticidas. Não obstante a grande contribuição ao conhecimento científico resultante dos estudos dedicados a descobertas de substâncias com ação juvenilizante, a aplicação prática dessas substâncias se restringe a poucos exemplos. A razão principal é que a aplicação do Hormônio Juvenil só é efetiva no último estágio de desenvolvimento larval (em algumas espécies de insetos o estágio larval não existe, sendo substituído pelos vários estágios de ninfa). Como a maioria dos danos à agricultura é causada pelos estágios imaturos dos insetos, o Hormônio Juvenil atua muito tarde para evitar tais danos. Este é o maior obstáculo para aplicação prática do Hormônio Juvenil como inseticida.

O HORMÔNIO DE MUDA

Os hormônios de muda têm uma estrutura química complexa quando comparada com o Hormônio Juvenil, e, por isso, sua utilização potencial como inseticida tem despertado menos interesse nos pesquisadores.

Os Hormônios de Muda possuem estruturas esteroidais e são denominados ecdisonas. A α-ecdisonal (**3**) foi isolada por Buternandt e Karlson [14] em 1954 e sua estrutura elucidada em 1966; a β-ecdisona (**4**) foi islada e caracterizada em 1966 por dois grupos de pesquisadores [15, 16].

No inseto, a α-ecdisona é convertida em β-ecdisona, sendo esta a responsável pela indução da muda (fenômeno de constante troca de pele ou tegumento que acompanha o crescimento do inseto).

Alguns investigadores já desenvolveram inibidores da síntese de Hormônio de Muda [17] com estrutura não esteroidal, mas uma possível utilização dessas substâncias para o controle de insetos necessita ainda de estudos mais detalhados.

Pelo exposto até agora, podemos sentir que as possibilidades de utilização em larga escala de Hormônio Juvenil e Hormônio de Muda no combate aos insetos, são pequenas e, portanto, novas alternativas devem ser desenvolvidas.

Estudos clássicos de entomologia revelaram que a extirpação da glândula que produz Hormônio Juvenil de um inseto imaturo, induzirá uma metamorfose precoce levando à produção de um inseto adulto e mal formado. Já foi mencionado anteriormente que, na fase adulta, o inseto necessita do Hormônio Juvenil para desenvolvimento do ovário em fêmea. Portanto, um inseto precocemente metamorfoseado em adulto pela extirpação da glândula produtora do **HJ,** será estéril. Assim, a descoberta de uma substância que bloqueasse a produção de HJ poderia constituir um inseticida ideal, que induziria uma metamorfose precoce nos insetos (eliminando seus estágios imaturos e mais danosos), produziria adultos estéreis e, conseqüentemente, evitaria o nascimento de gerações futuras.

SUBSTÂNCIAS COM AÇÃO ANTI-HORMÔNIO JUVENIL: OS PRECOCENOS

Mais uma vez a mãe natureza foi generosa. Estudos efetuados por Bowers e colaboradores [18] com o extrato bruto de *Ageratum houstonianum,* mostraram que a aplicação desse extrato em ninfas de Oncopeltus faciatus causava um desarranjo no crescimento normal do inseto.

A ação das substâncias do extrato de *A. houstonianum* nos insetos, era a indução de uma metamorfose precoce.

Devido à sua característica de ação, essas substâncias foram denominadas de Precocenos. Estudos mais aprofundados levaram à identificação das estruturas químicas das substâncias responsáveis pela atividade biológica.

precoceno I

precoceno II

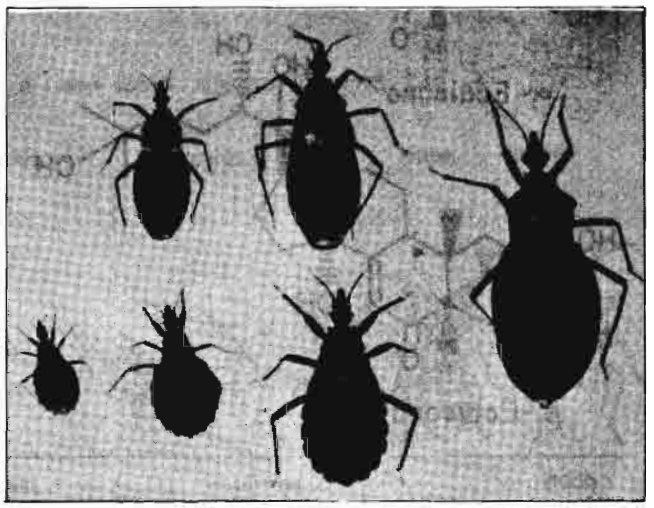
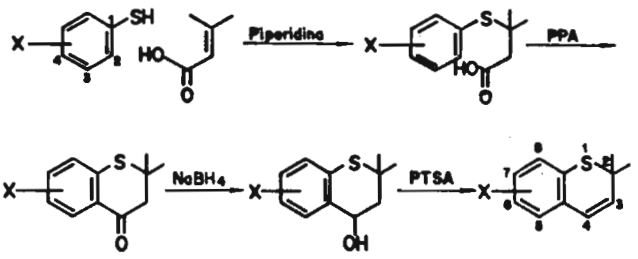


Figura 3 – Barbeiro (*P. megistus*) tratado com Precoceno II. A parte inferior da figura mostra o desenvolvimento normal das ninfas e na parte superior ninfas precocemente envelhecidas.

Do ponto de vista prático, uma característica importante dos adultóides formados pela aplicação dos precocenos, é o desenvolvimento de um ovário bem formado, que não chega à maturidade durante seu curto período de vida. Por outro lado, os machos, na sua grande maioria, não conseguem o acasalamento com fêmeas normais. Com isso, além de terem seu ciclo de vida diminuído e, conseqüentemente, minimizados os danos à agricultura, os adultóides formados não contribuirão para o aumento populacional da espécie.

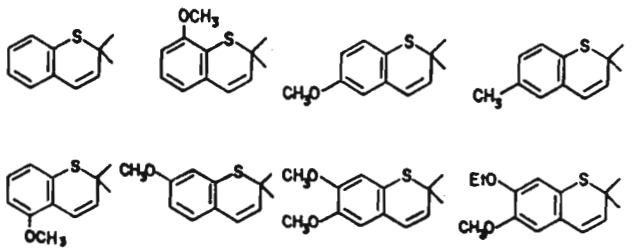
Entretanto, estudos entomológicos mostraram que apenas algumas poucas espécies de insetos são sensíveis à ação dos precocenos. Com o intuito de aumentar o espectro e a intensidade de ação dos precocenos, vários análogos foram sintetizados. Em nosso laboratório sintetizamos os tio-precocenos, análogos das substâncias naturais, onde o oxigênio do sistema benzopirânico foi substituído por enxofre, esquema 2 [19]. Os vários análogos de precocenos sintetizados são mostrados no esquema 3. Recentemente, preparamos também os derivados oxidados dos tio-precocenos (Esquema 4).

Estudos efetuados pelo grupo do Dr. Oliveira Filho [20] mostraram que o barbeiro, transmissor da doença de Chagas, *P. megistus*, era fracamente atingido quando tratado com Precoceno I; entretanto, quando se usou Precoceno II, obteve-se uma alta percentagem de adultóides precoces. Esse mesmo grupo testou em *P. megistus* os análogos preparados em nosso laboratório, sem entretanto verificar qualquer atividade biológica importante. Alguns de nossos análogos foram também testados em ovos da Broca da Cana-de-Açúcar, *D. saccharalis*, onde pode-se observar uma alta ação ovicida [21].

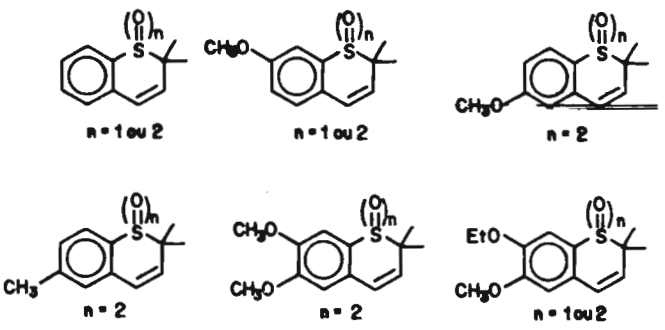


X = a) H, b) 6-CH_3O-, c) 6-CH_3-, d) 8-CH_3O-, e) 7-CH_3O-, f) 6,7-di-CH_3O-, g) 6-CH_3O-7-EtO- (os numeros se referem ao esqueleto tipo cromeno)

Esquema 2



Esquema 3



Esquema 4

No presente momento os análogos praparados em nosso laboratório e todos seus derivados sintéticos, estão sendo submetidos à avaliação mais aprofundada de uma possível atividade biológica, no Centro de Pesquisas de Produtos para Agricultura da DU PONT, nos Estados Unidos.

SUBSTÂNCIAS MODIFICADORAS DE COMPORTAMENTO: OS FEROMÔNIOS

Os feromônios

Dentre os métodos de controle bio-racionais de insetos, os feromônios ocupam lugar de destaque. Feromônios são substâncias químicas secretadas por um inseto, que afeta o comportamento de outros indivíduos da mesma espécie [22]. Vários comportamentos de insetos possuem feromônios como mediadores. Assim, existem feromônios responsáveis pela ação de alerta, agregação, ataque, marcação de trilha, etc. Entretanto, os feromônios relacionados com atração sexual são os que apresentam maior potencial de utilização no controle de insetos [23].

Uma vez que feromônios são substâncias naturais que regulam comportamentos essenciais para a sobrevivência de espécie, é muito pouco provável que os insetos possam desenvolver algum tipo de resistência a elas, à semelhança do que ocorreu com inseticidas tradicionais. Não obstante os entomologistas lembrarem que os insetos possuem uma capacidade de adaptação muito grande, até o momento não temos conhecimento de nenhuma ocorrência desse fato.

Existem atualmente inúmeras possibilidades de utilização de feromônios em Programas de Gerenciamento de Pragas [24], entre as quais podemos citar:

a) *Captura em Massa*

Algumas pragas têm sido controladas pela redução da população através da captura em massa. Essa metodologia é particularmente utilizada no controle de pragas de florestas homogêneas.

A Noruega utilizou essa metodologia no combate à broca *Ips typographus* [25], uma das mais danosas pragas a florestas de pinheiros daquela região. (Nos anos de 1978 e 1979 esse inseto causou a destruição de 6 a 7 milhões de pinheiros.)

Um programa, utilizando armadilhas contendo o feromônio sintético dessa espécie, distribuiu cerca de 600 mil armadilhas pelas florestas norueguesas, resultando numa captura estimada em 2,9 bilhões de insetos. Em condições normais essa quantidade de insetos causaria a destruição de, aproximadamente, 1,5 milhão de árvores, o que demonstra o sucesso da metodologia empregada.

Um fato curioso é que a empresa que participou desse projeto altamente ecológico é a Borregaard, que, no Brasil, atuava como fabricante de celulose em Porto Alegre e que foi muitas vezes autuada por causar poluição ao meio ambiente.

b) *Interrupção de Acasalamento*

Uma vez que o inseto se utiliza de feromônios sexuais para localizar seu parceiro, o lançamento na atmosfera do mesmo feromônio impedirá que o inseto se oriente corretamente de forma a encontrar seu par. Assim, não ocorrendo a fecundação e com a ausência de novas reproduções, a população de insetos sofrerá uma redução.

Essa metodologia foi aplicada no combate à lagarta rosada (*Pectinophora gossypiela*). Para testar a viabilidade de aplicação dessa metodologia em condições tropicais, foram efetuados testes com a utilização de feromônios em plantações de algodão em Santa Cruz de la Sierra, Bolívia. Aí o controle foi bem sucedido, sendo que o nível de infestação da lavoura foi mantido próximo a zero, tendo sido elevado a 7% no final da colheita. Com a utilização de feromônio houve uma redução de 67% na quantidade de inseticida convencional quando comparado com lavouras não-tratadas [26].

c) *Utilização de Feromônio no Monitoramento do Grau de Infestação*

Provavelmente esta é a maneira mais bem sucedida de aplicação de feromônio no controle de insetos. Essa técnica consiste em atrair o inseto para armadilhas contendo feromônio e capturá-lo.

Através de inspeções periódicas a essas armadilhas, após a contagem dos insetos capturados, pode-se prever uma possível infestação da praga, possibilitando assim um combate mais eficaz. Esse monitoramento permite ao agricultor decidir sobre o momento ideal de aplicação de inseticidas, evitando aplicações em épocas não apropriadas, diminuindo consideravelmente o custo da plantação. Possivelmente, o maior benefício associado com a preservação do meio ambiente, pela redução da contaminação com agrotóxicos.

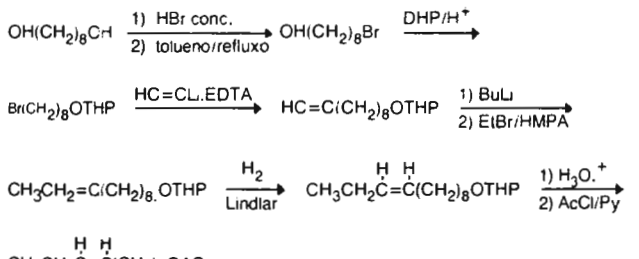
Nosso laboratório vem se dedicando à síntese de feromônio para aplicação em monitoramento. Os testes de campo estão sendo efetuados pela equipe liderada pelo Dr. Evaldo F. Vilela, do Departamento de Biologia Animal da Universidade Federal de Viçosa. Alguns desses estudos estão sendo efetuados através de convênio firmado com a companhia FERSOL de São Paulo. A seguir comentaremos as estratégias sintéticas utilizadas, que, em muitos casos, não diferem da metodologia tradicional já desenvolvida e, em outros casos, a abordagem é original (Esquema 5).

SÍNTESE DE FEROMÔNIO

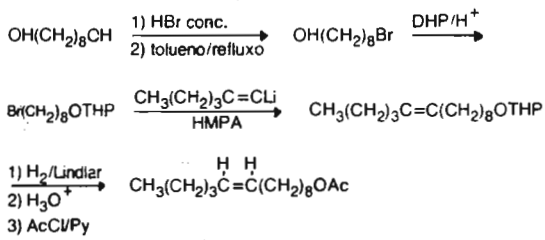
a) *Síntese do Feromônio da Lagarta do Cartucho do Milho* (Spodoptera frugiperda) *(Esquema 5).*

A *S. frugiperda* é uma praga de importância econômica para o país, que ataca principalmente culturas de milho e sorgo. Com vistas à utilização desse feromônio em programas de manejo integrado dessas culturas, foram sintetizados acetato de (Z)-9-dodecen-1-ol e acetato de (Z)-9-tetradecenol, que são os dois componentes do feromônio dessa lagarta.

Síntese de acetato de (Z)-9-dodecen-1-ol



Síntese de acetato de (Z)-9-tetradecen-1-ol



Esquema 5

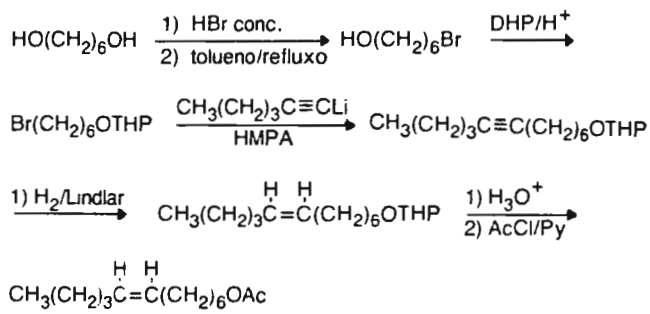
Após a síntese [27] dos dois componentes, o feromônio da *S. frugiperda* foi formulado e aplicado em campo, em áreas experimentais da Universidade Federal de Viçosa. Comparou-se a eficiência da nossa formulação com feromônio importado da Inglaterra e também com armadilhas contendo fêmeas virgens. A conclusão dos pesquisadores de Viçosa foi que a captura com a formulação nacional foi estatisticamente igual à da formulação inglesa e a armadilha contendo fêmea virgem. Segundo os autores, essa formulação de feromônio mostrou-se valiosa para atração e captura da praga, o que a credencia para emprego na detecção e monitoramento de *Spodoptera frugiperda* em plantios de milho e outras culturas onde tem sido problema [28].

b) *Síntese do Feromônio de Agrotis ipsilon (Esquema 6).*

O *Agrotis ipsilon* é uma praga de importância econômica

para a agricultura nacional, pois ataca culturas de fumo, milho, sorgo e hotaliças. O feromônio sexual desse inseto é constituído por uma mistura de acetato de (Z)-7-dodecen-1-ol e acetado de (Z)-9-dodecen-1-ol na proporção de 3:1. Esta última substância é também um componente do feromônio de S. *frugiperda* e sua síntese já foi apresentada anteriormente.

Síntese do acetato de (Z)-7-dodecen-1-ol



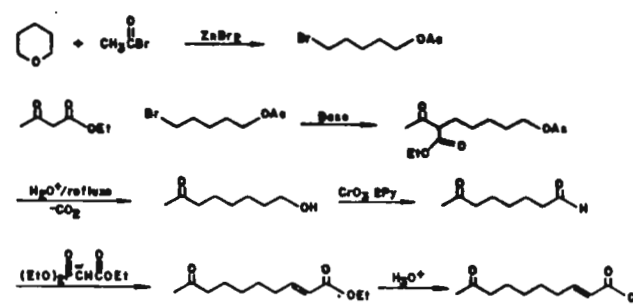
Esquema 6

O feromônio de *A. ipsilon,* sintetizado e formulado em nosso laboratório [29], foi aplicado em campo com vistas à utilização em programa de monitoramento e manejo integrado. A área escolhida para esse experimento foi uma plantação de fumo na região de Santa Cruz do Sul (RS), sob a supervisão do Dr. Evaldo Vilela, da Universidade Federal de Viçosa [30]. Testes comparativos de eficiência utilizando nossa formulação e uma formulação inglesa, mostraram que a captura de insetos em armadilhas contendo a formulação nacional foi em média seis vezes maior. Novos experimentos com esse feromônio estão sendo planejados para outras culturas que são atacadas por essa praga, e em outras regiões do país.

c) *Síntese do ácido (E)-9-oxo-decen-2-oico*

O ácido (E)-9-oxo-decen-2-oico é o componente majoritário do feromônio mandibular da abelha rainha (*Apis mellifera*). Esse feromônio está relacionado com o controle que a rainha exerce sobre as operárias impedindo que estas desenvolvam ovários [31]. Estudos recentes mostram que essa substância, quando misturada ao feromônio de Nasonov (que é uma mistura de sete terpenos e também é secretado por abelhas do mel), tem a propriedade de atrair enxames selvagens [32]. Esta "mistura" é importante em estudos acadêmicos das abelhas brasileiras, que são africanizadas, para saber-se se também elas são atraídas. Nesse caso a substância poderia ter aplicação prática: na época da revoada das abelhas atrairia enxames selvagens, com enorme benefício para a apicultura brasileira. O caminho sintético utilizado é mostrado no Esquema 7 [33].

A constituição do feromônio de Nasonov é: geraniol, ácido gerânico, nerol, ácido nerólico, (E)-citral, (Z)-citral e (E,E)-farnesol, em proporções definidas. No momento estamos nos empenhando na obtenção desses componentes que, após a reconstituição do feromônio e a combinação com o ácido (E)-9-oxo-decen-2-oico, será submetido a ensaios entomológicos pela equipe da Universidade Federal de Viçosa.

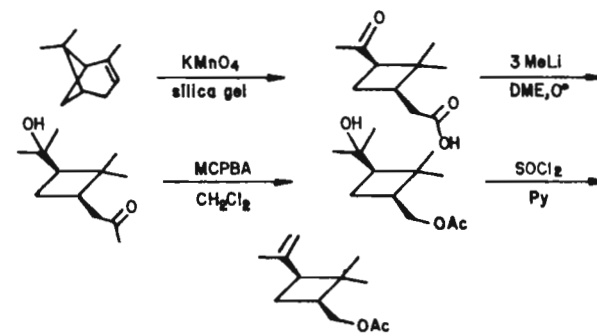


Esquema 7

d) *Síntese do feromônio da cochonilha branca* (Planococcus citri)*(Risso) (Esquema 8).*

A cochonilha branca é uma praga de distribuição mundial em regiões tropicais e sub-tropicais [34]. Esse inseto ataca culturas de citros, café e cacau. No Brasil é uma praga, por enquanto, secundária, em plantações de citros.

O feromônio desse inseto foi isolado e identificado em 1981 por pesquisadores americanos [35]. Sintetizamos recentemente esse feromônio, utilizando como etapa inicial a clivagem da dupla ligação do α-pineno, por um método desenvolvido em nosso laboratório [36].



Esquema 8

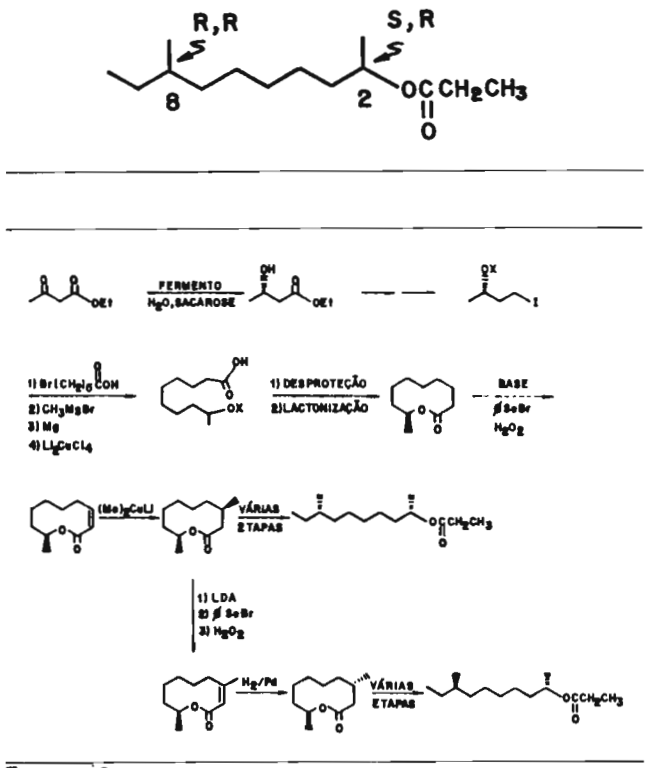
e) *Síntese do feromônio da* Diabrótica virgifera virgifera *(Esquema 9).*

A *D. virgifera virgifera,* também conhecida como broca da raiz do milho (uma espécie do gênero Diabrótica), é uma praga que ataca plantações de milho com alto dano à agricultura. O feromônio desse inseto foi isolado em 1982 por Guss e colaboradores [37] e identificado como sendo o propianato de 8-metil-2-decanoila.

Existem 4 estereoisômeros possíveis dessa substância. Estudos da relação estrutura-atividade estão sendo efetuados para todos os possíveis estereoisômeros. Até o momento não se sabe com exatidão se o feromônio natural é oticamente ativo ou não. Estamos desenvolvendo uma metodologia sintética para esse feromônio [38], que possibilitará sua obtenção, inclusive, com atividade ótica. Essa rota sintética em que estamos trabalhando, utilizará conceitos e técnicas relativamente novos em síntese orgânica, tais como re-

dução enantiosseletiva de carbonila e indução de assimetria utilizando conformação preferencial de macrociclos.

A síntese do feromônio sexual de outras espécies de insetos tais como: *Musca doméstica, Lasioderma serricorne, Sitophilus oryzae* e *Elasmopalpus lignosellus,* são atualmente objetos de estudos em nosso laboratório e os resultados preliminares serão comunicados em ocasião oportuna.



Esquema 9

CONCLUSÃO

Outros métodos de controle de insetos, classificados como bio-racionais, não foram aqui mencionados. Entre esses poderíamos citar: utilização de atraentes alimentares ou, inversamente, utilização desencorajantes alimentares [39] ou ainda de outras substâncias que poderiam interferir na biossíntese de hormônio juvenil, tais como a fluoromevalolactona [40]. Merecem destaque os métodos envolvendo engenharia genética na obtenção de novas variedades de plantas que sejam resistentes a insetos.

É bom lembrar que em muitos casos, houve uma coevolução adaptativa entre insetos e plantas. Determinadas plantas produzem certos metabólitos secundários que agem como atraente alimentar para os insetos, resultando obviamente em ataque destes a elas. O desenvolvimento de espécies que não produzam tais atraentes resultaria, conseqüentemente, em plantações mais resistentes.

Pelo que foi mostrado aqui pode-se concluir que essa área de estudos se caracteriza por ser essencialmente interdisciplinar. Alguns dos métodos mencionados necessitam ainda de estudos aprofundados para serem aplicados comercialmente; outros já são utilizados rotineiramente em países desenvolvidos.

No Brasil a aplicação de feromônios, por exemplo, deverá ser iniciada brevemente em pequena escala para determinadas pragas.

Finalizando, os métodos bio-racionais apresentam as seguintes vantagens sobre a aplicação de inseticidas convencionais: são seletivos permitindo restringir-se as espécies de insetos a serem combatidas; pouca influência no equilíbrio biológico; pouca possibilidade de desenvolvimento de resistência por parte dos insetos; pouca quantidade de substâncias utilizadas; não toxidez e bio-degradabilidade, não poluindo assim o meio ambiente que, nos últimos tempos, tem sido extremamente maltratado principalmente nos países pobres, onde fatores culturais, e principalmente educacionais associados a pressões econômicas relegam a um segundo plano, o verdadeiro patrimônio da humanidade, a natureza tranqüila, limpa, sadia e equilibrada.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos profundamente os pesquisadores Alfredo R.M. de Oliveira, Fábio Simonelli, João Valentin Gasparotto, Massami Yonashiro, Ronaldo Boscaini, Valdomiro Catani e Welington Oliveira Cruz pela colaboração, sem a qual os trabalhos aqui relatados teriam sido imensamente mais difíceis. Aproveitamos ainda para agradecer à CAPES, FAPESP, CNPq, FERSOL, FINEP e International Foundation for Science que de alguma maneira propiciaram recursos financeiros para a realização de nossas pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. A primeira parte desse artigo foi baseada na Tese de Mestrado de Valdomiro Catani, Departamento de Química, UFSCar, (1986). E referências aí citadas.
2. R. Carson, *in* "The Silent Spring".
3. C.M. Williams, Scientific American, *217,* 13, (1967)
4. W.S. Bower, *in* "Natural Products for Innovative Pest Management", D.L. Whitehead e W.S. Bowers (Editores), Pergamon Press, Oxford, p. 47-57, (1983).
5. A.M. Oliveira Filho, R. Pinchin, M.J. Figueiredo, C.A. Muller, J.R.S. Gonçalves e B. Gilbert, Rev. Brasil. Biol., *41,* 197, (1981).
6. C. Mlot, Bioscience, *35,* 216, (1985).
7. C. Djerassi, C. S-Coleman, J. Diekman, Science, *186,* 596 (1974).
8. C.E. Berkoff, J. Chem. Ed., *48,* 577, (1971).
9. V.B. Wigglesworth, Quart. J. Micr. Sci., *77,* 191 (1934).
10. C.M. Williams, Nature, Lond. *178,* 212, (1956).
11. T. Ohsumi, H. Hatakoshi, H. Kisida, N. Matsuo, I. Nakayama e N. Itaya, *in* "Recent Advances in the Chemistry of Insect Control", N.J. Janes (editor), Royal Chemical Society, London, p. 102-113, (1984). E referências aí citadas.
12. R. Pinchin, A.M. Oliveira Filho, M.J. Figueiredo, C.A. Muller, B. Gilbert, A.P. Szumlewicz e W.W. Benson, J. Econ. Ent., *71,* 950, (1978).
13. J.J.Menn, *in* "Natural Products for Innovative pest Management", D.L. Whitehead e W.S. Bowers (Editores), Pergamon Press, Oxford, p.5-25, (1984).
14. A. Buternandt e P. Karlson, Z. Naturforsch, *9b,* 389, (1954).
15. P. Hocks e R. Wiechert, Tetrahedron Lett., 2989 (1966).
16. H. Hoffmeister, H.F. Gruetzmacher e K. Duennebell, Z. Naturforsch., *21b,* 335, (1966).
17. H.A. Scheneiderman, *in* "Insect Juvenile Hormone Chemistry and Action" J.J. Mem & B. Morton (Editores), Academic Press, N. York, (1972).
18. W.S. Bowers, T. Ohta, J.S. Cleere e P.A. Marsela, Science, *193,* 542, (1986).
19. J. Tercio B. Ferreira, V. Catani e J.V. Comasseto, Synthesis, 149, (1987).
20. A.M. Oliveria Filho, R. Pinchin, C.E. Santos e W.S. Bowers, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyd., *74,* 545, (1981).
21. A.L. Gemal, E.A. Silva Filho, J. Tercio B. Ferreira, e V. Catani, Ci. e Cult., *35,* 769, (1983). Suplemento.
22. J. Tercio B. Ferreira e S. Silveira Neto, Rev. Brasil. Tecnol., *17,* 41, (1986).
23. M. Beroza (Editor), *in* "Pest Management with Insect Sex Attractants", A.C.S. Symposium Series *23,* Washington, (1976).
24. A.F. Kydoniews e M. Beroza (Editores), *in* "Insect Suppression with controlled Released Pheromone Systems", C.R.C. Press, Bocaraton, USA (1982).

25. C.C. Doane e T.W. Brooks, *in* "Management of Insect Pests with Semiochemicals", E.R. Mitchell (Editor), Plenun Press, New York, pp. 285-303, (1984).
25. D.A. O'Sullivan, Chem. *Eng. News, 10 (1979).*
26. C.C. Doane e T.W. Brooks, *in* "Management of Insect Pests with Semiochemicals", E.R. Mitchell (Editor), Plenun Press, New York, pp. 285-303, (1984)
27. J. Tércio B. Ferreira e J.V. Gasparotto, Ci. e Cult., *38,* 537, (1986), Suplemento.
28. E.F. Vilela, J. Tércio B. Ferreira e J.V. Gasparotto, Resultados não publicados.
29. J. Tércio B. Ferreira e J.V. Gasparotto, 1º Encontro Informal de Síntese Orgânica, USP-SP, (1986).
30. E.F. Vilela, E.R. de Lima, D.M. Schoninguer, J. Tércio B. Ferreira e J.V. Gasparotto, Resultados não publicados.
31. C.G. Butler, R.K. Callow e N.C. Johnston, Proc. Royal Soc., *155,* 147, (1961).
32. J.B. Free, J.A. Pickett, A.W. Ferguson, J.R. Simpkins e C. Williams, Bee Word, *65,* 175, (1984).
33. J. Tércio B. Ferreira e R. Boscaini, Resultados não publicados.
34. P.H.J. Carlsen e W. Odden, Acta Chem. Scan. B., *38,* 501, (1984). E referências aí citadas.
35. B.A. Bierl-Leonhardt, D.S. Moreno, M. Schwarz, J. Fargelund e J.R. Plimmer, Tetrahedron Lett., *22,* 389, (1981).
36. *J. Tércio B. Ferreira, W.O. Cruz, P.C. Vieira e M. Yonashiro, J. Org.* Chem., *52,* 000, (1987).
37 P.L. Gluss, J.H. Tumlinson, P.C. Sonnet & At Proveaus, J. Chem. Ecol., *8,* 545, (1982).
38. J. Tércio B. Ferreira e F. Simonelli, Trabalho em andamento.
39. T. Jermy, *in* "Natural Products for Innovative Pest Management", D.L. Whitehead e W.S. Bowers (Editores), Pergamon Press, Oxford, p. 223-234, (1983).
40. G.B. Quistad, D.C. Cerf, D.A. Schooley e G.B. Stall, Nature,.*289,* 176 (1981).

A REAÇÃO DE SULFOMETILAÇÃO DE AMINAS ALIFÁTICAS, AROMÁTICAS E FENÓIS MONOSSUBSTITUÍDOS

R.A.M.C. De Groote, M.G. Neumann, A.A.S. Curvelo, J.R. Lechat, E. Frollini

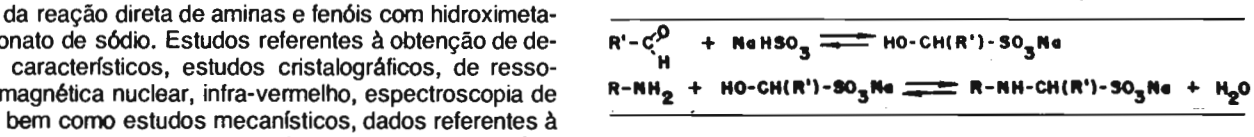
Departamento de Química - Instituto de Física e Química de São Carlos, USP
Caixa Postal 369 – 13560 – São Carlos – SP

RESUMO

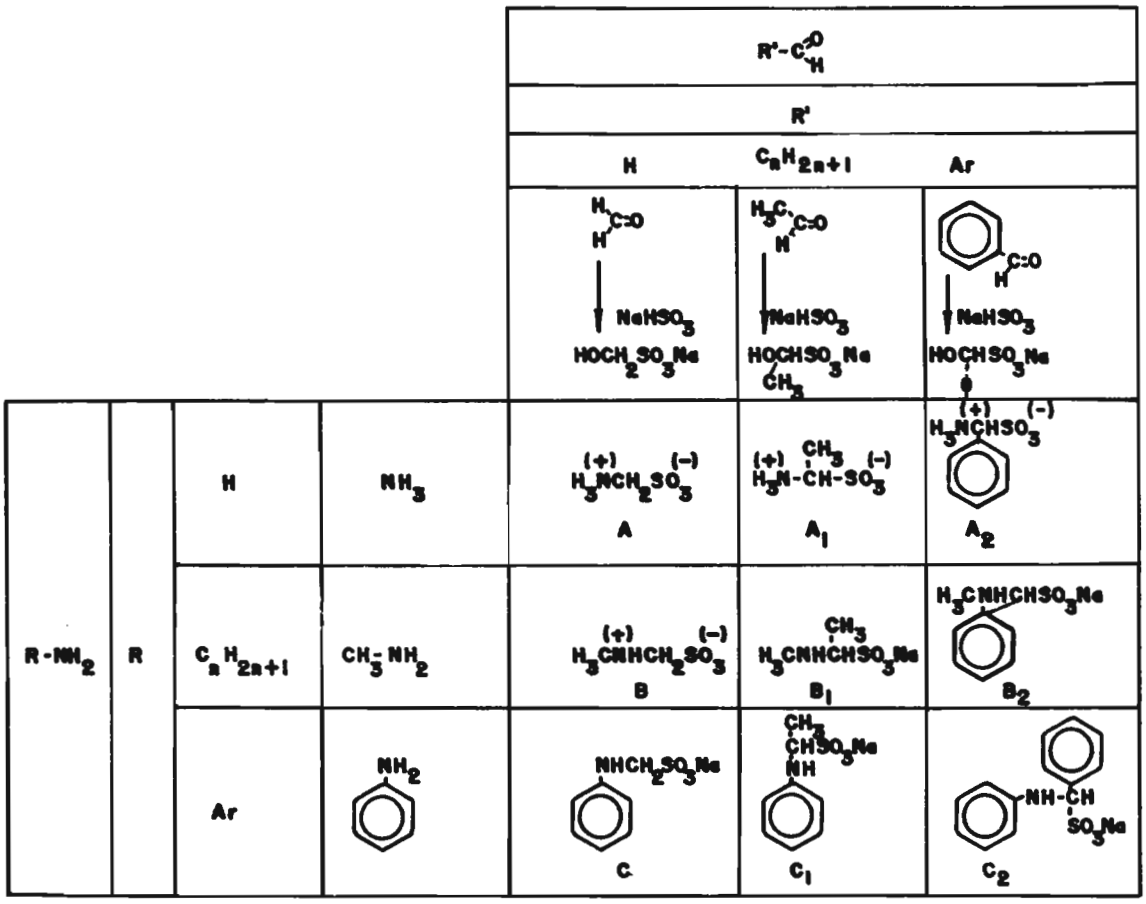
Uma série de derivados aminometanossulfônicos (série alifática e aromática) e fenolmetanossulfonatos foi sintetizada a partir da reação direta de aminas e fenóis com hidroximetanossulfonato de sódio. Estudos referentes à obtenção de derivados característicos, estudos cristalográficos, de ressonância magnética nuclear, infra-vermelho, espectroscopia de massa, bem como estudos mecanísticos, dados referentes à obtenção de parâmetros termodinâmicos (pKa) e fotoquímicos são apresentados.

INTRODUÇÃO

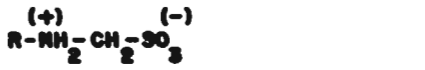
A reação geral de formação dos derivados aminometanossulfônicos pode ser esquematizada da seguinte forma:



dependendo dos radicais R e R' pode-se montar o seguinte quadro ilustrativo:



OS DERIVADOS ALQUIL-AMONIOMETANOSSULFONATOS



Os compostos "A" e "B" são conhecidos como derivados alquil-amoniometanossulfonatos e apresentam propriedades anti-virais [1, 2] e anticancerígenas [3, 4]. Pode-se observar que os derivados alquil-amoniometanossulfonatos são análogos aos aminoácidos sendo que a diferença reside na substituição do radical carboxílico pelo radical sulfonato, por exemplo:

amôniometanossulfonato — glicina

Vale mencionar que a representação de zwitterion dada acima no caso dos derivados alquil-amoniometanossulfonato foi demonstrada recentemente [5, 6, 7]. Não cabe alongar-se sobre a analogia dos compostos exemplificados acima, porém se torna óbvio o interesse que os mesmos apresentam no campo da biologia, bioquímica e medicina.

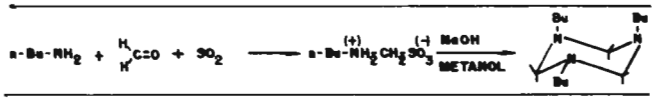
Quimicamente os derivados alquil-amoniometanossulfonatos apresentam duas particularidades de interesse:

– de um lado já se mostrou, mesmo que de forma ainda pouco precisa que o derivado amoniometassulfonato tem um valor de Pka muito menor de que se poderia prever [8] em comparação com o etilamônio [9]:

pKa = 5.75 (valor aproximado) — pKa = 10.67

esta observação será discutida posteriormente.

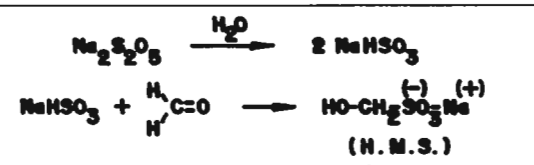
– de outro lado os derivados alquil-amoniometanossulfonatos apresentam uma instabilidade relativamente elevada devido a que, em meio básico, sofre uma reação de trimerização levando à formação de hexahidro-s-triazinas conforme esquematizado abaixo no caso do n-butil-amoniometanossulfonato [10]:



Isto evidentemente explica a imprecisão dos dados de pKa obtidos na literatura [8] em vista a que se montou um dispositivo de medidas de pH em fluxo contínuo para viabilizar as medidas de pH (e portanto de pKa) por potenciometria desses derivados num intervalo de tempo tal que a contribuição da formação de hexahidro-s-triazinas seja desprezível [11].

SÍNTESE DOS DERIVADOS ALQUIL-AMONIOMETANOSSULFONATOS

(a) Uma solução de formaldeído a 38% é adicionada de uma só vez a uma solução de metabissulfito de sódio dissolvido numa quantidade mínima de água, à temperatura ambiente e com agitação. A reação de formação do hidroximetanossulfonato de sódio (H.M.S.) é exotérmica e pode ser considerada como completa, quando após uma elevação inicial da temperatura a mesma começa a decair.

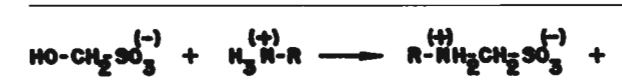


Hidroximetanossulfonato de sódio

A solução e H.M.S. é levada a pH = 6 pela adição e uma solução tampão KH_2PO_3/NaOH.

(b) A alquilamina é neutralizada com HCl e levada a um pH de 6.5 pela adição de 200 ml da mesma solução tampão.

As duas soluções tamponadas são misturadas e a solução resultante é mantida sob agitação por um período de 5 horas à temperatura ambiente.



A solução é a seguir evaporada à pressão reduzida a 60°C e o produto obtido recristalizado a partir de uma solução de H_2SO_4.1M.

ANÁLISE DOS ESPECTROS NO INFRA-VERMELHO DOS DERIVADOS ALQUILAMONIOMETANOSSULFONATOS

Uma banda larga na região de 2800-3100 cm^{-1}, correspondendo à freqüência de estiramento N–H (NH_2) está presente em todos os espectros. Há ausência das bandas características de aminas alifáticas secundárias na região de 3350-3310cm^{-1}[12]. O grupo sulfonato é caracterizado pela presença de duas absorções distintas S–O ($SO_3^{(-)}$ em torno de 1050 cm^{-1} (simétrica) e 1180 cm^{-1} (assimétrica). O dublete encontrado para o estiramento S–O sim. é devido ao envolvimento diferenciado do radical $SO_3^{(-)}$ em ligações de hidrogênio intermoleculares. Os dados de infra-vermelho, conjuntamente com os dados cristalográficos, bem como a ausência do íon de sódio nas amostras demonstram a estrutura proposta de zwitterions no caso dos derivados alquil-amoniometanossulfonatos.

DADOS DE ESPECTROSCOPIA DE MASSA REFERENTE AOS DERIVADOS ALQUIL-AMONIOMETANOSSULFONATOS

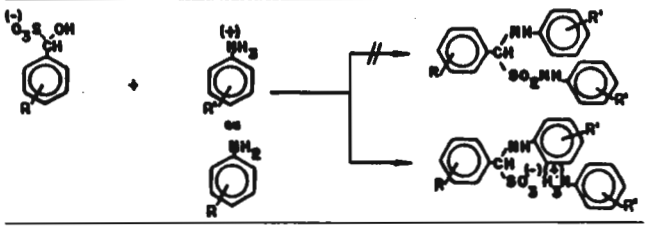
Conforme é geral no caso de sais, o pico parental não aparece [13]. O esquema de fragmentação é típico para esta série de compostos e permite uma análise simples dos derivados [6].

ESTRUTURAS DOS DERIVADOS ALQUIL-AMÔNIOMETANOSSULFONATOS

A estrutura do nitrogênio envolvido num grupo amônio é aparente nos dados de i.v. Este fato, bem como o envolvimento do grupo sulfonato em ligações de hidrogênio intermo-

leculares foi demonstrado no caso do iso-propilamôniometanossulfonato [7] e tendo em vista os dados de i.v. e espectrometria de massa apresentados, esta conclusão pode ser estendida à série toda.

OS DERIVADOS ALFA-AMINO-ARIL-METANOSSULFÔNICOS

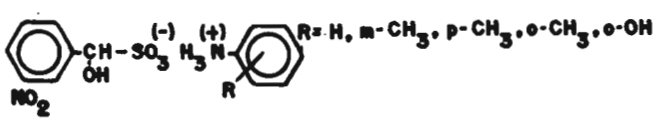


Conforme se observa no quadro geral (C_2), a reação da anilina p.ex. como um derivado alfa-hidroximetanossulfonato leva à formação de sais de derivados alfa-amino-aril-metanossulfonatos. O interesse maior dessa série de compostos decorre de aspectos mecanísticos e estruturais. Durante muitos anos ocorreu uma controvérsia sobre a formação seja de sulfonamidas [14] ou sais de amônio [15]. Foi demonstrado que a simples adição de um hidrocloreto de amina a um derivado alfa-hidroximetanossulfonato, a 5°C, também leva à formação desses mesmos derivados na forma de sais de amônio [16, 17] conforme representado acima.

De fato, conforme será visto mais claramente quando da explicação mecanística da formação dos derivados anilinometanossulfonatos (vide infra) chegou-se à conclusão que os presentes compostos são envolvidos num mesmo tipo de mecanismo, onde a expulsão do grupo hidroxila, na forma de água, é favorecida pela presença de um intermediário cíclico.

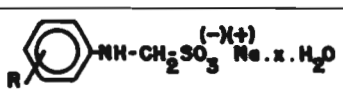
A afinidade dos grupos $SO_3^{(-)}$ e $NH_3^{(-)}$ é claramente demonstrada neste caso e muito contribui a desvendar o mecanismo de formação e de hidrólise desses derivados.

De fato somente se conseguiu isolar derivados anilínio alfa-hidroxidometanossulfonatos na seguinte série descrita esquematicamente a seguir:



e isto devido ao forte poder eletrocaptor do grupo NO_2, suficiente para inibir a capacidade doadora do grupo OH, sendo que nestas condições não ocorre a formação de um intermediário cíclico e a reação normal não ocorre [17].

OS DERIVADOS ANILINOMETANOSSULFONATOS DE SÓDIO



I

Os derivados anilinometanossulfonatos de sódio têm dois interesses comprovados no parque industrial.

De um lado alguns dos derivados são antitérmicos e antipiréticos como no caso do p-etóxi-anilinometanossulfonato de sódio [18].

Por outro lado, o parque industrial de corantes, algumas aminas aromáticas primárias como a anilina e alfa-naftilamina foram transformadas nos seus respectivos derivados metanossulfonatos a fim de evitar a formação do grupo diazoamino (N=N–NH) quando do acoplamento na formação de corantes azóicos [19, 20]. Um número expressivo de síntese desse tipo de derivado foi realizado [21, 22], porém, as condições experimentais descritas na literatura mencionada não são reprodutíveis. As condições experientais descritas no presente artigo foram realizadas inúmeras vezes, com resultados reprodutíveis. Basicamente o sucesso da síntese se deve a:

i) uso do hidróximetanossulfonato de sódio na forma sólida invés de preparar este derivado "in situ" o que leva muitas vezes à formação do excesso de formaldeído e conseqüente formação de bases de Schiff quando da adição de aminas aromáticas primárias.
ii) uso de solvente adequado e proporções estequimétricas dos reagentes.

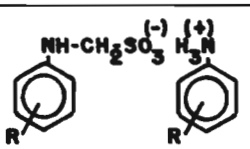
SÍNTESE DOS DERIVADOS ANILINOMETANOSSULFONATOS DE SÓDIO

i) dissolve-se o hidroximetanossulfonato de sódio numa quantia mínima de água.
ii) dissolve-se a amina aromática primária numa quantia equivalente de etanol.

As duas soluções acima são elevadas a 60°C e misturadas de uma só vez deixando a reação prosseguir por um período de 30 min. (geralmente é recomendado o uso de um condensador a fim de evitar problemas decorrentes de evaporação).

Os derivados sulfometilados se separam sob forma de cristais a frio. Os produtos são convenientemente recristalizados em uma solução de etanol-água (v/v).

DERIVADOS CARACTERÍSTICOS



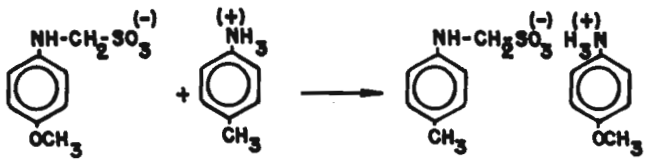
R-A.M.S.A.-R

Adicionando-se ao derivado anilinometanossulfonato, em solução a frio, uma quantidade estequimétrica de hidrocloreto de amina com o mesmo substituinte que o derivado R-M.A.S., obtém-se um derivado característico, que desloque o íon de sódio e a molécula de água.

A obtenção desses derivados característicos permitiu uma análise melhor dos espectros de massa tendo em vista a baixa tensão de vapor dos derivados R-A.M.S. [23, 24, 25, 26].

Posteriormente verificou-se que a reação de formação de derivados característicos envolve transaminação.

Quando se estudou a estrutura do p-metóxi-anilinometanossulfonato de para-toluidínio demonstrou-se que a estrutura era de fato do p-toluidinometanossulfonato de p-metoxianilínio (–A–) [27], levando portanto a aceitar que nas condições experimentais utilizadas ocorre uma reação de transaminação.



A

No presente caso tem-se indícios de que a transaminação se processa de forma completa, porém outros estudos estão em andamento, por cromatografia gasosa, para verificação da extensão do mecanismo de transaminação na formação dos derivados "anilínio" e "p-toluidínio" anilinometanossulfonatos (R-A.M.S.A. e R-A.M.S.-T, respectivamente).

ANÁLISE DOS ESPECTROS NO INFRA-VERMELHO DOS DERIVADOS R-A.M.S. E R.A.M.S.A.-R

Observa-se que no caso dos derivados R-A.M.S. existe uma dificuldade em designar corretamente a freqüência de estiramento da amina secundária (v N–H). Tal situação se prende ao fato da interferência das freqüências de estiramento da molécula de água de cristalização que também absorve na mesma região do espectro. Pode-se observar também que para certos compostos R-A.M.S., ocorrem diferenças de intensidade relativa das freqüências de estiramento na região de 3300-3500 cm^{-1} dependendo da temperatura e umidade ambiente, incluindo a deteção de novas absorções como no caso do p-Me O-A.M.S. [26]. Uma melhor interpretação dos espectra i.v. é conseguida quando se compara esta série com aquela dos R-A.M.S.A.-R. Nestes últimos não tem molécula de cristalização de água e a absorção correspondendo à amina secundária é facilmente identificada. Não obstante esta última observação deve-se notar que a vizinhança do grupo $SO_3^{(-)}$ é bastante diferente comparando os derivados R-A.M.S.A.-R e R-A.M.S. sendo que é de se esperar alguma influência na freqüência de estiramento da amina secundária. A localização inequívoca da freqüência de estiramento N–H nos derivados R-A.M.S. é conseguida submetendo-se os compostos da série a um efeito de temperatura [26]. Isto pode ser realizado, uma vez que os derivados R-A.M.S. são bastante estáveis e insensíveis a temperaturas de 200°C durante tempo prolongado.

Nos derivados R-A.M.S. há uma demultiplicação da banda de estiramento O–H que pode ser explicada da seguinte forma:

Estudando as freqüências de estiramento O–H da molécula de água de cristalização, pode-se observar que esta situação pode ser comparada com aquela que ocorre no H–O–D ou "H–O–H ..... molécula doadora", num complexo 1:1, onde a simetria da molécula de água é "Cs" (ao invés de C_{2v}) e as vibrações são consideradas como não acopladas intermolecularmente. Neste caso a molécula de água se comporta como tendo somente uma única freqüência de estiramento fundamental O–H e uma única O–D, as quais têm uma separação e cerca de 200 cm^{-1} [28]. As mesmas considerações foram feitas para moléculas de água e bases de Lewis, envolvidas num complexo 1:1. Este modelo foi ainda aplicado a outras soluções [29, 30] e a hidratos cristalinos [31]. No presente caso, a excelente resolução da freqüência de estiramento O–H "ligado" se deve a que os espectros foram registrados em pastilhas de KBr, portanto um "vidro", e que o estado sólido favorece o estreitamento dessas absorções.

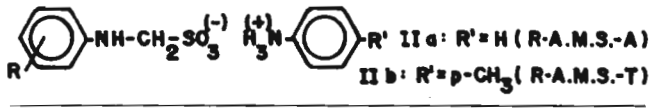
Pode-se observar ainda que as moléculas de água de cristalização, apresentam as deformações fora do plano comum em torno de 1640 cm^{-1}. De outro lado, as freqüências de estiramento características do S–O ($SO_3^{(-)}$) são pouco perturbadas pela presença dos contraíons "amônio" e são registradas em torno de 1175 cm^{-1} (v S–O assim.) e 1040 cm^{-1} (v S–O sim.) [26].

ESTRUTURA DOS DERIVADOS ANILINOMETANOSSULFONATOS DE SÓDIO

Demonstrou-se, por cristalografia, que o derivado A.M.S. parental, apresenta duas ligações de hidrogênio intermoleculares diferentes. A primeira ocorre entre o nitrogênio da molécula e um dos átomos de oxigênio do grupo $SO_3^{(-)}$ de outra molécula de A.M.S.

A segunda ligação de hidrogênio ocorre entre um dos oxigênios do grupo $SO_3^{(-)}$ e a molécula de água. Isto explica as freqüências de estiramento relativamente intensas registradas por infra-vermelho como sendo devidas a uma única ligação de hidrogênio envolvendo a molécula de água [32]. Deve-se, porém, ser prudente ao extrapolar este resultado para os demais compostos da série uma vez que, em outros casos tem-se indícios de que pode haver uma ligação de hidrogênio forte e outra fraca como parece ser o caso do p-Br-A.M.S. [33]. É interessante notar que não se tem registo de ligações de hidrogênio intra-moleculares uma vez que o ângulo N–H... O é de cerca de 40° (entre um dos oxigênios do radical $SO_3^{(-)}$ é de 75° em relação aos dois outros).

ESPECTROMETRIA DE MASSA DOS DERIVADOS R-A.M.S.A. E R-A.M.S.-T



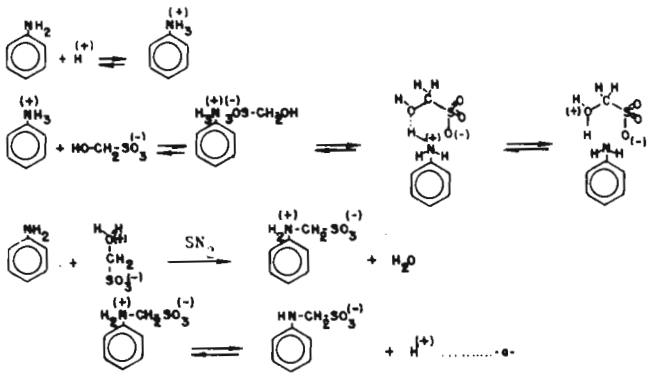
Algumas características dos espectros de massa são as seguintes:

- a similaridade dos espectros de massa de I e II, bem como a ausência do pico parental, como é esperado em caso de sais [13], justifica um diagrama único para estas três séries de compostos.
- a abundância do fragmento correspondendo à base de Schiff, o pico da "anilina", e os picos característicos de $SO^{\cdot +}$ e $SO_2^{\cdot +}$ sugerem rupturas sucessivas ou alternativas através de ruptura C–S e C–N, seguidas por perda de hidrogênio.
- o fragmento fenil substituído pode se rearranjar em outras estruturas de acordo com os mecanismos de derivados aromáticos substituídos [34], como no caso do p-toluidinometanossulfonato onde os picos correspondendo aos fragmentos tropílio e ciclopentadienilina aparecem com intensidade, respectivamente, de 100% e 34%.
- para os derivados halogenados, fragmentos importantes ocorrem em conseqüência da ruptura do átomo do halogênio do anel benzênico, seguido pela decomposição deste último. Esta ocorrência pode ser verificada no caso do p-bromoanilinometassulfonato de anilínio, para o qual o pico de base corresponde ao cátion ciclopentadienila.
- para os derivados substituídos por p-Me O, fragmentos de intensidade significativa correspondem à ruptura CH_3–O, típico de éteres aromáticos [35]. No caso do pico de base do p-metoxianilinometanossulfonato corresponde ao fragmento O–C_6H_5–N=CH_2.

Os espectros de massa dos sais de anilínio e p-Toluidínio foram registrados próximo aos seus pontos de fusão (110-130°C) mostrando fragmentos de peso molecular mais altos. Estes fragmentos ocorrem devido à formação de dímeros por recombinação dos produtos de decomposição dos produtos iniciais. Eventualmente poderiam igualmente ser provenientes da transaminação que possivelmente ocorre quando da preparação dos derivados característicos.

ESTUDOS MECANÍSTICOS REFERENTES À FORMAÇÃO E HIDRÓLISE DOS DERIVADOS ANILINOMETANOSSULFÔNICOS

Recentemente abordou-se o estudo cinético e mecanístico de derivados anilinometanossulfonatos. Em vista do interesse farmacológico, um grupo de pesquisadores estudou a formação de vários derivados dessa série, em água, calculando as constantes de velocidades globais [36]. Os mesmos pesquisadores estudaram a liberação de amina dos derivados R-A.M.S. e sua dependência com a acidez do meio [37, 38, 39, 40, 41]. Algumas propostas mecanísticas, envolvendo uma base de Schiff ($R\text{-}NH{=}CH_2$) também foram apresentadas [10, 42], porém, dependendo dos reagentes e condições experimentais demonstrou-se posteriormente a viabilidade de um mecanismo alternativo ou complementar envolvendo uma substituição nucleofílica bimolecular [24, 25] em meio etanol/água, sendo assistida por uma catálise ácida generalizada em meio aquoso [43]. O interesse desse mecanismo reside na transferência do próton do anilínio para o H.M.S. através de um intermediário cíclico viabilizando dessa forma o mecanismo SN_2 conforme é ilustrado a seguir no caso de anilinometanossulfonato de sódio:



O mecanismo de hidrólise corresponde ao mecanismo inverso àquele representado acima e neste caso encontra-se dificuldades em termos da análise das cinéticas em vista da necessidade de conhecer a constante de ionização (pKa) do equilíbrio –a–. Esta medida se toma difícil sendo que ocorre uma hidrólise substancial no tempo necessário para efetuar as medidas de pH por métodos convencionais de potenciometria ou espectrofotometria. Esse problema foi superado adaptando-se um dispositivo de medida em fluxo permitindo o registro das medidas experimentais num tempo de 3 segundos, sendo que neste intervalo de tempo comprovou-se que ocorre somente 0,1% de hidrólise dos derivados da série de constantes de velocidades mais altas (p-OCH_3-A.M.S.). Nestas condições, e dentro da precisão das medidas a contribuição da hidrólise pode ser desprezada [11]. Como os derivados R-A.M.S. apresentam um valor de pKa muito baixo, é necessário o uso da escala de extensão ácido-base de Hammett [44]. O resumo dos valores de pKa termodinâmicos encontrados [45] é dado na Tabela a seguir.

De fato esperar-se-ia uma ligeira diminuição do valor de pKa dos derivados R-A.M.S. em relação às aminas aromáticas monossubstituídas devido a que, em princípio, o efeito indutivo captor do radical $SO_3^{(-)}$ seria amortecido pela presença do radical $-CH_2-$. O valor extremamente baixo dos pKa da série é devido muito provavelmente a que o presente equilíbrio implica espécies carregadas bem como a proximidade das cargas entre os radicais amônio e sulfonato.

R	nm λ isos.(a)	nm λ anal.(b)	ϵ R-A.M.S. x 10^{-4}	20°C pKa
m-Cl	221.0	244.5	0.715	0.16 ± 0.02
p-Cl	225.5	248.0	0.986	0.26 ± 0.01
p-Br	230.5	248.5	1.084	0.24 ± 0.01
m-OCH_3	229.0	241.5	0.473	0.60 ± 0.03
H	212.5	239.0	0.698	0.92 ± 0.02
m-CH_3	218.0	241.5	0.618	1.08 ± 0.04
p-CH_3	224.0	239.0	0.715	1.43 ± 0.02
p-OCH_3	227.5	237.0	0.909	1.76 ± 0.02

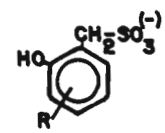
a - comprimento de onda do ponto isosbéstico
b - comprimento de onda analítico

ESTUDOS FOTOQUÍMICOS ENVOLVENDO COMPOSTOS R-A.M.S.

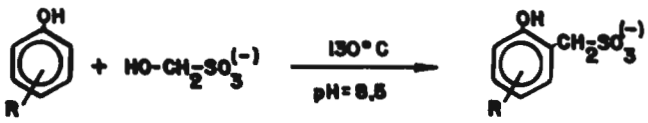
Os compostos anilinometanossulfonatos são utilizados em estudos de fotorredução de corantes básicos com a finalidade de determinar a influência do grupo aniônico sobre este tipo de reação. Foram estudadas as fotorreduções de Safranina (Sf^+ [46, 47] e azul de metileno (AM^+ [48] por R-A.M.S. e os resultados foram comparados com as reações similares envolvendo anilinas substituídas [49]. Observou-se que neste caso o mecanismo de transferência envolvendo os R-A.M.S. é similar àquele envolvendo a transferência de um elétron de nitrogênio amínico.

De outro lado, os experimentos a altas pressões apresentam um mecanismo diferenciado entre aminas e R-A.M.S., sendo que, nestas condições existe uma interação entre o redutor e o corante no estado fundamental, a qual não é favorável à transferência de elétrons, diminuindo portanto o rendimento da fotorredução [48].

OS DERIVADOS FENOLMETANOSSULFONATOS



A sulfonação de ligninas, obtidas do processo sulfato (processo Kraft) é de grande interesse para a produção de dispersantes comerciais. A chave do processo consiste na sulfometilação nuclear dos grupos guaiacila presentes nas ligninas [50]. A sulfometilação nuclear de fenóis simples monossubstituídos, como modelo de lignina, pode ser realizada diretamente pela ação do hidroximetanossulfonato de sódio (vide supra) com os fenóis [51] da forma descrita abaixo:



SÍNTESE DOS HIDROXI-FENOLMETANOSSULFONATOS

Mistura-se fenol com H.M.S. numa proporção estequiométrica de 2:1 numa solução aquosa com auxílio de uma solução concentrada de NaOH até pH = 8.5. A solução é diluída a um volume final de 200 ml, num reator "Parr". A temperatura é mantida, sob agitação mecânica (200 r.p.m.), a 130°C (75 psi), por um período de 3 horas.

A mistura reacional é então resfriada a temperatura ambiente e a fase orgânica separada por decantação e descartada. A solução aquosa remanescente é neutralizada com uma solução diluída de ácido sulfúrico (0.1 N) e evaporada sob vácuo. O resíduo sólido é lavado com etanol a quente e o fenolmetanossulfonato extraído com uma solução a quente de butanol-água-ácido acético (12/5/3 v/v). As amostras podem ser recristalizadas na mesma mistura de solventes indicada acima.

A seguir alguns dados analíticos são fornecidos referentes a análise espectral por i.v. e r.m.n. [51].

DADOS ESPECTRAIS DE IMPORTÂNCIA DOS FENOISMETANOSSULFONATOS

	i.v. (a) cm^{-1}				H. r.m.n. (b)		
R	v(OH)	$v(CH_2)$	v(SO) sim.	v(SO) assim.	CH_2	CH_3	Fenila
H	3193	2952	1177d	1037	4.2(1H)	–	6-50-7.20(2H)
4-CH_3	3192	2944	1175d	1037	3.97(2H)	2.12(3H)	6.36-7.07(3H)
5-CH_3	3192	2952	1176d	1037	3.95(2H)	2.08(3H)	6.40-6.92(3H)
4-Cl	3188	2954	1177d	1037	3.97(2H)	–	6.53-7.13(2H)
5-Cl	3178	2953	1175d	1036	3.98(2H)	–	6.43-7.12(2H)

a - 0.5% em pastilhas de KBr.
b - 60 MHz, em ppm, campo abaixo do tetrametilsilano em tetracloreto de carbono, a banda OH não é representada por estar mascarada pela presença de água, como impureza do D_2O.

AGRADECIMENTOS

Grande parte desse trabalho foi financiado pela FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo).

BIBLIOGRAFIA

1. Ackerman, W. – Proc. Soc. Expl. Biol. Med., *80*, 362, 1952.
2. Thompson, R.L. – *J. Immunol., 55*, 345, 1947.
3. McIlwain – *J. Chem. Soc., 75*, 1941.
4. Greenberg, D.M.; Schulman, M.P. – *Science, 106*, 271, 1947.
5. Biaggio, S.R. – Contribuição ao estudo dos derivados aminometanossulfônicos em série amina alifática primária. Dissertação de Mestrado, DQFM/IFQSC/USP, 1978. Orientador. Dr. Robert. A.M. C. De Groote.
6. Biaggio, S.R.; De Groote, R.A.M.C.; Neumann, M.G. – An. Acad. Bras. Ciênc., *53*(2), 329, 1981.
7. Lechat, J.R. – *Acta. Cryst., B36*, 3148, 1980
8. Rumpf, P. – *Bull. Soc. Chim. France, 5*, 871, 1938.
9. Weast, R.C. – Handbook of Chemistry and Physics, 57th Edition, D-148, 1976-1977.
10. McMillan, F.H.; Pattison, I.C. – *J. Pharm. Sci., 56(6)*, 730, 1969.
11. Frollini. E.; De Groote, R.A.M.C. – *Atual. Fis. Qui. Org., 6*, in press.
12. Pouchert, C.G. – The Aldrich Library of Infrared Spectra, 2nd. Edition, Aldrich Chem. Co. Milwaukee, 1975.
13. Biemann, K. – Mass Spectrometry: Organic Chemical Applications. McGraw, New York, 1962.
14. Neelakantan, L.; Hartung, J. – *J. Org. Chem., 24*, 1943, 1959.
15. Clark, D.R.; Miles, P. – *J. Chem. Res. M., 1949*, 1978.
16. Frollini, E. – Contribuição ao estudo da síntese e caracterização dos derivados α-hidroxi e α aminometanossulfônicos. Dissertação de Mestrado DQFM/IFQSC/USP, 1980. Orientador: Dr. Robert A.M.C. De Groote.
17. Frollini, E.; De Groote, R.A.M.C.; Neumann, M.G. – An. Acad. Bras. Ciências, *54*, 35, 1982.
18. Longeman, W.; Miori, G.P. – *Arzneim. Forsch., 5*, 213, 1955.
19. Ciba Ltd. Swiss Pat. 294, 228, 1954.
20. Société pour l'Industrie Chimique à Bâle, Swiss Pat. 234.786, 1945.
21. Berthold, H.; Fedke, M.; Pritakow, W. – East German Pat. 84.394, 1971.
22. Rosengren, A.; Gasparic, V. – German Offen, 2.343.343., 1971.
23. De Groote, R.A.M.C. – Contribuição ao estudo dos derivados aminometanossulfônicos em série amina aromática primária. Tese de Livre Docência, DQFM/IFQSC/USP, 1976.
24. Neumann, M.G.; De Groote, R.A.M.C. – *J. Pharm. Sci., 67*, 1283, 1978.
25. Neumann, M.C.; De Groote, R.A.M.C. – *J. Pharm. Sci., 79*, 863, 1981.
26. De Groote, R.A.M.C. – *Spectrochim. Acta., 36A*, 137, 1981.
27. Ribeiro, F.M. – Estrutura cristalina e molecular do p-toluidino-metanossulfonato de p-anisidínio e estudo da decendência em simetria de derivados anilinometanossulfônicos. Dissertação de Mestrado. DQFM/IFQSC/USP, 1984. Orientador: Dr. Johannes R. Lechat.
28. Homung. H.G.; Choppin, G.R.; Renovich, G. – *J. Appl. Spectrosc. Rev., 8*, 149, 1974.
29. Choppin, G.R.; Homung, N.J. – *Spectrochim. Acta., 30A*, 1615, 1974.
30. Schoeberg, D.; Luck, W. – *Spectrosc. Lett., 10*, 613, 1977.
31. Srivastava, B.K.; Khandelwai, D.P. – *Chem. Phys. Lett., 39*, 366, 1976.
32. Lechat, J.R. – *Acta. Crist., B35*, 183, 1979.
33. Lechat, J.R. – *Cryst. Struct. Commun., 10*, 553, 1981.
34. Rylander, P.N.; Meyerson, S.; Grubb, M. – *J. Am. Chem. Soc., 79*, 842, 1957.
35. Wilson, J.M. – *Experimentia, 34*, 403, 1960.
36. Ikeda, K.; Miyata, K.; Iwata, T.; Kawata, F.; Kurome, K. – *Chem. Pharm. Bull., 18*, 440, 1970.
37. Ikeda., K.; Kurono, Y.; Tukamoto; T. – *Chem. Pharm. Bull. 20*, 863, 1972.
38. Ikeda, K.; Kurono, Y.; Tokamoto, T. – *Chem. Pharm. Bull., 20*, 1621, 1972.
39. Ikeda, K.; Kurono, Y. – *Chem. Pharm. Bull., 21*, 1198, 1973.
40. Kurono, Y.; Ikeda, K.; Uekama, K. – *Chem. Pharm. Bull., 22*,, 1264, 1974.
41. Kurono, Y.; Ikeda, K.; Uekama, K. – *Chem. Pharm. Bull., 23*, 409, 1975.
42. Kenaff, P.L. – C.R. *256*, 3090, 1963.
43. Senapeschi, A.N.; De Groote, R.A.M.C.; Neumann, M.G. – *Tetrahedron Lett. 25(22)*, 2313, 1894.
44. Khaldna, Y.L. – *Russ. Chem. Rev., 49*, 623, 1980.
45. Frollini, E.; De Groote, R.M.A.C. – *Bull. Soc. Chim. France, in press, 1987.*
46. *Neumann, M.G.; Spirandelli, M.; Gessner, F. – J. Photochem. 32*, 379, 1986.
47. Spirandelli, M. – Fotorredução de Safranina por compostos nitrogenados. Dissertação de Mestrado, DQFM/IFQSC/USP, 1986, Orientador: Dr. Miguel G. Neumann.
48. Neumann, M.G.; Matthews, I.; Braslawsky, S.E. – Photochem. Photobiol., *39*, 31, 1984.
49. Kayser, R.H.; Young. R.H. – *Photochem. Photobiol., 24*, 395, 1976.
50. De Groote, R.A.M.C.; Neumann, M.G.; Lechat, J.R.; Curvelo, A.A.S.; Alaburda, J. – Tappi, *70(3)*, 139, 1987.
51. Alaburda, J.; De Groote, R.A.M.C.; Curvelo, A.A.S. – *Bull. Soc. Chim. France, 1*, 89, 1987.

UTILIZAÇÃO DE ANÉIS PEQUENOS NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS NITROGENADOS

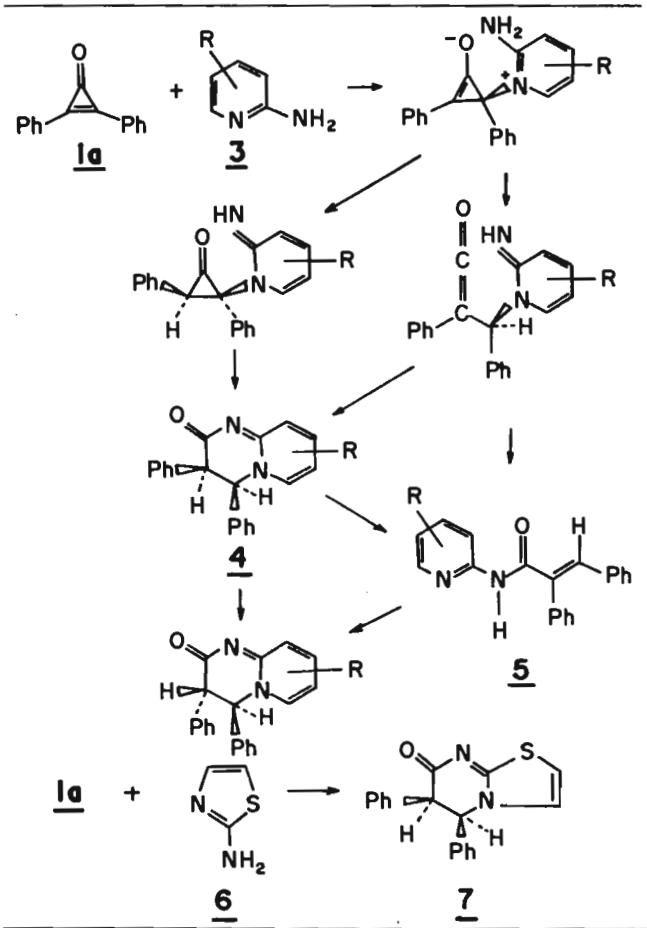
A.J. Kascheres

UNICAMP – Instituto de Química
Caixa Postal 6154 – Campinas – SP

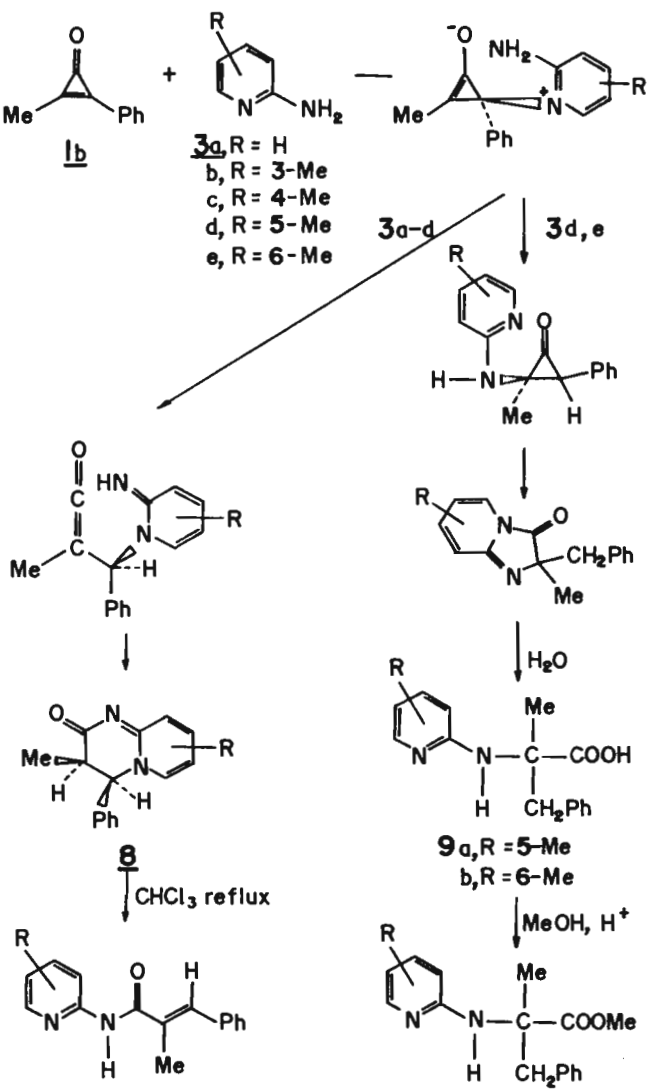
No nosso laboratório, temos desenvolvido novos métodos na área de reações orgânicas utilizando sistemas contendo anéis pequenos, cuja tensão provoca uma alta reatividade. Dois destes sistemas, ou seja, derivados de ciclopropenonas(**1**) e 1-azirinas (**2**) têm sido largamente estudados por nós com o objetivo de mostrar sua versatilidade frente a uma variedade de reagentes orgânicos, com ênfase especial na obtenção de heterociclos nitrogenados. A seguir, resumimos nossas principais contribuições nesta área.

A. REAÇÕES ENVOLVENDO DERIVADOS DE CICLOPROPENONAS (1)

A difenilciclopropenona (**1a**) reage com 2-aminopiridinas (**3**) para produzir as diidropiridopirimidinonas 4 [1]. Estas são facilmente transformadas nas difenilacrilamidas **5** em solução (Esquema 1). Os 2-aminotiazóis **6** fornecem adutos **7**, estes sendo estáveis à temperatura ambiente [2]. Interpretamos estas reações como ocorrendo através de ataque inicial do nitrogênio do anel de **3** ou **6** sobre a posição C-2 do anel eletrofílico de **1a**, com posterior interceptação intramolecular de um intermediário ceteno. A metilfenilciclopropenona (**16**) exibe uma menor reatividade frente a **3**, levando à formação de uma só diidropiridopirimidinona **8**, proveniente de ataque ini-



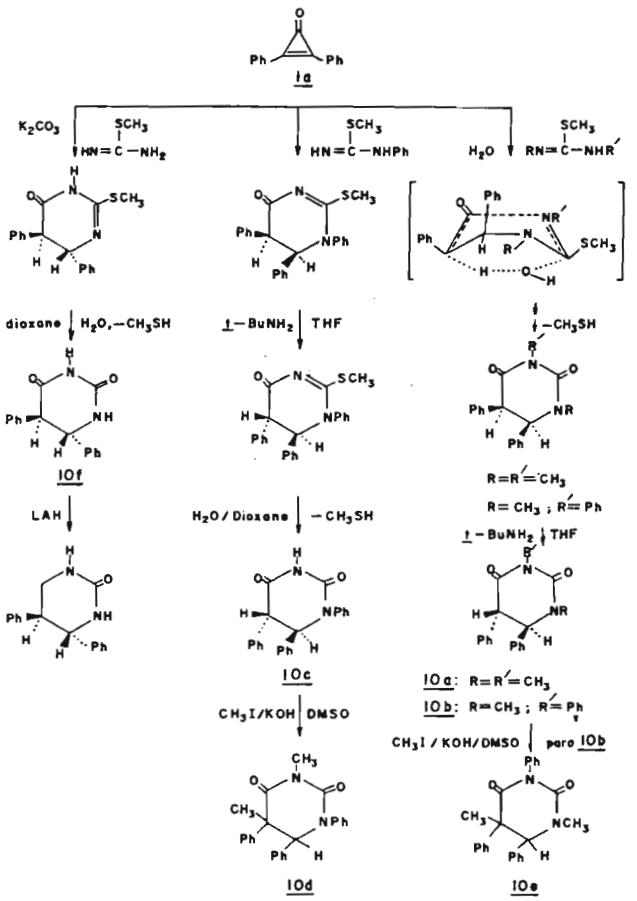
Esquema 1



Esquema 2

cial no C-3 de **1b** [3]. Nessa reação, observa-se também a formação dos aminoácidos **9,** cujo rendimento aumenta conforme o impedimento no nitrogênio do anel de **3** (Esquema 2).

Aproveitamos estas observações para elaborar uma rota sintética para 5,6 diidrouracis **10,** através da reatividade de **1a** com pseudotiouréias (Esquema 3) [4].



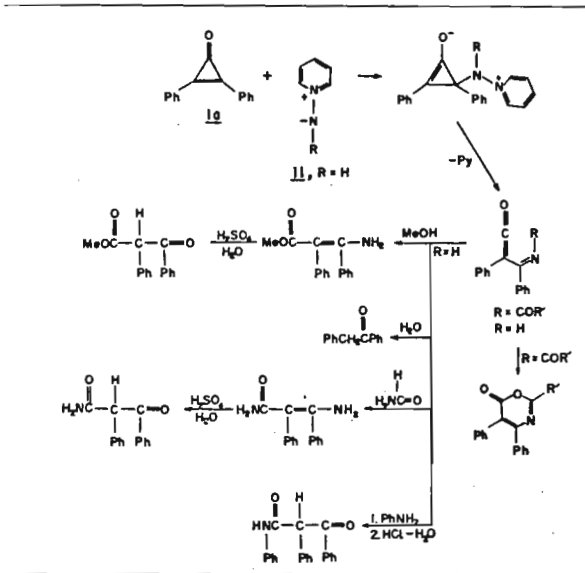
Esquema 3

Enquanto que piridíneo-N-iminas **11** reagem com **1a** de maneira tipicamente necleofílica, na qual se forma um intermediário ceteno reativo através da eliminação da priridina (Esquema 4) [5] estes mesmos sistemas mostram um comportamento 1,3-dipolar frente a **1b** para fornecer as primeiras piridopiridazinonas **12** (Esquema 5).

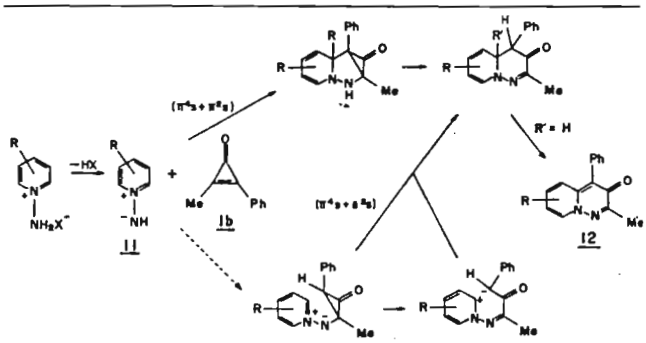
Estas observações chamam atenção mais uma vez para as drásticas mudanças na reatividade dos derivados das ciclopropenonas como função da natureza do grupo substituinte. De fato, a N-p-toluenossulfonildifenilciclopropenimina (**1c**) serve como excelente dipolarófilo com reações com **11** [7] e isoquinolíneo-N-iminas **13** [8], fornecendo adutos **14** e **15,** respectivamente (Esquema 6).

Até **1a** mostrou caráter dipolarófilo frente a **13,** constatação que nos ajudou na correlação das estruturas apresentadas no Esquema 6. O 2,3-difeniltiireno-1,1-dióxido (**1d**) reage com **11** para produzir as 2,3-difenilpirazolo | 1,5-a | piridinas **16,** numa possível reação 1,3-dipolar com perda posterior de SO_2 (Esquema 7) [9].

As enaminomas **17** (possuidoras de três centros nucleofílicos) reagem com **1a,** em tolueno sob refluxo, para fornecer as 1,5-diidro-2H-pirrol-2-nas **18,** por um processo de cicloa-



Esquema 4



Esquema 5

dição à NC_β das enaminonas (Esquema 8) [10].

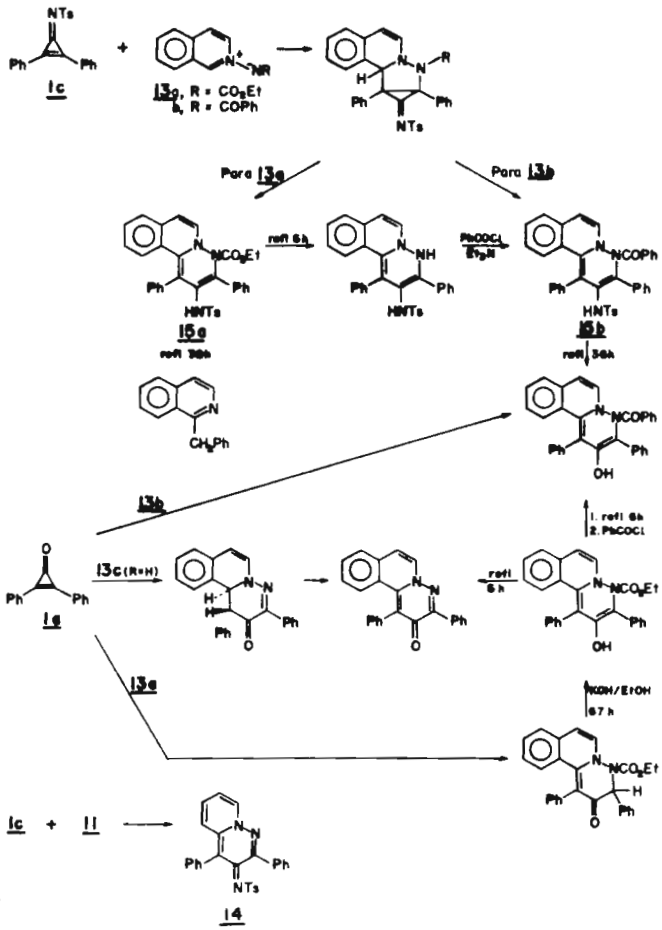
Esta reação oferece uma rota conveniente para tais sistemas contendo um grupo funcional na posição-5. No nosso laboratório, estamos investigando a utilização de **18** como intermediário na síntese de heterobicíclicos. As enaminomas cíclicas (**19**) fornecem uma série de espiro derivados **20a, 20.b, 21, 22** (Esquema 9).

A menor reatividade de **19** se verifica na obtenção de quantidades apreciáveis (16-75%) de difenilacetileno, um produto da decomposição de **1a** nas condições usadas.

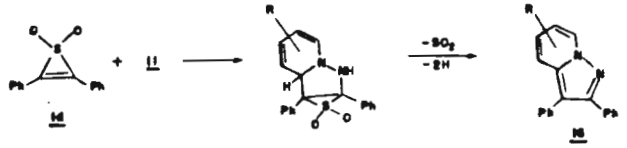
A reatividade das enaminotionas **23** frente a **1a** é bem diferente da reatividade das enaminonas **17.** Observamos a formação de ciclopentenona derivados **24** (40-90%), sugerindo uma reação inicial no Cα de **23** (Esquema 10) [11].

B. REAÇÕES ENVOLVENDO 1-AZIRINAS (2)

1-Azirinas simples reagem tanto com nucleófilos (através do carbono imínico) como com eletrófilos (através do nitrogênio). Em ambos os casos, abertura do anel freqüentemente ocorre numa etapa posterior. O sistema "ilídeo-ceteno" **24** (preparado "in situ" pela reação entre **1a** e trifenilfosfina [12] poderia agir como nucleófilo (através de fragmento ilídeo) ou como eletrófilo (através do fragmento ceteno). É este último comportamento que predomina na reação com 2-fenil-3,3-dimetil-1-azirina (**2a**), levando à formação dos primeiros exemplos dos 2,2-diidro-5-imino-1,2-oxafosfol-3-enos **25** (Esquema 11) [13]. Hidrólise ácida ou básica de **25** produz as amidas **26.**



Esquema 6

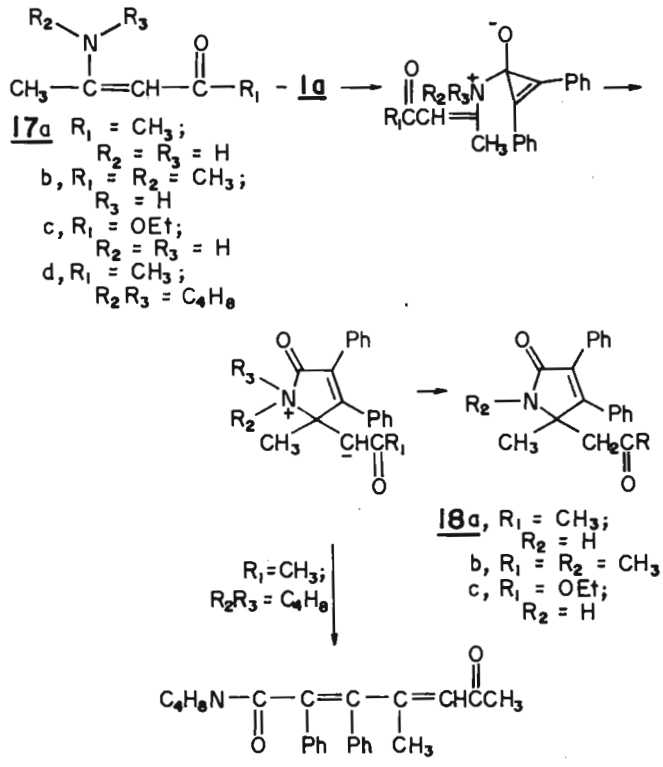


Esquema 7

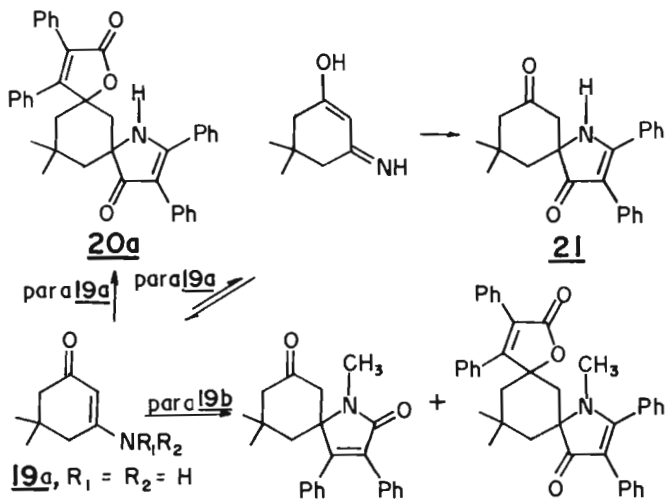
A enaminotiona terciária **27** reage com uma série de 1-azirinas disubstituídas para fornecer os biciclos **28a** (50%) e **28b** (28%) (Esquema 12a) [11].

A obtenção de um só diestereoisômero **30** na reação da enaminotiona primária **29** com a mesma estereoquímica do adulto mais abundante **28a**, da reação de **27**, nos leva a sugerir um mecanismo tipo Diels-Alder, no qual uma aproximação EXO é favorecida para **27** (fatores espaciais podem predominar aqui) enquanto uma aproximação ENDO opera na reação de **29**.

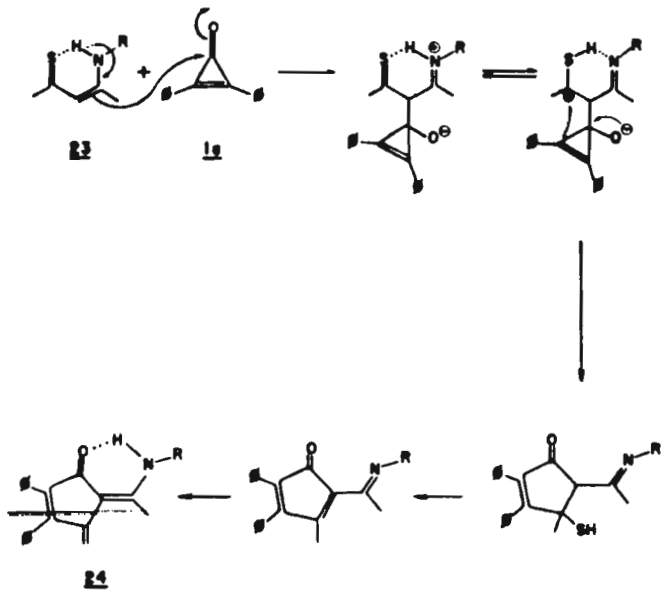
A reatividade de 1-azirinas-3-funcionalizadas tem recebido pouca atenção na literatura. Os derivados 3-acrilatos **2b** reagem com hidrazina em metanol para produzir os primeiros exemplos do sistema pirrolo l3,2cl pirazol-5-ona **31** (Esquema 13). Enquanto que a reação entre **2b** e amidinas **32** em metanol levou a mistura de produtos, a mesma reação efetuada em dimetilsulfóxido leva a heteroaromáticos cujas estruturas dependem da substituição de amidina e na posição-3 de 1-azirinas (Esquema 14) [15]. De maneira interessante obser-



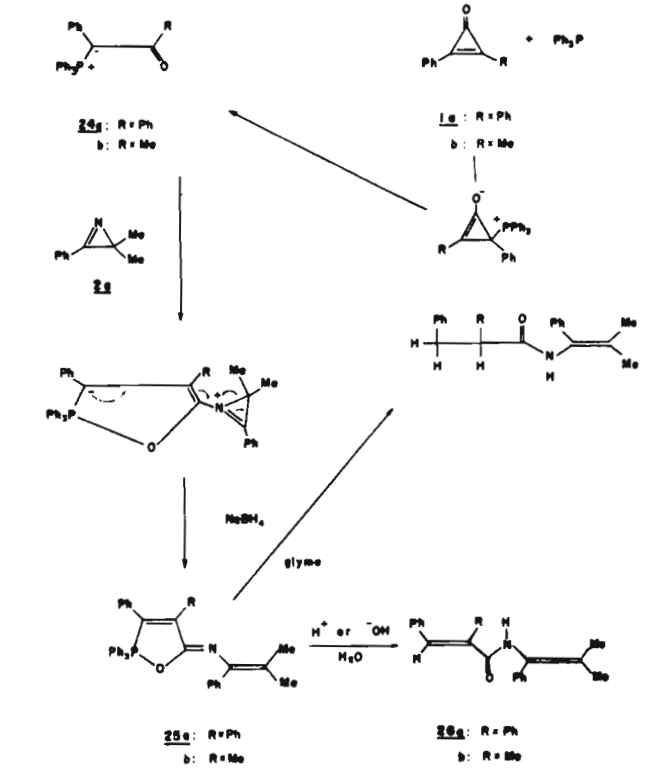
Esquema 8



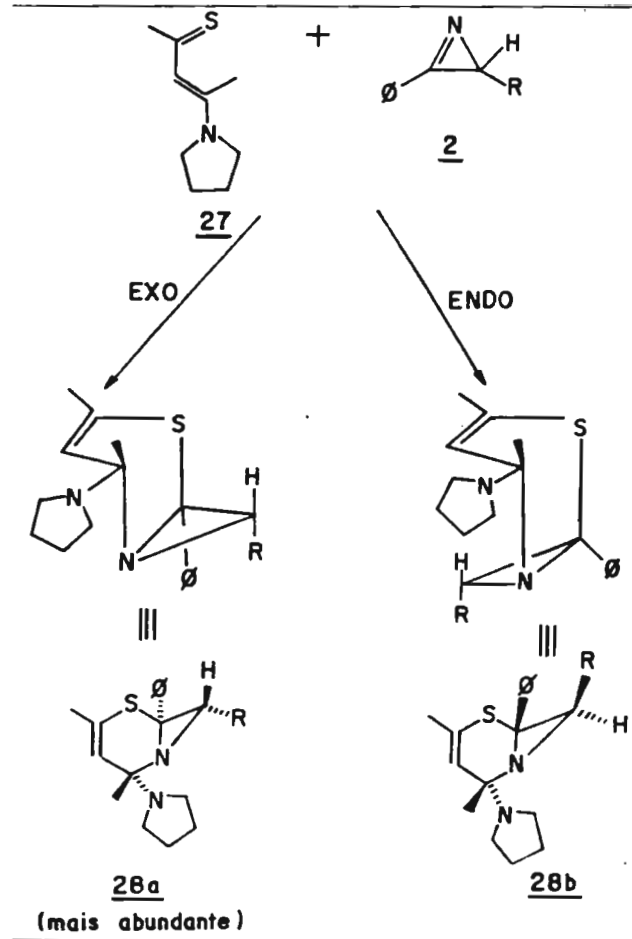
Esquema 9



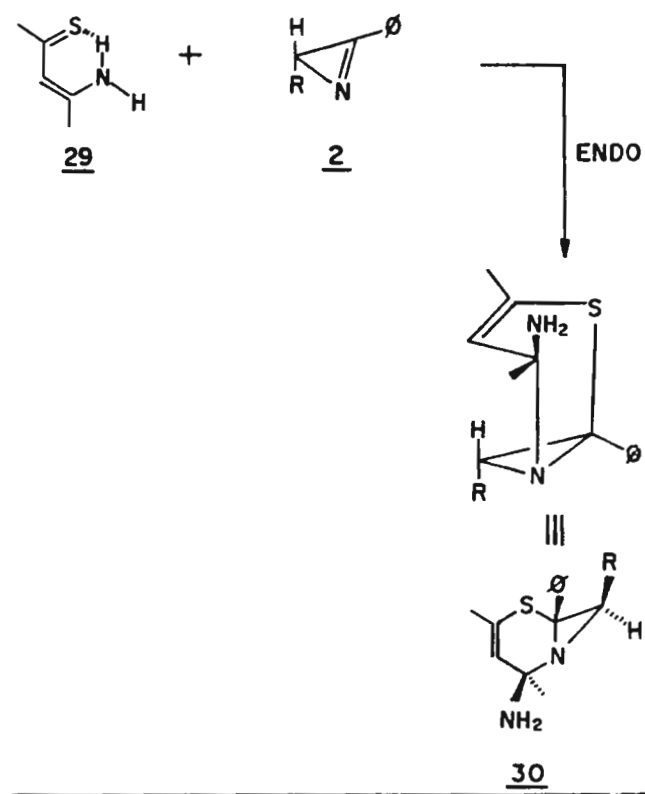
Esquema 10



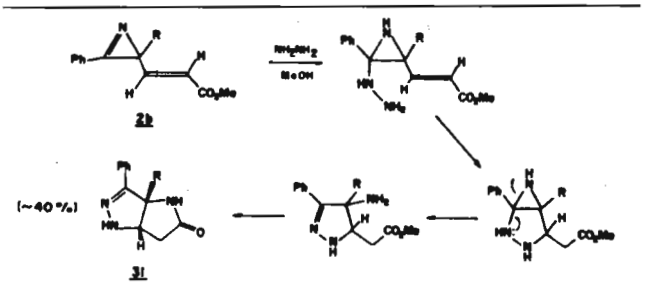
Esquema 11



Esquema 12a



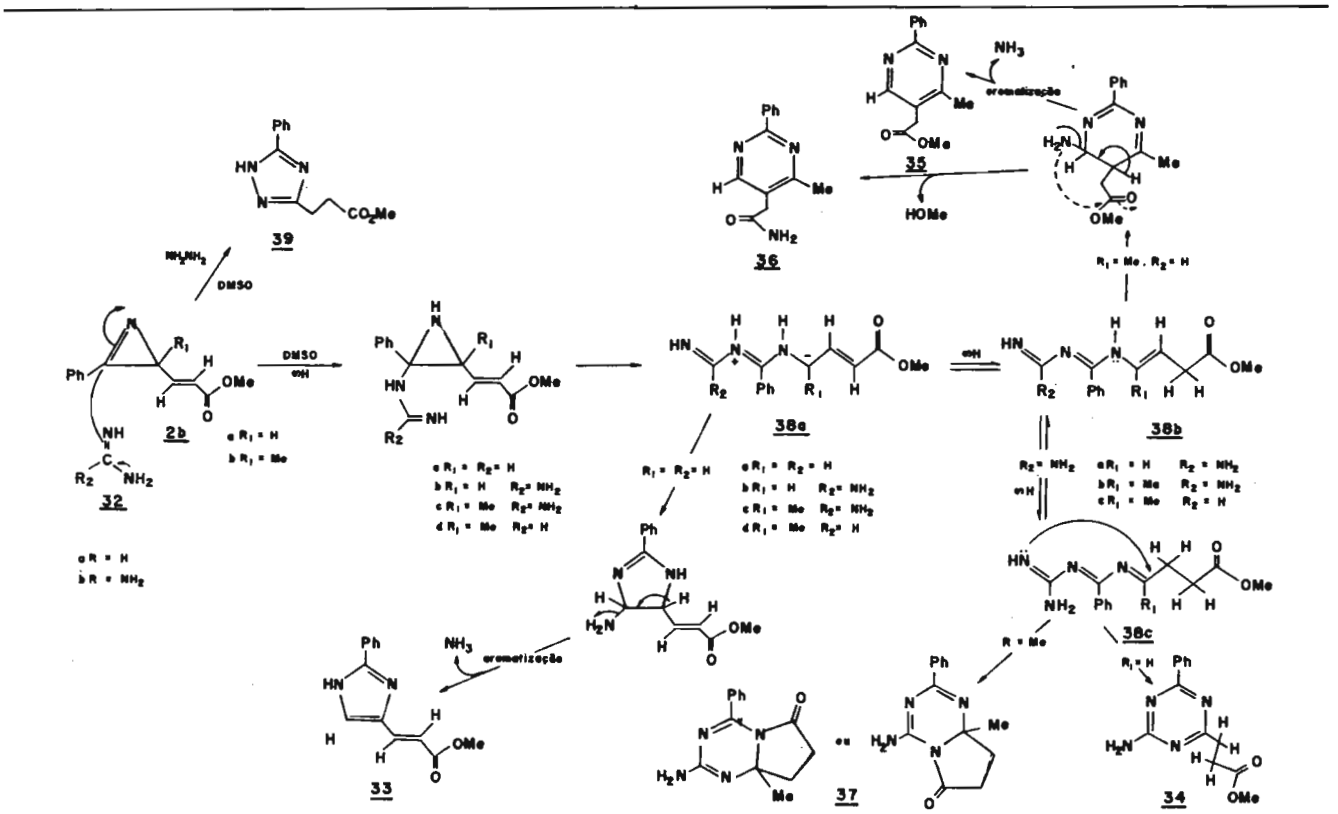
Esquema 12b



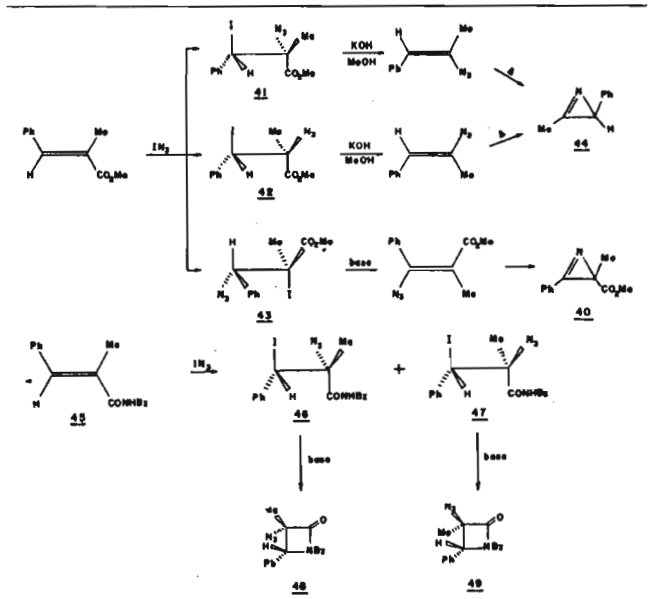
Esquema 13

vamos a formação de imidazol **33**, S-triazina **34**, pirimidinas **35** e **36**, ou bicíclico **37**, através do mesmo conjunto de intermediários **38**, onde os equilíbrios se deslocam no sentido de levar ao sistema aromático. Neste meio, a reação com hidrazina fornece o triazol **39** (40%), em contraste com o comportamento em metanol (veja Esquema 13). O efeito de solvente aqui merece mais investigação, sendo que não é de nosso conhecimento nenhum estudo na literatura comparando a reatividade destes anéis pequenos com nucleófilos em dimetilsulfóxido.

Na tentativa de obter a 2-fenil-3-metil-3-carbometoxi-1-



Esquema 14



Esquema 15

azirina (**40**) através da edição de IN_3 ao α-metilcinamato de metila (Esquema 15), observamos uma adição invertida levando a mistura de diastereoisômeros **41** e **42** como produtos principais. O aduto esperado **43** é um produto secundário que pode ser transformado na azirina **40** conforme o esquema. Aproveitamos da formação de **41** e **42** para elaborar uma rota sintética para 1-azirina **44**, através de uma eliminação descarboxilativa [16]. Estamos investigando a generalidade desta reação, no sentido de complementar a adição de IN_3 a olefinas simples, como maneira de obter 1-azirinas isoméricas. Estendemos esta observação à amida **45** e utilizamos os adutos diastereoméricos **46** e **47** na síntese de α-azido β-lactamas **48** e **49**, respectivamente. Estamos estudando o efeito de substituintes na posição-α nestas reações e a obtenção de novas α-amino β-lactamas por este processo.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Kascheres e J.A.R. Rodrigues, *J. Org. Chem., 40,* 2985 (1975).
2. A. Kascheres, J.L. Reyes R., S.J. Fonseca, *Heterocycles, 22,* 2529 (1984).
3. A. Kascheres, C. Kascheres, J.A.R. Rodrigues, A. Santana, *J. Org. Chem., 41,* 3546 (1976).

4. A. Kascheres, C. Kascheres, J.A.R. Rodrigues, *Synthetc Communications, 14,* 905 (1984).
5. A. Kascheres, D. Marchi Jr. *J. Org. Chem., 40,* 2985 (1975).
6. A. Kascheres, D. Marchi Jr. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 275 (1976). A. Kascheres. D. Marchi Jr. *J. Org. Chem., 43,* 2892 (1978).
7. A. Kascheres, J.A.R. Rodrigues, R. Pilli, *Heterocycles, 22,* 8 (1984).
8. A. Kascheres, R. Pilli, J.A.R. Rodrigues, *J. Org. Chem., 48,* 1084 (1983). C. Kascheres, A. Kascheres, R. Pilli, *Organic Mass. Spectrometry, 20,* 483 (1985).
9. D. Marchi Jr., A. Kascheres, resultados não publicados.
10. C. Kascheres, A. Kascheres, R. Pilli, *J. Org. Chem., 45,* 5340 (1980).
11. A.C. Herrera Braga, Tese de Doutoramento, UNICAMP, 1987.
12. N. Obata, T. Takizawa, *Tetr. Lett.,* 223, (1970).
13. A. Kascheres, A.C. Joussef, J.C.Duarte, *Tetr. Lett., 24,* 1823 (1983).
14. Cecília Maria Alves de Oliveira, Tese de Mestrado, UNICAMP, 1987.
15. Mariangela de Burgos Martins de Azevedo, Tese de Mestrado, UNICAMP, 1987.
16. Cíntia Maria Rubo de Souza Nobre, Tese de Mestrado, UNICAMP, 1987.

SÍNTESE ORGÂNICA: NACIONAL, INTERNACIONAL, QUALQUER OU NENHUMA? UM DEPOIMENTO.

J.R. Mahajan

Departamento de Química - Universidade de Brasília

Logo na minha chegada ao então Instituto Central de Química (ICQ) da Universidade de Brasília (UnB) em agosto de 1975, engajei-me nas pesquisas de Produtos Naturais que se encontravam em andamento ali. Mas devido à notória crise deflagrada na UnB em outubro-novembro daquele ano, que resultou na fuga total de docentes e pós-graduandos em química, encontrei-me na Faculdade de Filosofia (FAFI) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, a partir de março de 1966, dando prosseguimento aos trabalhos iniciados em Brasília. Lecionei também alguns cursos na Universiade Rural do Rio de Janeiro, onde uma parte dos pós-graduandos tinha se refugiado. Apesar dos transtornos, concluiu-se, ainda em 1966, um trabalho sobre uma Clusia – uma planta do cerrado [1]. Mas como sempre gostei de estudar plantas medicinais – e encontrando na FAFI-UFMG, o célebre pesquisador Dr. José Pellegrino (já falecido) engajado nas pesquisas de esquistossomose experimental –, logo começamos a pesquisar uns óleos essenciais brasileiros que tinham atividade protetora contra infecções pela cercária de *S. Mansoni*. Esses estudos resultaram eventualmente em meia dúzia de publicações [2-3].

Chegando à UnB, após cinco anos de estágios pós-doutorais nas Universidades norte-americanas de Indiana (Bloomington) e "The Johns Hopkins" (Baltimore), enfrentei no Brasil uma infra-estrutura muito precária e a falta quase total de reagentes para pesquisa. De fato, até derivados muito simples dos produtos naturais aqui isolados – como, por exemplo, acetatos ou ésteres metílicos – eram preparados no exterior, como eram também obtidos os espectros de RMN e Massa. Realizar pesquisa – uma palavra que parecia até uma novidade no vocábulo brasileiro – era realmente uma tarefa árdua e heróica e ainda quase totalmente dependente do exterior. Mas mesmo assim, os docentes e discentes tinham muito idealismo e muito entusiasmo e grandes esperanças, tanto no futuro do país, como na melhoria de suas condições pessoais, bem como na de ensino e pesquisa, que foram apenas parcialmente correspondidas durante 1969-1975...

Enfrentando tais condições e tendo decidido me radicar nesta nova pátria, achei meu dever e obrigação alertar colegas da situação prevalecente e propor soluções adequadas. Desta forma, ainda na FAFI-UFMG, tentei a obtenção de algumas condições para iniciar trabalhos simples de derivações e interconversões de produtos naturais e de Síntese Orgânica. O então reitor da UFMG, Professor Aluísio Pimenta, sendo ele mesmo um Químico Orgânico e farmacêutico, gostou muito da minha intenção e logo colocou à minha disposição – através do Professor Herbert Magalhães, na época Diretor do ICQ-UFMG – a sua coleção de alguns reagentes orgânicos que estavam estocados numa saleta, debaixo da escada, no porão da FAFI. Mas o propósito não veio a se concretizar realmente, uma vez que devido às condições da conjuntura e por determinações superiores, os nossos laboratórios no porão da referida Faculdade foram demolidos literalmente, antes mesmo de arranjar um alojamento alternativo.

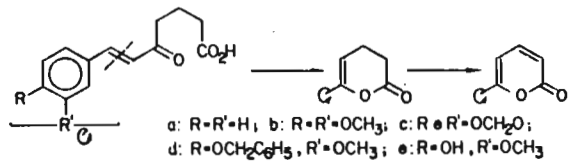
Nessa época, fui procurado para assumir a Coordenação do então UCQ-UnB, visando o seu erguimento definitivo e a reabilitação de suas atividades de ensino e pesquisa. Apesar de algumas manifestações verbais contrárias e uma carta de postura política internacional [4], aceitei o desafio de implantar um Departamento de Química, moderno, na UnB. Nessa decisão, fui apoiado por diversos outros docentes e uma equipe composta por meia dúzia de colaboradores veio junto comigo para integrar os quadros da UnB, em julho de 1968. Apesar das modestas instalações ocupadas pelo ICQ (cerca de 450 m^2 no prédio SG-11) e uma resistência e oposição exercidas por alguns dos docentes já existentes, conseguimos iniciar e/ou fortalecer ambas as atividades de ensino e pesquisa. Os trabalhos sobre óleos essenciais iniciados em Belo Horizonte foram continuados até obter um registo publicado [2-3] e, paralelamente, esforçou-se para instalação de novos laboratórios e consecução de modestas condições para começar trabalhos simples em Síntese Orgânica. Nesse sentido, foram adquiridos quase mil reagentes e diversos equipamentos de pequeno porte, pela importação direta pela UnB, pagando desta forma apenas 1/5 ou 1/4 do que seria pago aos atravessadores nacionais. Estabeleceu-se, ainda, um entendimento com "ALDRICH CHEMICAL COMPANY" para Compras Rápidas, perante abertura de uma conta-corrente modesta com esta firma. Da mesma forma, foi estabelecida uma conta junto ao laboratório Alfred Bernhardt, na Alemanha, para Análises Elementares...

A síntese de algumas 6-estiril-2-pironas (Quadro 1) – produtos naturais brasileiros, já isolados de Anibas amazônicas – foi o nosso primeiro trabalho nessa especialidade [5, 6], seguida de um novo método para a cisão de éteres enólicos bicíclicos (I), fornecendo diretamente as oximas (II) de cetolactonas (III), de tamanho médio e macrocíclico [7]. A descoberta dessa nova reação – muito simples, econômica, eficiente e requerendo condições bem brandas – motivou a sua extensão aos diversos sistemas análogos (vide Quadro 2), nos casos de fracasso dessa nova nitrosação hidrolítica, fomos obrigados a investigar outros reagentes convencionais empregados na cisão de ligação dupla, a saber: ozônio, CrO_3–AcOH ou Ac_2O, ác. m-cloroperbenzóico, $NaIO_4$, etc. [8-17].

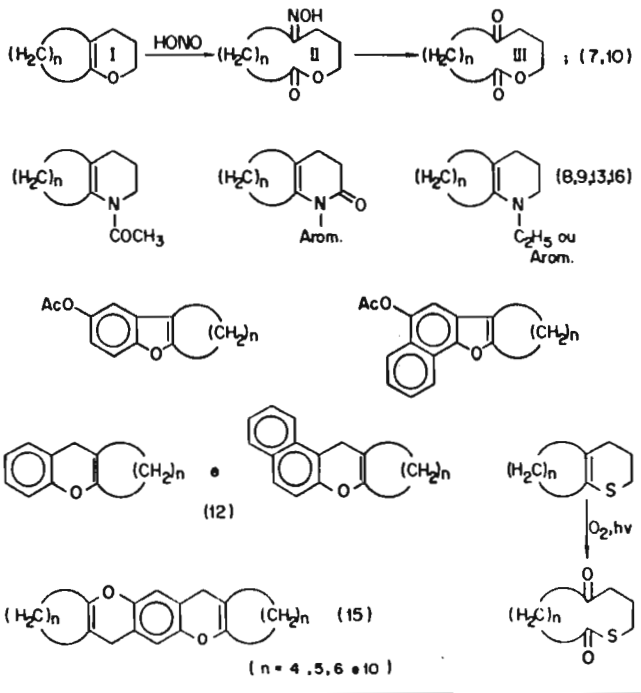
Paralelamente a estes trabalhos, desenvolvemos também um outro método inédito para a lactonização de 2,2-dissubstituídas-1,3-dionas cíclicas, através de *Alcoólise Intramolecular*, que nas diversas publicações denominamos – no sentido pouco ortodoxo – de "Intramolecular Reverse Dieckmann Reaction"; vide Quadro 3 [18-24].

Aqui gostaríamos de destacar que a nitrosação hidrolítica descrita por nós [7] foi, felizmente, incorporada à preparação de pentadecanolídeo através de patentes russa [25] e alemã

[26], as quais nos motivaram a completar uma síntese inédita desta lactona ou do seu tio-análogo [27] bem como do foracantolídeo [28]. Além disso, conseguimos também desenvolver um processo novo para a preparação de pentadecanolídeos e de seus precursores oxabicicloalquenos (vide Quadro 4) [29-31].



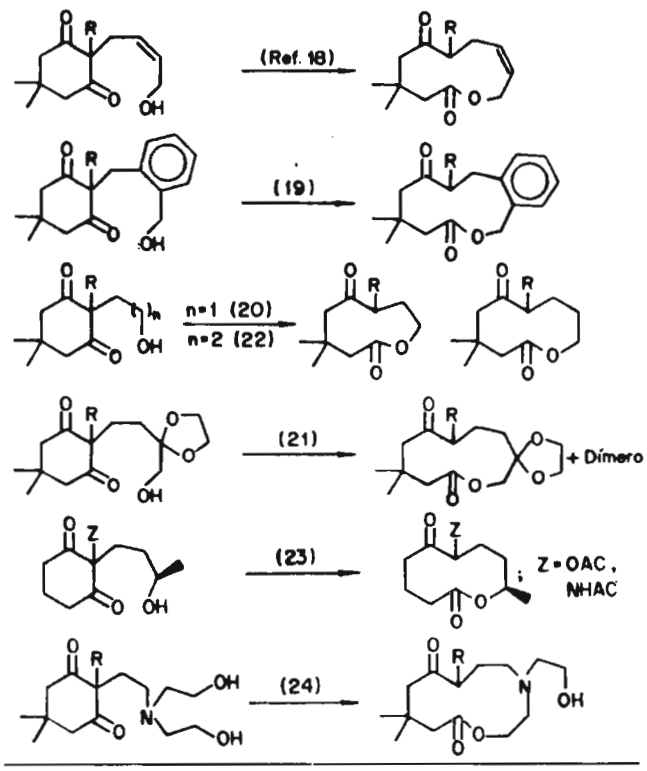
Quadro 1 – Síntese de algumas 6-Estiril-2-pironas [5, 6].



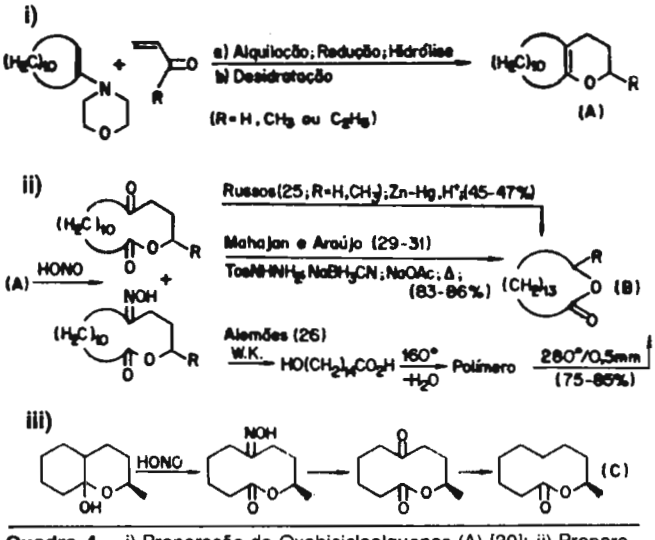
Quadro 2 – Cisão Oxidativa de Éteres Enólicos, Enaminas e Compostos Relacionados [17].

O nosso envolvimento com patentes e especialmente os obstáculos que enfrentamos nas tentativas de produção comercial de almíscares lactônicos, nos revelaram muitas realidades e detalhes que são habitualmente ignorados no ambiente universitário brasileiro ou do 3º Mundo, em geral. Por exemplo, *os docentes e pesquisadores de países periféricos não têm plena consciência de que um conhecimento técnico de ponta tem pouca chance de surgir ou, então, de ser aproveitado nesses países, devido à falta de infra-estrutura adequada e à ausência de insumos e dispositivos intermediários, necessários para o pleno êxito da invenção.* Conseqüentemente, não achamos nenhum empresário nacional interessado em nossos inventos, nem sequer um patrocinador para o teste de produção na escala piloto! Aqui convém ressaltar que uma oferta de acordo de sigilo pela empresa alemã, Haarmann & Reimer, não foi aproveitada, em tempo hábil, pela FUB-UnB.

Passando tais experiências desencorajadoras e tendo em vista que a produção de almíscares lactônicos precisava de importação de diversas matérias-primas e outros insumos intermediários – um requisito pouco saudável durante o arrocho cambial e outras políticas econômicas brasileiras prevalecentes ou incipientes – decidimos focalizar os nossos esforços sobre os produtos naturais brasileiros abundantes ou então fazer matérias-primas e insumos produzidos pela indústria química brasileira. Desta forma, conseguimos desenvolver um novo método catalítico para a conversão de pseudo ionona na mistura de α - e β -iononas e ioneno (Quadro 5) [32].

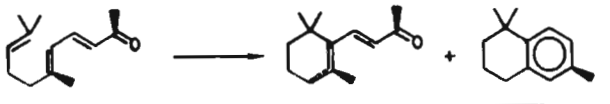


Quadro 3 – Alcóolise Intramolecular de 2,2-Dialquilcicloexano-1,3-dionas (R = CH_3, H_2C=CH-CH_2 ou $C_6H_5CH_2$)

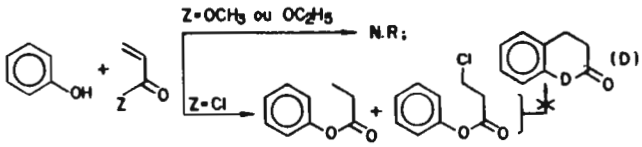


Quadro 4 – i) Preparação de Oxabicicloalquenos (A) [30]; ii) Preparação de Pentadecanolídeos (B); iii) Síntese de (±)-Foracantolídeo (C) [28].

A pseudo ionona, por sua vez, foi obtida do citral – um produto natural supostamente abundante no Brasil – cuja transformação nos produtos mais nobres foi, aliás, forte-



Quadro 5 – Preparação de α- e β-Iononas e Ioneno (1,1,6-Trimetiltetralina).



Quadro 6 – Tentativas de preparar Diidrocumarina (D) [35].

mente recomendada num relatório do CNPq [33]. Conseqüentemente, ficamos mais uma vez decepcionados ao descobrir que a suposta abundância do citral não passava de um engano ou truque do referido relatório.

Nossa outra aventura foi uma tentativa, aparentemente muito fácil, de preparar a diidrocumarina, a partir de fenol e acrilato de metila, segundo à técnica descrita por Reddy [34]. Neste caso, a única consolação, além da experiência adquirida, é que conseguimos corrigir uma informação errônea na literatura química; não acontece qualquer reação entre os reagentes nas condições descritas [34]! Mas descobrimos que pode-se obter os dois produtos descritos por Reddy, empregando-se cloreto de acrilila; no entanto, nenhum dos produtos correspondentes à diidrocumarina e o suposto composto com esta falsa identidade foi revelado como o 3-cloropropionato de fenila (Quadro 6) [35].

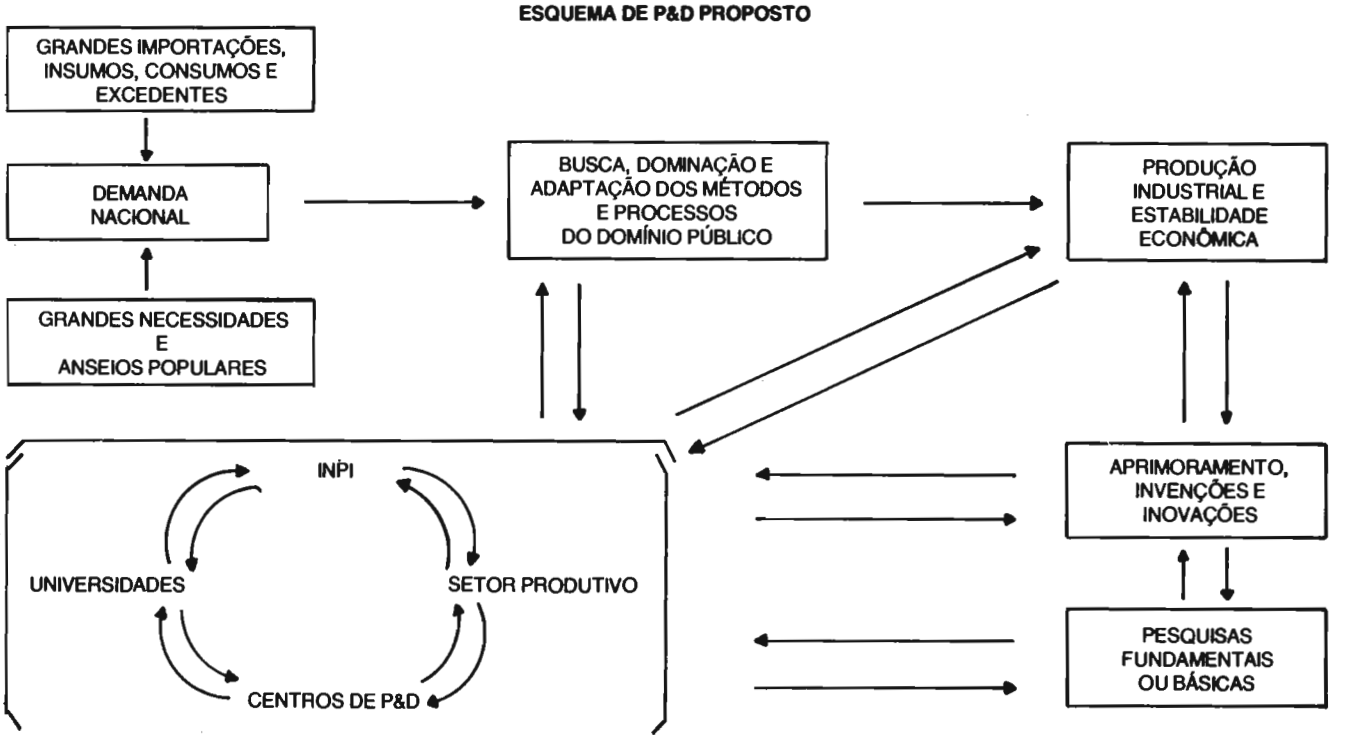
Apesar das diversas derrotas e experiências amargas, gostaríamos de registrar, com satisfação, que conseguimos alcançar alguns sucessos e resultados promissores. Por exemplo, temos desenvolvido ou dominado e aprimorado os processos de Domínio Público para a preparação dos seguintes compostos, utilizando matérias-primas produzidas ou potencialmente disponíveis nacionalmente: acetato de benzila, cinamila e de nonanodiol ("Jasmonyl Acetate"); álcool 2-feniletílico e seus derivados; cumarina e octaidrocumarina; produtos aromatizantes derivados de limoneno ou óleo de laranja, etc. [36]. Além disso, prevemos um futuro muito promissor para o furfural e os produtos de suas transformações [37]. Destes, apenas a preparação convencional de cumarina está em estudo de viabilidade comercial por uma empresa nacional. Aguardamos um destino comercial tanto para ela como para outros produtos mencionados.

Finalmente, durantes estes últimos anos – como era de se esperar –, fomos expostos à questão de política científica e tecnológica brasileira. Constatamos que *não se trata apenas de falta de "know how" endógeno, mas antes, de medidas político-legais para orientar, estimular e propiciar condições e mecanismos que possibilitem a produção e aproveitamento do conhecimento tecnológico no âmbito nacional.* Analisamos tais questões por diversos ângulos [38-41], culminando numa proposta alternativa de pesquisa, pós-graduação e desenvolvimento [42]. Esta última está sucintamente ilustrada no Esquema 1, constituindo atualmente o nosso lema e guia diante do dilema levantado no epígrafe deste ensaio.

Agradeço a todos os meus colaboradores constantes das referências citadas.

Esquema 1
(Adaptado da Ref. 42)
MODELO DE P&D CONVENCIONAL

ESQUEMA DE P&D PROPOSTO



REFERÊNCIAS E NOTAS

1. H.C. Araújo, J.R. Mahajan, O.R. Gottlieb e M.T. Magalhães, "A Química de Gutíferas Brasileiras.X) – Constituintes Triterpênicos de uma *Clusia*". *An. Acad. Bras. Ciênc., 38,* 429 (1966).
2. a: J.R. Mahajan and M.B. Monteiro, "New Diterpenoids from *Pterodon emarginatus* Vog.". i) *An. Acad. Bras. Ciênc., 42* (suplemeto), 103 (1970); ii) *ibid., 44* (1), 51 (1972); iii) *J. Chem. Soc.* (Perkin Trans. I), 520 (1973); b: M. Fascio, M.B. Mors, B. Gilbert, J.R. Mahajan, M.B. Monteiro, D. dos Santos Filho, and W. Vichnewshi, "Diterpenoid Furans from Pterodon Species" *Phytochemistry, 15,* 201 (1976).
3. J.R. Mahajan and G.A.L. Ferreira, "New Diterpenoids from Copaiba Oil". *An. Acad. Bras. Ciênc., 43* (3/4), 611 (1971).
4. Enquanto minha iniciativa de fazer Síntese Orgânica no Brasil era desaconselhada, trazia-se um bom número de "Post-Doctoral Fellows", para USP e NPPN-Rio, através do convênio CNPq-NAS, USA (1979), para a mesma atividade!
5. H.C. Araújo e J.R. Mahajan, "Síntese de Algumas 6-Estiril-α-pironas". *An. Acad. Bras. Ciênc., 42* (suplemento), 129 (1970).
6. J.R. Mahajan and H.C. Araújo, "Synthesis of 6-Styryll-2-pyrones". *J. Org. Chem., 36,* 1832 (1971).
7. J.R. Mahajan, G.A.L. Ferreira, and H.C. Araújo, "Synthesis of Oximinomacrolides", *J. Chem. Soc. Chem. Comm.,* 1078 (1972).
8. J.R. Mahajan,G.A.L. Ferreira, H.C. Araújo, and B.J. Nunes, "Synthesis of Mediun- and macrocyclic N-Acetyloximinolactams", *Synthesis,* 313 (1973).
9. J.R. Mahajan, G.A.L. Ferreira, H.C. Araújo and B.J. Nunes, "Novel Nitrosation of Cyclic N-Alkyl Enamines" *Tet. Lett.* Nº35, 3025(1974).
10. H.C. Araújo, G.A.L. Ferreira, and J.R. Mahajan, "Oxidative Deoximation". *J. Chem. Soc.* (Perkin Trans. I), 2257 (1974).
11. J.R. Mahajan and H.C. Araújo, "Synthesis of Mediun- and Macrocyclic Benzo- and Naphthoketolactones. Oxidation of 2,3-Polymethylene Benzo- and Naphthfurans". *Synthesis, 54* (1975).
12. J.R. Mahajan and H.C. Araújo, "Synthesis of Medium and Macrocyclic Benzo- and Naphthoketolactones. Oxidation of 2,3-Polymethylenebenzo- and Naphthopyrans". *Synthesis,* 111 (1976).
13. J.R. Mahajan, G.A.L. Ferreira, H.C. Araújo, and B.J. Nunes, "Synthesis of Mediun- and Macrocyclic Ketoimides and N-Acetylketolactams". *Synthesis,* 112 (1976).
14. H.C. Araújo and J.R. Mahajan, "Synthesis of Medium-and Macrocyclic Ketothiolactones. Photosensitized oxygenation of Bicyclic Thioenol Ethers". *Synthesis,* 228 (1978).
15. J.R. Mahajan and M.B. Monteiro, "Synthesis of 2,3:7,8-Bis(polymetlylene)-4H, 9H-benzo [1,2-b:4,5-b']dipyrans and Their Oxidation to the Corresponding Benzodilactones". *Bull Chem. Soc.* Japan, 51 (4), 1207 (1978).
16. J.R. Mahajan, B.J. Nunes, H.C. Araújo, and G.A.L. Ferreira, "Synthesis of Medium- ring and macrocyclic Keto-lactams by the Oxidation of Bicyclic Enamines". *J. Chem. Res.:* (S), 284; (M), 3158-3173 (1979).
17. J.R. Mahajan e H.C. Araújo, "Macrolides and Related Heterocyclic Compounds: Synthesis of Medium Ring and Macrocyclic Lactones, Lactams and Imides". *Ciênc. e Cult., 32* (7) 893 (1980).
18. J.R. Mahajan, "Novel Synthesis of Ketolactones by Intramolecular Reverse Dieckman Reaction". *Synthesis,* 110 (1976).
19. J.R. Mahajan and H. de Carvalho, "Synthesis of 6-Alkyl-3,3-dimethyl-5-oxo-8,9-benzodecenolides by Intramolecular Reverse Dieckman Reaction". *Synthesis,* 518 (1979).
20. J.R. Mahajan e J.R. Botelho, "Síntese de 3,3-Dimetil-5-ceto-6-alquiloctanolídeos através da Reação Retro-Dieckmann Intramolecular". *Ciênc. e Cult., 31* (7; suplemento), 340 (1979).
21. J.R. Mahajan and M.B. Monteiro, "Synthesis of 6-Alkyl-3,3-dimetil-5,9-dioxedecanolides from 2-Alkyldimedones by Intramolecular Reverse Dieckmann Reaction" *J. Chem. Res.:* (S), *264;* (M), 3278-3293 (1980).
22. J.R. Mahajan and I.S. Resck, "Synthesis of 6-Alkyl-3,3-dimethyl-5-oxononanolides by Intramolecular Reverse Dieckmann Reaction". *Synthesis, 998* (1980).
23. J.R. Mahajan e M.B. Monteiro, "Síntese de 6-Acetoxi- e 6-Acetamido-5-oxodecanolídeos através de Alcoólise Intramolecular". *Ciênc. e Cult., 33* (7; suplemento), 368 (1981).
24. J.R. Mahajan e I.S. Resck, "Synthesis de Azacetolactonas através de Alcoólise Intramolecular de 2,2-Dialquildemedonas". *Ciência e Cult., 34* (7; suplemento), 426 (1982).
25. L.I. Zakharkin. A.P. Pryanishnikov, and V.V. Guseva. *U.S.S.R. Pat.* 521.274 (1976); *C.A. 86:* 533z (1977).
26. K. Bauer and A. Koerber. *Ger. Offen.* 2.731.543; *C.A. 90:* 151607n (1979); vide *U.S. Pat.* 4.187.222 (1980).
27. J.R. Mahajan and H.C. Araújo, "Synthesis of Exaltolide (Pentadecanolide) and Tio-exaltolide from Cyclododecanone". *Synthesis,* 64 (1980).
28. J.R. Mahajan e H.C. Araújo, "Processo para Preparação de Pentadecanolídeo e seus Homólogos". PI 8.108.358 (1981).
29. J.R. Mahajan e H.C. Araújo, "Processo para Preparação de Pentadecanolídeo e seus Homólogos". PI 8.108.358 (1981).
30. J.R. Mahajan e H.C. Araújo, "Processo para Preparação de Oxabiciclоalquenos". PI 8.108.582 (1981).
31. J.R. Mahajan, "Química de Almíscares Naturais e Artificiais". *Química Nova, 5* (4), 118 (1982).
32. J.R. Mahajan, "Conversão de Citral nos Produtos Mais Nobres; Método Catalítico para Obtenção de α- e β-Iononas e Ioneno (1,1,6-Trimetiltetralina)". XVI Congresso Latino-Americano de Química, Rio de Janeiro, 14 a 20 de outubro de 1984: Resumo 410.
33. CNPq-PRONAQ, "Conclusões sobre as Possibilidades Econômicas no Aproveitamento de Produtos Naturais – 1ª Parte – Projetos Recomendados sem Restrições. A – Projetos de Síntese: 1 – Citral; 2 – Citronelal". Brasília (1981-82).
34. V.B. Reddy, "Reaction of Phenol with Methyl Acrylate in the Presence of Aluminium Chloride". *Chemistry and industry, 414* (1976).
35. J.R. Mahajan and H.C. Araújo, "Attempted Novel Preparation of Dihydrocoumarin and Coumarin; Obtention of Aryl Acrylates and 3-Chloropropionates". *Can. J. Chem., 65* (1), 224 (1987).
36. Nossos resultados não publicados.
37. J.R. Mahajan, "Produtos Químicos e Substitutos Energéticos a partir de Resíduos Agrícolas. Parte 1: Furfural e Compostos Relacionados". *Ciên. e Cult., 38* (3), 459 (1986).
38. J.R. Mahajan e H.C. Araújo, "Empenho da Indústria nas Atividades de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) no Brasil e nos Países Adiantados, focalizando o Setor Químico". *Química Nova, 7* (3), 168 (1984).
39. J.R. Mahajan, "A Pesquisa Pura e Aplicada no Brasil e no Mundo, Ressaltando as Ciências Químicas". *Ciênc. e Cult., 37* (5), 729 (1985).
40. J.R. Mahajan, "Is the Brazilian University Teaching & Research in Chemistry Adequate for National Development?" Abstract accepted by the Ninth International Conference on Chemical Education (9-ICCE), São Paulo, 26-31 July, 1987.
41. J.R. Mahajan, "Será que a Química Fina no Brasil é um Caso de Hegemonia Estrangeira ou de Incapacidade Nacional?" Submetido a publicação.
42. J.R. Mahajan, "Uma Proposta Alternativa de Pesquisa, Pós-Graduação e Desenvolvimento, Especialmente nas Ciências Químicas, Sobretudo para o Brasil e o 3º Mundo em Geral". A) – Versão Preliminar, *Revista de Química Industrial, 55* (650), 8 (1986); B) Versão revisada: i) *Fundação Salim Farah Maluf,* São Paulo, Janeiro de 1987; ii) *Revista da USP,* Nº 4, 87 - 106, Março de 1987.

USO DE TERPENOS ABUNDANTES NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

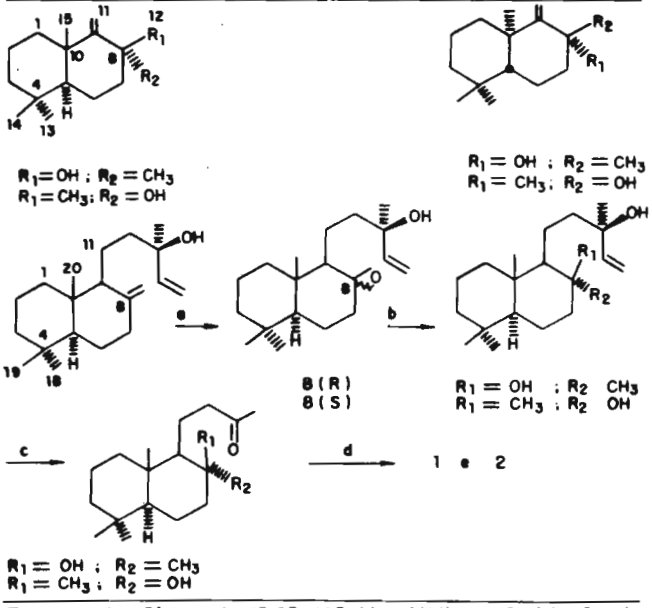
A.J. Marsaioli

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas
C.P. 6154 – Campinas – 13081 – SP

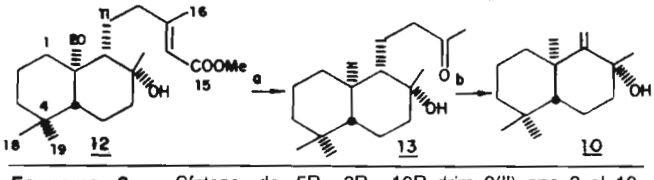
Trabalhando no campo de produtos naturais, a topografia e estereoquímica das moléculas sempre foram itens importantes no nosso trabalho. Mais recentemente com o crescente interesse na síntese de compostos enantiomericamente puros (CEP), passamos a dedicar uma atenção particular a estes tópicos. Dentre os vários métodos para alcançar a síntese de CEP, tais como resolução de modificações racêmicas, utilização de reagentes e/ou catalisadores quirais, optamos pelo uso de substratos quirais cuja síntese assimétrica já tivesse sido efetuada, *in vivo* ou *in vitro*, numa etapa anterior.

Dentro desta filosofia nós nos propusemos a determinar a configuração absoluta dos álcoois sesquiterpênicos **1** e **2**, isolados no fungo *Aspergillus oryzae* [1], o qual é muito utilizado no Japão nas indústrias de sakê, shoyu e tamari.

Dentre os vários substratos quirais apropriados para a síntese de **1** e **2** optamos pelo uso de diterpenos (C-20) abundantes os quais através de degradação levariam às moléculas-alvo. O substrato quiral inicialmente selecionado foi o 5S, 9S, 10S, 13-8(17),14-labdadien-13-ol (**3**) (manool). A etapa-chave para a obtenção de **1** e **2** a partir de **3** foi a fotólise das cetonas **8** e **9**, uma clivagem do tipo Norrish II. As cetonas **8** e **9** foram facilmente obtidas a partir de **3** como indicado no Esquema 1. O manool (**3**) foi epoxidado de forma a reagir com alta regio- e baixa esterosseletividade sendo em seguida tratado com hidreto de lítio e alumínio em tetraidrofurano, fornecendo os dióis **6** e **7** na proporção de 1:3. Oxidação dos dióis com permanganato forneceu as cetonas **8** e **9** as quais após reação fotoquímica e separação em coluna cromatográfica levaram à obtenção de **1** e **2**. As propriedades espectroscópicas dos drimenóis sintetizados foram idênticas às dos produtos naturais, a não ser pelas medidas de rotação ótica as quais apresentaram sinais inversos. Esta última característica levou-nos a concluir que os drimenóis naturais eram enantiômeros de **1** e **2**, ou seja, possuíam a configuração absoluta apresentada nas estruturas **10** e **11**. O enantiômero natural 5R, 8R, 10R-drim-9(11)-en-8-ol **10** foi obtido em duas etapas a partir do 5R, 8R, 9S, 10R-labda-13-en-8-ol-15-oato de metila (**12**), como indicado no Esquema 2, apresentando todas as características físicas idênticas às do produto natural, inclusive a rotação ótica.



Esquema 1 – Síntese de 5S.8S. 10S drim -9(11)-ene-8-ol 1 e 8-epimero. a) MCPBA; CH_2Cl_2, $NaHCO_3$, 4h (78% rend.); b) $LiAlH_4$; THF 5h (75% rend.); (**6**:**7** 1:3); c) $KMnO_4$; $MgSO_4$ acetona: t.a; d) hν, hexano, 6h.

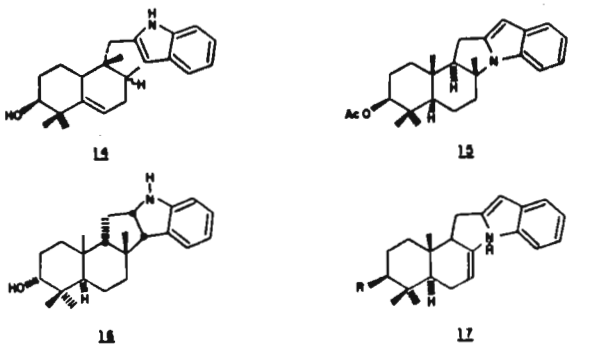


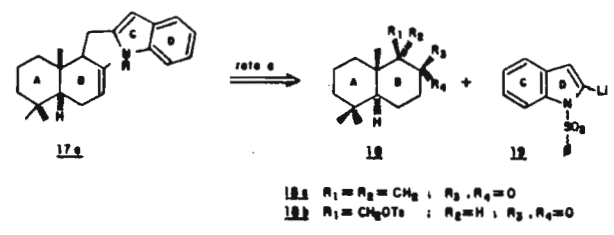
Esquema 2 – Síntese de 5R, 8R, 10R-drim-9(II)-ene-8-ol-10. a) $KMnO_4$, $MgSO_4$ acetona, t.a.; b) hν, hexano, 6h.

Outro alvo de nossa atenção é a família dos indolessesquiterpenos que consiste de um pequeno grupo de novos metabólitos secundários, os quais foram isolados de espécies Africanas de *Greenwayodendron* [2] (citamos como exemplo os compostos **14** e **15**). Não existe na literatura síntese destes compostos, o que por si só já constitui um desafio; além do mais, somente a configuração absoluta de **16**, foi determinada por cristalografia de raios X.

Cientes de que a síntese de um núcleo indolossesquiterpênico enantiomericamente puro seria uma contribuição valiosa, tanto do ponto de vista sintético como para a estereoquímica dos componentes desta classe de compostos, nós nos propusemos a desenvolver uma rota sintética geral para os compostos do tipo **17**. O composto **17** pode ser considerado como um precursor biogenético de **14** e **15**, além de ser um intermediário-chave que levaria aos indolossesquiterpenos tetracíclicos do tipo **15** através de uma ciclização intramolecular, e aos compostos do tipo **14** através de um rearranjo de metila sobre o carbono-10.

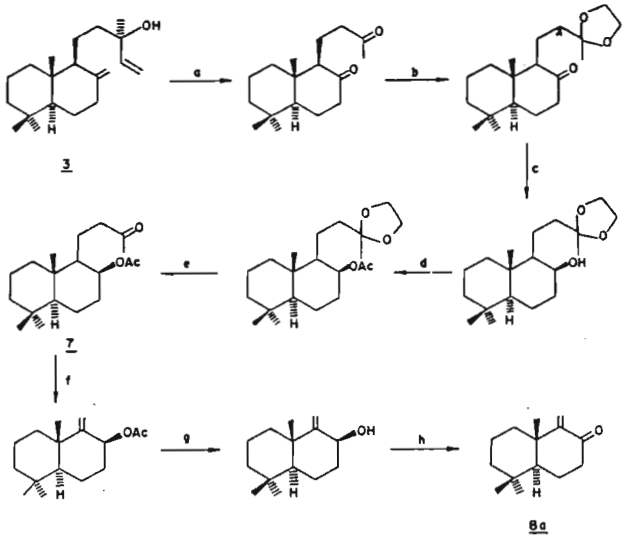
A estratégia para compor o núcleo tetracíclico de **17** seguiu a rota **a** (AB + CD = ABCD). Os compostos **18** foram considerados como intermediários adequados para esta síntese, a partir da análise retrossintética indicada no Esquema 3. A cetona α,β-insaturada **18a** foi considerada em primeira





Esquema 3

instância, e sua síntese foi realizada a partir do manool (**3**), segundo o Esquema 4, com rendimento global de 19%. A adição conjugada do ânion indolila **19** à cetona **18a** não forneceu

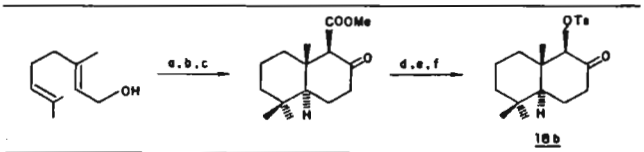


Esquema 4 – a) $KMnO_4$, $MgSO_4$, acetona (52%); b) $(CH_2OH)_2$, PPTS, benz (96%); c) $NaBH_4$, MeOH (85%); d) Ac_2O, pi (94%); e) PPTS/acetona, H_2O (97%); f) éter de petróleo, hν (80%); g) MeOH, DBU (93%); h) CrO_3, pi (85%). Rend. total 19%.

o produto de condensação, mesmo sob condições consideradas ideais para adições do tipo Michael, tais como uso de derivados mistos de organocupratos e organozincatos do ânion indolila.

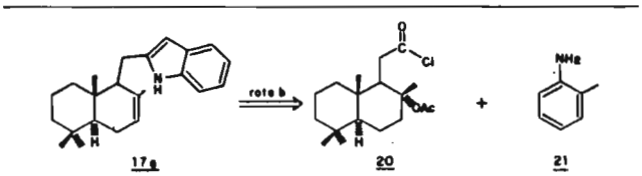
Sendo que a reatividade de **18a** é conhecida para reações análogas, o insucesso desta estratégia foi associado à baixa reatividade do ânion indolila **19.** Esta hipótese foi corroborada quando **18** não reagiu com metilvinilcetona. Entretanto, uma conclusão mais definitiva sobre a reatividade de **19** deveria fundamentar-se sobre um estudo sistemático, o qual não foi encontrado na literatura.

Passamos então ao uso de intermediário **18b** [3] (Esquema 5), o qual seria obtido enantiomericamente puro numa etapa posterior. A reação entre **18b** e **19** não foi satisfatória, provavelmente devido ao fato da substituição nucleofílica ocorrer no carbono-11, o qual se encontra espacialmente impedido.



Esquema 5 – PBr_3, MeOH (99%); b) CH_3COCH_2COOMe, NaH, BuLi, THF, 0°C (61%); c) $SnCl_4$, CH_2Cl_2 (53%); d) $LiAlH_4$, éter etílico (97%); e) TsCl, pi (82%); f) CrO_3, pi (76%).

A rota **b** (Esquema 6) apresentou-se como uma estratégia alternativa que contorna todos os problemas anteriores, sobre a reatividade de **19** e impedimento espacial do C-11 de **18b.**

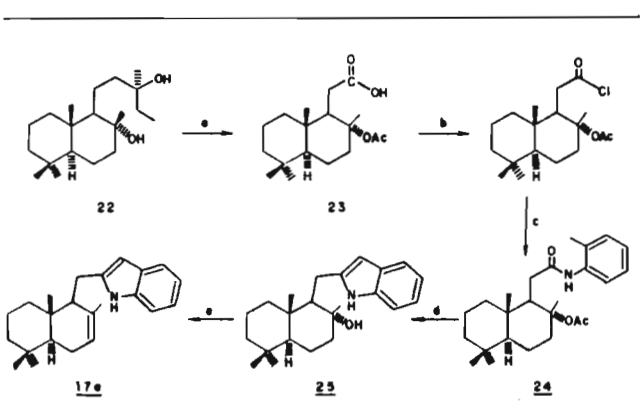


Esquema 6

O intermediário **23** foi obtido em uma única etapa pela oxidação do esclareol **22** com $RuCl_3$ e periodato de sódio (30%) (Esquema 7). Este composto já havia sido obtido com resultados inferiores (14%) através da oxidação de **22** com tetróxido de ósmio seguido de oxidação com permanganato [4].

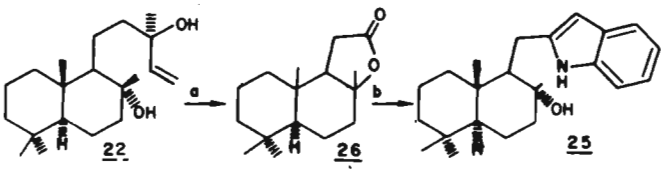
Reação de **23** com cloreto de tionila e **o**-toluidina forneceu a amida **24,** a qual tratada com $NaNH_2$ produziu o núcleo indolossesquiterpênico tretracíclico **25,** o que por desidratação forneceu a molécula alvo **3a. 3a** e **25** são os primeiros exemplos de núcleos indolossesquiterpênicos tetracíclicos sintéticos da literatura.

Nossos trabalhos neste campo continuam no sentido de formar o quinto anel levando aos indolossesquiterpenos do tipo **15,** e através de rearranjo de metila chegar até compostos análogos a **14.**

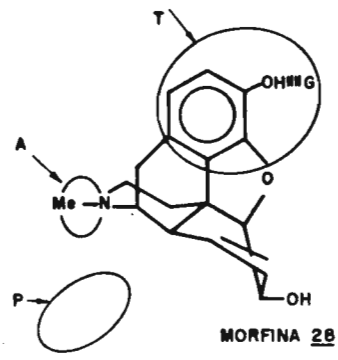


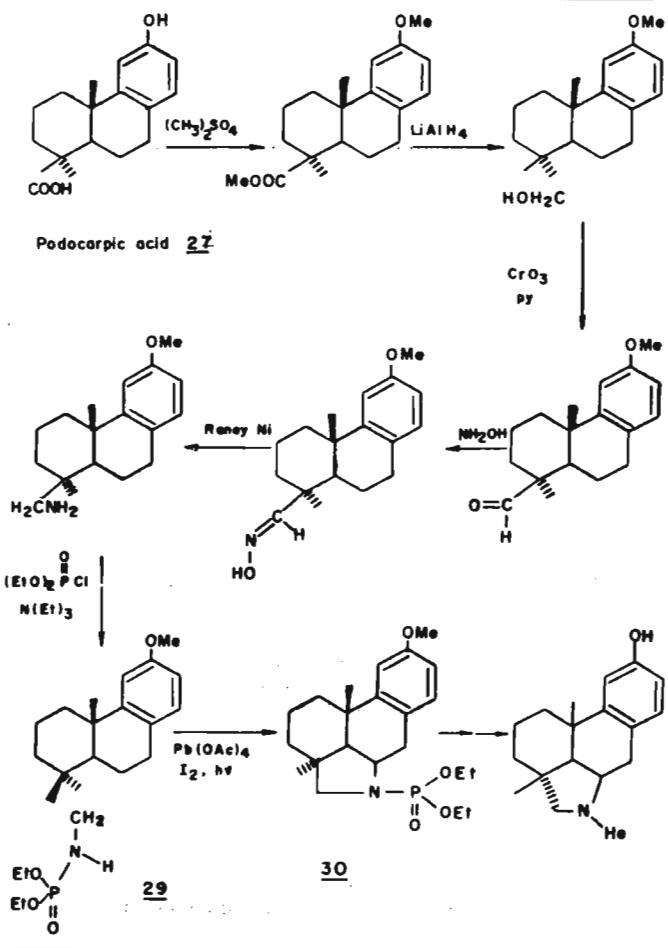
Esquema 7 – $RuCl_3$, $NaIO_4$ (30%); b) $SOCl_2$; c) o-toluidina, benz, KCO_3 Ar (70%); d) $NaNH_2$ ØN $(Et)_2$, 150°C (25%); e) $SnCl_4$, CH_2Cl_2, Ar 0°C (65%).

A rota sintética do Esquema 7 foi otimizada; primeiramente a amida **24** foi obtida diretamente a partir do ácido e **o**-toluidina utilizando o jodeto de 2-cloro-metil-piridínio e atualmente o intermediário **25** está sendo obtido a partir de duas etapas, segundo o Esquema 8 [5]



Esquema 8 – $RuCl_3$, $NaIO_4$ (30%); **b** N-trimetil silil-**o**-toluidina, ButLi.



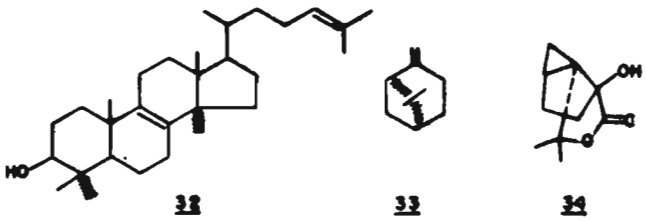


Esquema 9

É interessante comentar alguns estudos que foram feitos utilizando o ácido podocárpico **27** como substrato. Nosso interesse nos derivados de ácido podocárpico estava relacionado à introdução e um quarto anel contendo um grupo nitrogenado de maneira a obter análogos de morfina **28** (Esquema 9) [6].

Este alvo foi atingido através da ciclização fotoquímica e intramolecular do fosforoamidato **29.** O composto tetracíclico será obtido em maior quantidade para ser transformado em **31** e testado como analgésico do tipo opióide. Esta idéia está baseada na teoria de que os centros ativos da morfina **28** são a função nitrogenada e o fenol. Sob este ponto de vista os compostos **31** e **28** possuem topografia e grupos funcionais adequados para interagirem com o receptor opióide idealizado por Portoghese e col [7].

Finalmente estamos trabalhando sobre mais dois substratos quirais, o lanosterol (**32**) e o β pineno (**33**). No caso do



lanosterol estamos visualizando sua clivagem em dois fragmentos quirais que seriam intermediários sintéticos para ironas e vitamina D_3.

No caso do β pineno **33,** obtivemos acidentalmente um novo produto rearranjado **34,** o qual está sendo aplicado como substrato para compostos contendo fusão de anéis [3, 1, 0].

Acreditamos ter exposto em poucas palavras o essencial de nossa pesquisa relacionada à obtenção de produtos enantiomericamente puros. Gostaríamos de ressaltar que o sucesso desta pesquisa se deve em grande parte ao esforço e dedicação das colaboradoras Maria Helena Sarragiotto, Maria Amélia Cesar Ortellado, Adriana E. Gower, Mary Ann F. Leite e Vera L. Garcia Rehder. Por outro lado, o apoio financeiro dos órgãos de financiamento FAPESP, CNPq e FINEP foi de vital importância para o trabalho. Finalmente agradecemos ao Dr. Alan Thomas (Firmenich S.A.) as amostras de manool e esclareol.

REFERÊNCIAS

1. M.A.F Leite, M.H. Sarragiotto, P.M. Imamura e A.J. Marsaioli, *J. Org. Chem., 51,* 5409 (1986); M.A.F. Leite "Utilização de Substratos Quirais na Determinação da Configuração Absoluta de Produtos Naturais e Determinação da Configuração Absoluta do 5R, 8R, 10R-9(11)-Drimen-8-ol". Tese de Mestrado.
2. C. Mirand, M.D. de Maindreville e J. Lévi, *Tetrahedron Lett, 26* 3985(1985); C.M. Hasan, T.M. Healey, P.G. Waterman and C.H. Schwalbe,*J. Chem. Soc., Perkin Trans.* I 2807 (1982).C. Falshaw, T.J. King and D.A. Okorie *Tetrahedron, 38* 2311 (1982).
3. J.D. Withe, R.W. Skeen and G.L. Trammell, *J. Org. Chem., 50* 1939 (1985).
4. E.J. Corey, H.J. Hess and S. Proskow, *J. Am. Chem. Soc., 85* 3979 (1963).
5. M.H. Saragiotto and A.J. Marsaioli, *J. Chem. Soc.* Submetido a publicação.
6. M.A.C. Ortellado and A.J. Marsaioli, *J. Chem Res.,* aceito para publicação; M.A.C. Ortellado, "Estudos Sobre Alcalóides Diterpênicos" Tese de Mestrado (1986) – IQ-UNICAMP-Campinas e referências inseridas nas publicações.
7. P. Portoghese, B. Areja and D.L. Larson, *J. Med. Chem., 24* 782 (1981).

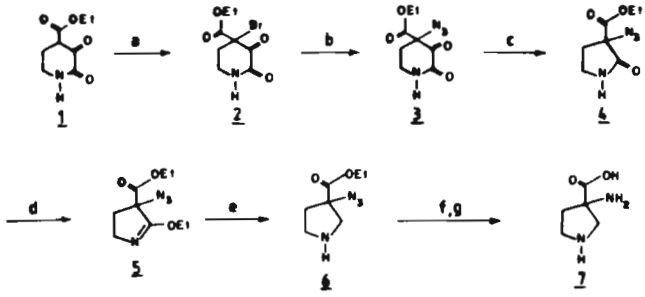
DIVERTIMENTOS EM SÍNTESE ORGÂNICA. UMA CONTRIBUIÇÃO PESSOAL.

H.J. Monteiro

Departamento de Química - Universidade de Brasília
Brasília – DF

Uma das áreas mais promissoras da Química é a da síntese orgânica. No Brasil, país notoriamente sem tradição em Química, o campo da síntese tem permanecido quase totalmente inexplorado. Várias são as razões que têm contribuído para a manutenção desta situação. Não desejo discorrer aqui sobre este assunto. Vale, porém, mencionar que uma das causas para nosso atraso tem sido o escasso investimento em pesquisa por parte da indústria química instalada no país. Assim, todo o trabalho realmente original produzido em síntese orgânica nesta parte do mundo é resultado do esforço de uns poucos pesquisadores ativos na universidade. Claro que, dada a mediocridade reinante nas universidades brasileiras, onde a pesquisa científica é, de modo geral, apenas tolerada, esta atividade poderia honestamente ser tomada como um ato de desvario. Prefiro, porém, ser menos rigoroso com estes pesquisadores, entre os quais me incluo, e considerar este esforço como um divertimento na espera de melhores tempos. A seguir, um pot-pourri de meus divertimentos em Brasília.

SÍNTESE DA (±) CURCUBITINA (Esquema 1)

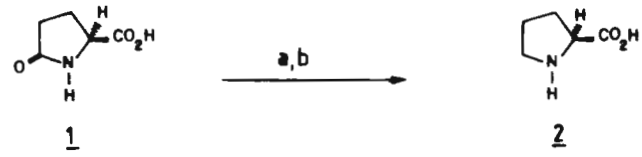


Esquema 1 – a) Br_2/CCl_4; b) NaN_3/glime; c) $MeCO_3H$; d) $Et_3O.BF_4$; e) $NaBH_4/BF_3$/THF; f) H_2/Pt; g) HCl/H_2O.

O amino-ácido não proteinogênico curcubitina (**7**) ocorre em sementes de certas curcubitáceas utilizadas na China como remédio popular no tratamento de esquistossomose. A substância impede o amadurecimento de formas jovens do *Schistosoma japonicum*. Meu interesse pelo amino-ácido surgiu, a bem da verdade, fortuitamente. No início dos anos 70 pesquisadores do NPPN-UFRJ estavam interessados em testar substâncias naturais potencialmente ativas contra o *S. mansoni*. A curcubitina, já descrita na literatura desde 1961, era obviamente uma boa candidata. O problema era como obtê-la em quantidades suficientes para fins de testes biológicos.

Ao contemplar a fórmula estrutural da molécula, imediatamente pareceu-me possível sintetizá-la a partir da 2,3-dioxo-4-carboetoxipiperidina (**1**), substância que eu havia recentemente preparado em grandes quantidades no decorrer de um outro projeto sintético. Embora uma síntese bastante convencional do amino-ácido já tivesse sido realizada por químicos chineses, a disponibilidade imediata da matéria-prima **1** encorajou-me ao desafio. A síntese eventualmente realizada está mostrada no Esquema 1. Digno de nota na seqüência é a contração oxidativa da 2,3-dioxopiperidina (**3**) à 2-oxopirrolidina (**4**) em apenas uma etapa. Clivagem da ligação C_2–C_3 em **3** através da reação de Bayer-Villiger resulta diretamente em **4**, simplificando consideravelmente o protocolo sintético e conferindo-lhe mais elegância [1].

L-(+)–PROLINA, UMA PREPARAÇÃO EFICIENTE (Esquema 2)



Esquema 2 – a) $Et_3O.BF_4$; b) $NaBH_4$/HCl/EtOH.

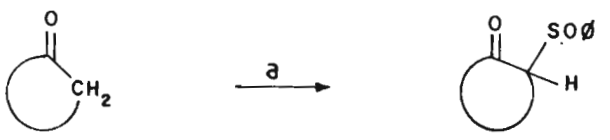
A seqüência sintética **4** → **5** → **6** no Esquema 2 sugere uma preparação simplificada da L-(+)-prolina (**2**), um amino-ácido protéico de médio valor comercial. Embora várias sínteses da substância tenham sido descritas na literatura, elas não se prestam a preparação eficiente do produto oticamente ativo, obtido industrialmente por hidrólise de proteínas. O Esquema 2 mostra uma solução prática para o problema. A preparação, em cerca de 65% de rendimento, envolve duas etapas em único pote e requer como material de partida o ácido L-(-)-piroglutâmico (**1**), facilmente acessível a partir do ácido L-(+)-glutâmico, o qual por sua vez é produzido em grande escala por fermentação (o sal sódico é o tempero Aji-no-moto) [2].

DE QUÍMICA MALCHEIROSA PODE RESULTAR PERFUME! (Esquemas 3 a 7)

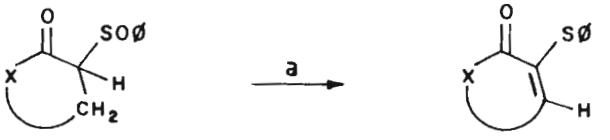
Uma outra área de investigação em meu laboratório está

voltada para aplicações sintéticas de derivados de enxofre, compostos usualmente agressivos aos narizes mais delicados.

Por exemplo, β-cetosulfóxidos podem ser obtidos por sulfinilação direta de ânions α a uma carbonila (Esquema 3) [3].



Esquema 3 – a) $C_2H_5SO_2Me/NaH$.

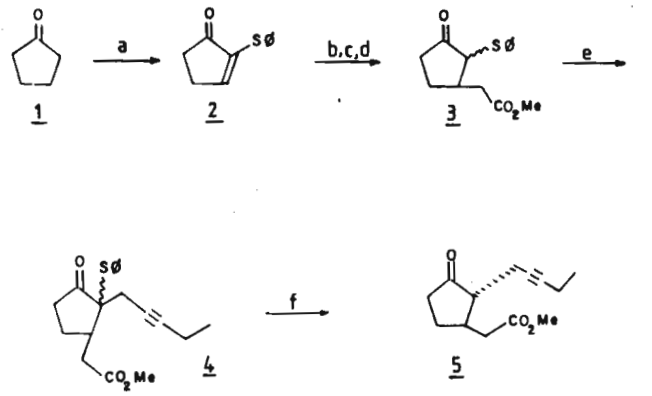


Esquema 4

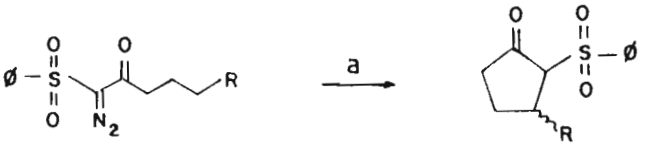
Convencionalmente o acesso a esses potencialmente importantes intermediários sintéticos exige sulfenilação α à carbonila, seguida de oxidação controlada do tio-éter resultante. A preparação mostrada é mais simples e consideravelmente mais fácil de ser realizada no laboratório que o método convencional.

β-Cetosulfóxidos são facilmente conversíveis em derivados carbonilados α,β-insaturados portando um grupo fenil-tioéter no carbono α (Esquema 4) [4]. A utilidade desse tipo de substância em síntese orgânica decorre de sua eventual utilização como receptor de Michael e posterior alquilação regiosseletiva no carbono portador do grupo tio-éter, que passa a ser duplamente ativado. Demonstração prática desta concepção fica ilustrada na síntese do (±)-dehidrojasmonato de metila (**5**) (Esquema 5) [5]. Uma simplificação adicional foi introduzida na rota sintética: a cetona **2**, embora acessível através da rota envolvendo etapas demonstradas nos Esquemas 3 e 4, é disponível mais diretamente e com melhor rendimento através da reação da ciclopentanona com cloreto de fenilsulfenila em acetonitrila. O sucesso dessa transformação depende possivelmente da alta enolizabilidade da ciclopentanona. Redução catalítica controlada da ligação acetilênica em **5** gera (±)-jasmonato de metila (ligação **cis**-etilênica em lugar da acetilência em **5**), valioso componente na indústria de perfumaria.

A síntese de ciclopentanóides naturais (prostaglandinas, metabólitos fúngicos, componentes de perfumes naturais, etc.), é uma área particularmente ativa da química orgânica moderna. Assim, novas metodologias que permitam fácil acesso a ciclopentanonas complexas são extremamente desejáveis. Recentemente descrevi um novo processo geral e eficiente para a preparação de α-arilsulfonilciclopentanonas substituídas mediante ciclização intramolecular de α-diazo-β-cetosulfonas catalisada por ródio[II] (Esquema 6) [6]. O grupo α-sulfonila na ciclopentanona funciona como ativante de alquilação regiosseletiva no carbono que o comporta de modo similar ao mostrado acima (**3** → **4** no Esquema 5), porém com a vantagem de conferir elevada propensidade à cristalização dos produtos, destarte facilitando a purificação de intermediários. A síntese de α-arilsulfonilciclopentanonas complexas, com substituintes em posições definidas, não é facilmente realizável por metodologia convencional.

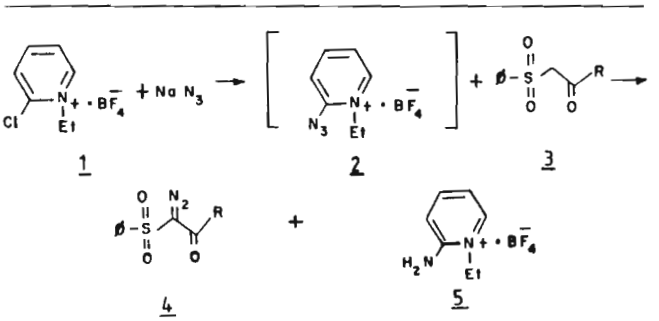


Esquema 5 – a) C_6H_5SCl; b) $NaCH(CO_2Et)_2$; c) H^+/H_2O/aquecimento; d) $MeOH/H^+$; e) $ICH_2C \equiv CEt/NaH$; f) Al/Hg.



Esquema 6 – a) $Rh(OAc)_2$

As α-diazo-β-cetosulfonas (**4**), necessárias como matéria-prima na ciclização intramolecular, são facilmente acessíveis a partir de β-cetosulfonas (por sua vez disponíveis por reação do ânion de metil arilsulfonas com ésteres) por transferência do grupo diazo de sal de azidínio **2** (Esquema 7) [7].



Esquema 7

Embora sais de azidínio tenham já sido utilizados por outros pesquisadores para transferência do grupo diazo, a inovação apresentada no Esquema 7 corre por conta da geração do sal **2** *in situ*. Este método é atualmente o mais eficiente, prático e seguro processo de preparação de diazo-derivados a partir de substâncias contendo grupo CH_2 duplamente ativa-

do. As condições reacionais extremamente suaves permitem altos rendimentos de transferência, mesmo no caso de α-diazo-β-cetosulfonas **4**, particularmente sensíveis às condições básicas utilizadas na preparação convencional (tosilazida/trietilamina/etanol). Os conceitos exemplificados nos Esquemas 3 a 7 abrem amplas perspectivas sintéticas. A utilização destas metodologias na síntese de produtos naturais complexos é, atualmente, assunto de intensa investigação em meu laboratório.

UMA SÍNTESE ESTEREOESPECÍFICA DA (+)-BIOTINA (VITAMINA H). U'A MEIA RESPOSTA A UM DESAFIO (Esquema 8)

De todos os projetos em síntese em que me envolvi ne-

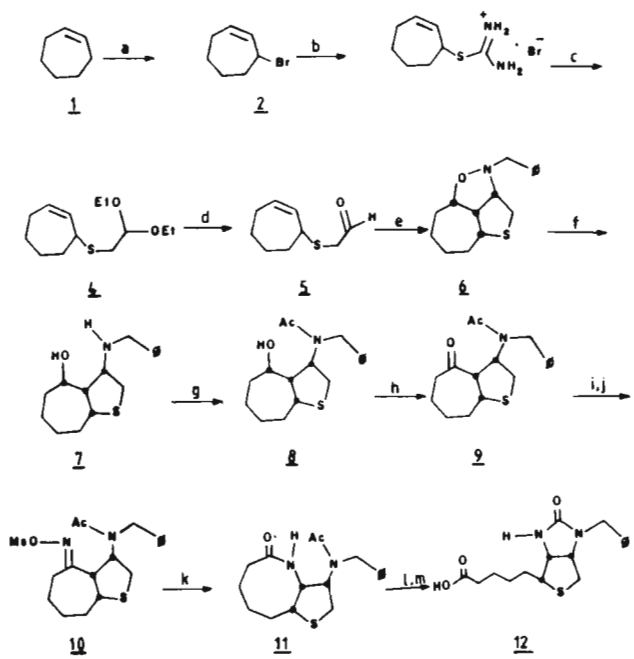


Figura 8 – NBS/CCl_4; b) NH_2CSNH_2; c) $ClCH_2CH(OEt)_2$/NaOEt/EtOH; d) H^+/H_2O; e) $C_6H_5CH_2NHOH$; f) Zn/CH_3CO_2H; g) Me_3SiCl/Et_3N/MeCOCOl; h) Ac_2O/DMSO; i) NH_2OH/C_5H_5N; j) MsCl/Et_3N; k. Al_2O_3; l) HO^-; m) $COCl_2$.

nhum exigiu tanto esforço e imaginação quanto o da síntese total da biotina (**12**, grupo benzila substituído por **H**). O desafio que a síntese esteroespecífica de u'a molécula tão complexa representa é respeitável. A disposição **cis** dos substituintes em torno do anel tetrahidrotiofeno de **12** constitui a estereoquímica termodinamicamente mais desfavorável. Construção deste sistema requer, por si só, engenho e arte. Acresce o fato que a molécula possui uma função tio-éter quimicamente sensível, que limita consideravelmente o número de manipulações sintéticas possíveis. Por outro lado, uma das motivações do químico de síntese é o desejo de construir moléculas complicadas no menor número possível de etapas. No caso da biotina este aspecto é particularmente relevante, visto que a vitamina é obtida comercialmente por síntese total, e qualquer rota com pretensão à praticabilidade precisa ser mais eficiente que o processo comercial atualmente em uso. Estas exigências foram em parte atendidas pela síntese mostrada no Esquema 8 [8]. A construção do sistema tetrahidrotiofeno tri-substituído com os grupos vicinais na estereoquímica **cis**, foi conseguida em uma única etapa, na verdade a etapa-chave na seqüência sintética! Para este fim o aldeído **5** obtido de modo convencional e já portando a função tio-éter, foi tratado com N-benzilhidroxilamina em benzeno sob refluxo. Sob tais condições forma-se uma nitrona *in situ* que imediatamente sofre uma adição intramolecular [2+3] à dupla ligação do anel ciclohepteno. A sincronicidade da reação de adição e o constrangimento imposto pela fusão de 3 anéis vizinhos na molécula de **6** levam à estereoquímica desejada para os substituintes no anel tetrahidrotiofênico. Manipulações posteriores geram o intermediário **10**, o qual submetido a um rearranjo de Beckmann deixa introduzir o segundo átomo de nitrogênio, presente na molécula final, com retenção de configuração. Reações convencionais conduzem ao intermediário **12**, que é facilmente debenzilado à biotina (**12**, H em lugar do $\varnothing CH_2$). Embora apresentando um número de etapas similar ao do processo comercial supostamente em uso atual, a rota acima apresenta um sério inconveniente – todas as reações se passam com bons rendimentos, exceto a conversão **10** → **11**, cujo rendimento não pôde, mesmo sob as mais variadas condições, ser elevado acima de míseros 15%! Devido á sua complexidade, o intermediário **10** dá, na tentativa de rearranjo, vários produtos indesejáveis, detalhes sobre os quais o leitor encontrará na publicação original [8]. De qualquer modo, rendimento tão baixo em estágio tão avançado de uma seqüência sintética complexa é mortal para a praticabilidade de uma síntese. Assim, a segunda parte do desafio inicial resta, infelizmente, sem resposta satisfatória.

Aí estão alguns exemplos do que se pode fazer, mesmo sob as condições adversas normalmente presentes nas universidades brasileiras. Espero que estes exemplos possam eventualmente constituir um convite aos estudantes de química orgânica à procura de diversão. Há, de fato, muito divertimento e satisfação no campo da síntese orgânica.

REFERÊNCIAS

1. H.J. Monteiro. *Chem. Commun., 2* (1973).
2. H.J. Monteiro. *Synthesis, 137* (1974).
3. H.J. Monteiro e J.P. de Souza. *Tetrahedron Lett., 921* (1975).
4. H.J. Monteiro e A.L. Gemal. *Synthesis, 437* (1975).
5. H.J. Monteiro. *J. Org. Chem., 42*, 2324 (1977).
6. H.J. Monteiro. *Synth. Commun.*, no prelo.
7. H.J. Monteiro. *Tetrahedron Lett.*, no prelo.
8. H.J. Monteiro. *An. Acad. Brasil. Ciên., 52*, 493 (1980).

REAGENTES DE SELÊNIO, TELÚRIO E TÁLIO EM CICLOFUNCIONALIZAÇÕES. SÍNTESE DE α-METILENO-γ-LACTONAS.

N. Petragnani, H.M.C. Ferraz e C.A. Brandt

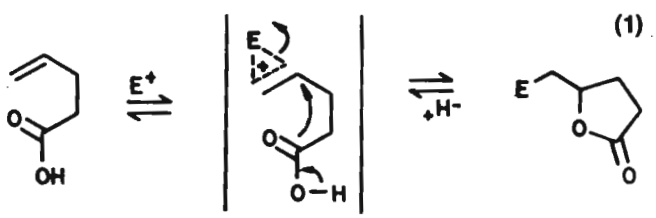
Instituto de Química, Universidade de São Paulo

1. CICLOFUNCIONALIZAÇÕES

Já no fim do século passado Fittig e col. [1,2] observaram que ácidos γ, δ-insaturados ao reagirem com bromo ou ácido bromídrico formam, além dos produtos de adição esperados, γ-lactonas.

Muitos anos depois Craig e Witt [3] retomaram estes estudos, confirmando os resultados precedentes, pois a reação do ácido difenilalilacético com bromo levou à formação exclusiva da bromolactona. A mesma lactona é obtida se o éster metílico correspondente for empregado em vez do ácido livre.

Posteriormente, constatou-se que iodo [4], ácido sulfúrico [5] e cloreto de mercúrio [6], além de vários outros ácidos [7], são capazes de provocar ciclizações semelhantes. O mecanismo destas reações foi estabelecido por Craig [8] e Arnold e col.[9], que mostraram processar-se inicialmente um ataque eletrofílico à dupla ligação, formando um íon cíclico intermediário que, pela perda de próton, produz a lactona (Equação 1).



(1)

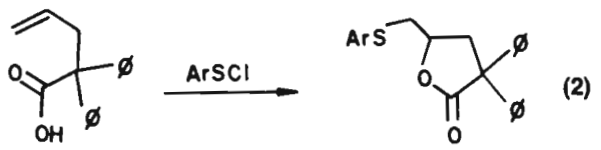
A formação destas lactonas δ-substituídas pode ser considerada como os primeiros exemplos de "ciclofuncionalização", termo atualmente empregado para descrever reações onde um substrato acíclico é ciclizado e funcionalizado concomitantemente.

Em 1960 o estudo da adição de reagentes eletrofílicos a ácidos insaturados teve um novo impulso, graças à contribuição de nosso grupo de pesquisa.

Moura Campos [10] havia demonstrado que haletos de arilsulfenila adicionam-se ao ácido difenilalilacético originando mercaptolactonas (Equação 2).

Foi então investigada a adição de haletos de telúrio e de selenenila a ácidos γ, δ-insaturados.

Tetracloreto de telúrio reage com ácido difenilalilacético

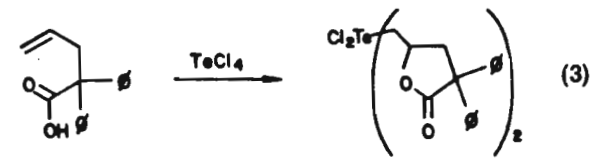


(2)

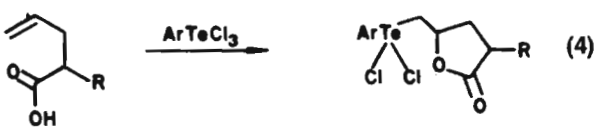
(Ar = 2,4(NO$_2$)$_2$C$_6$H$_3$)

formando uma bis(diclorotelluro)lactona (Equação 3).

Tricloretos de ariltelúrio reagem de forma semelhante formando diclorotelurolactonas (Equação 4).

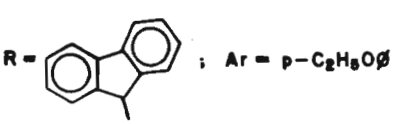


(3)



(4)

R = Ø ; Ar = p-CH$_3$OØ , p-C$_2$H$_5$OØ , p-C$_6$H$_5$OØ , C$_6$H$_5$, 1-C$_{10}$H$_7$, 2-C$_{10}$H$_7$

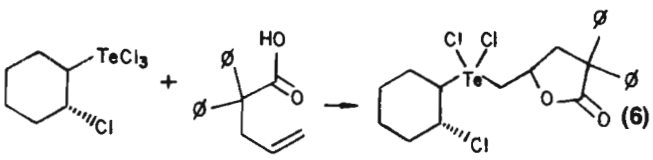


; Ar = p-C$_2$H$_5$OØ

Como a reação entre dicloreto de mercúrio e ácido difenilacético, formando a cloromercurolactona, havia sido descrita[6], as clorotelurolactonas foram também preparadas pela reação entre as cloromercurolactonas e tetracloreto de telúrio ou tricloretos de ariltelúrio (Equação 5).

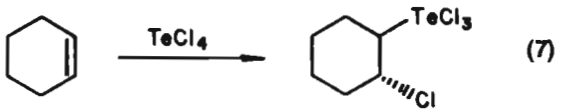
(5)

Foi também realizada a reação entre tricloreto de 2-clorociclohexiltelúrio e ácido alildifenilacético, obtendo-se a correspondente diclorotelurolactona (Equação 6).



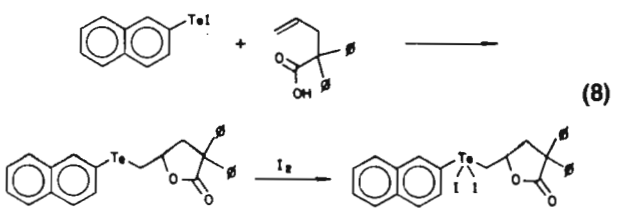
(6)

Esta reação demonstra a maior reatividade do ácido insaturado relativamente ao ciclohexeno nas reações de adição, pois o tricloreto de 2-clorociclohexiltelúrio é inerte perante o ciclohexeno nas condições empregadas, visto que é preparado pela reação do tetracloreto de telúrio com excesso do mesmo (Equação 7).



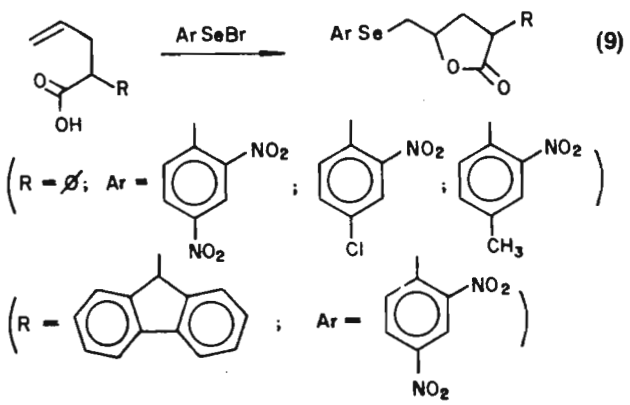
(7)

Foram em seguida investigadas as reações de haletos de telurenila e de selenenila com ácido difenilalilacético. O iodeto de 2-naftiltelurenila, na época o único haleto de telurenila isolado e identificado [11], reagiu com o ácido insaturado formando a telurolactona, a qual foi isolada sob forma de diiodeto, formado às custas da oxidação do ácido iodídrico produzido na reação (Equação 8).



(8)

Haletos de selenenila reagem analogamente, formando selenolactonas (Equação 9).

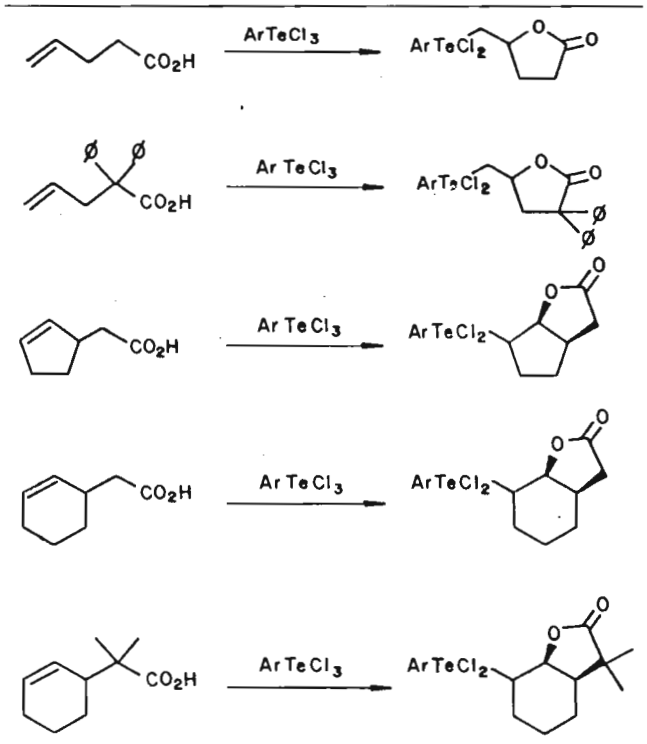


(9)

Foram estes, portanto, os primeiros exemplos da reação de tio, seleno e telurolactonização, divulgados já em 1960 em várias publicações [12-15], e que entretanto não tiveram o justo destaque pelos autores que se seguiram [16-21] e que imerecidamente se apoderaram de sua primazia.

Em vista do fato destas lactonizações terem sido exploradas posteriormente com haletos de sulfenila e de selenenila, mas não com haletos de telúrio, recentemente retomamos nossos antigos estudos, investigando sistematicamente a lactonização de ácidos γ, δ-insaturados com tricloretos de ariltelúrio [22].

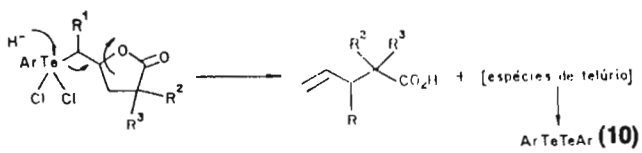
No Esquema 1 abaixo são mostrados exemplos representativos destas telurolactonizações.



Esquema 1

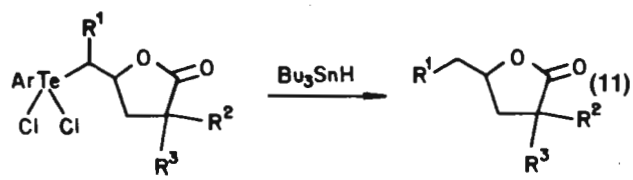
Investigações relativas à remoção de telúrio destas lactonas, por tratamento com reagentes redutores, levaram a dois resultados importantes do ponto de vista sintético.

Primeiro, o tratamento das diclorotelurolactonas com $Na_2S.9H_2O$, níquel de Raney, $NaBH_4$ e $AlLiH_4$ provoca um ataque formal do íon hidreto ao telúrio, regenerando o ácido γ, σ-insaturado de partida (Equação 10).



(10)

Por outro lado, a deteluração dos produtos com manutenção da estrutura lactônica pode ser efetuada empregando-se hidreto de tri-butil estanho (Equação 11).

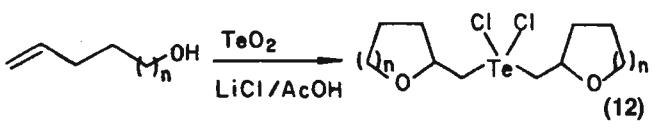


(11)

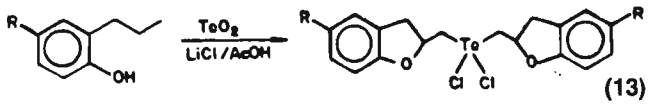
Portanto, dependendo dos reagentes empregados, a seqüência telurolactonização/deteluração pode ser considerada como método de proteção de ácidos γ, δ-insaturados ou de sua lactonização.

A selenociclização de hidroxi-olefinas [21-23], bem como de orto-alquenilfenóis [24], havia sido publicada há alguns anos.

Espécies de Te (IV) haviam também sido empregadas com o mesmo propósito (Equações 12 e 13) [25].



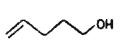
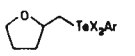
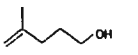
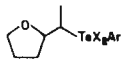
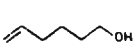
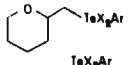
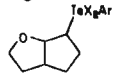
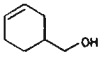
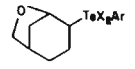
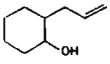
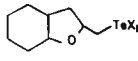
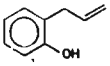
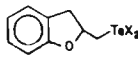
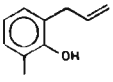
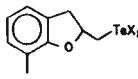
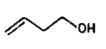
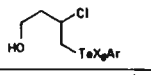
(12)



(13)

Em nosso laboratório, voltando a investigar as reações de ciclofuncionalização com trihaletos de ariltelúrio, verificamos a capacidade destes reagentes em converter alilfenóis, bem como hidroxi-olefinas, em teluro-éteres cíclicos (Tabela I) [26].

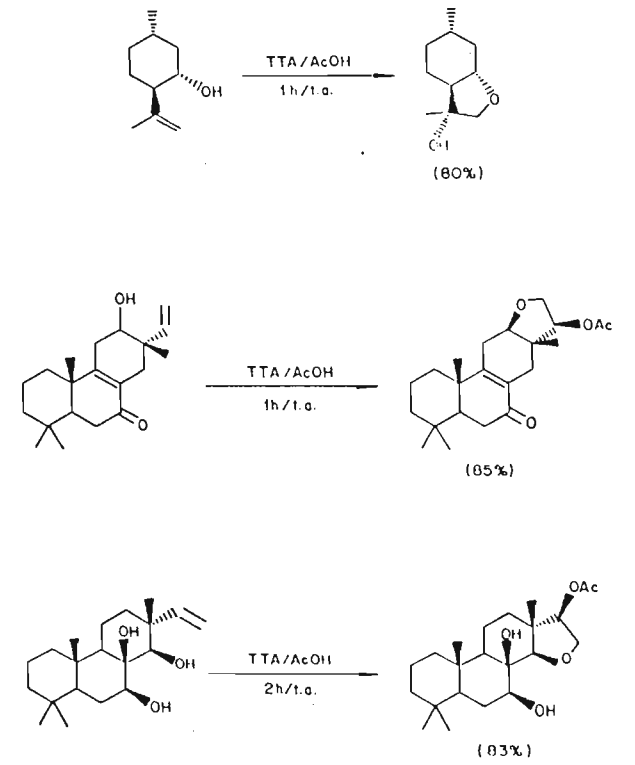
Tabela 1 – Ciclofuncionalização de Álcoois insaturados com trihaletos de ariltellurio

	SUBSTRATO	PRODUTO	RENDIMENTO[a] (%)	TEMPO DE REAÇÃO (h)
1			87[b] 93[c] 85[d] 81[e]	0,70 0,17 2,00 12,00
2			98[b]	0,70
3			93[b]	0,70
4			90[b] 86[e]	0,50 0,50
5			78[c]	12,00
6			90[b]	0,25
7			88[b]	24,00
8			71[b]	12,00
9			91[b] 85[c]	6,00 6,00

[a]Rendimento do produto recristalizado [b]X = Cl; Ar = p–$CH_3OC_6H_4$.[c]X = Cl; Ar = p–$C_6H_3OC_6H_4$.[d]X = Cl; Ar = p–$CH_3C_6H_4$.[e]X = Br; Ar = p–$CH_3OC_6H_4$.

Ciclofuncionalizações envolvendo sais de tálio (III), embora conhecidas também há vários anos [27], não têm sido até hoje devidamente exploradas. Com o objetivo de estabelecer comparações entre a reatividade e a seletividade de eletrófilos de tálio (III), selênio e telúrio, iniciamos recentemente um estudo sobre a ciclofuncionalização de diversos substratos insaturados utilizando tais reagentes.

Demonstramos, inicialmente, a utilização de triacetato de tálio (TTA) na confirmação da posição de hidroxilas homoalílicas em sistemas terpenoidais, bem como na síntese de derivados tetrahidrofurânicos de mono e diterpenos [28]. Alguns exemplos ilustrativos são mostrados no Esquema 2.



Esquema 2

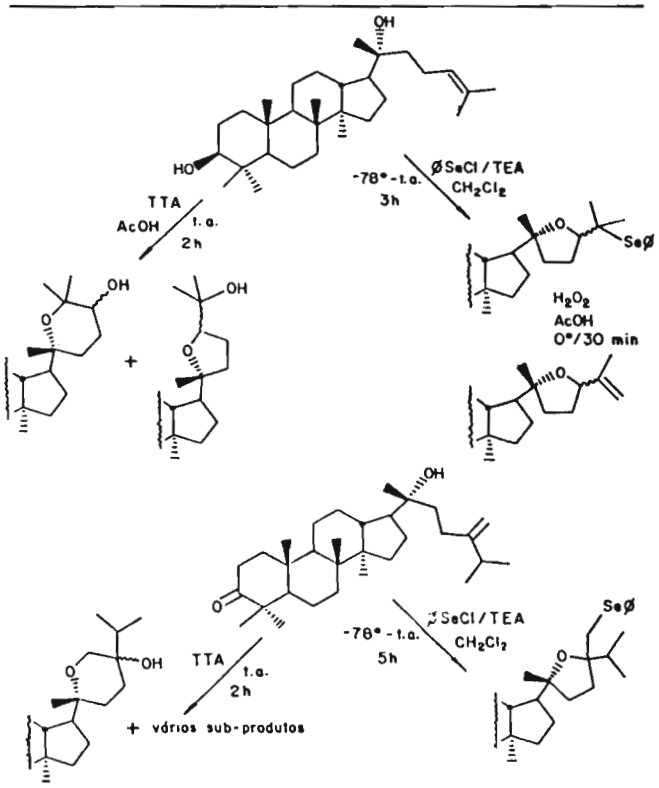
Embora a reação de 4-alquenóis com sais de tálio (III) tenha sido recentemente publicada [29], acreditamos que nossos resultados tenham sido os primeiros exemplos de ciclização de 3-alquenóis utilizando-se um eletrófilo de tálio.

Posteriormente, estes estudos foram estendidos a alguns álcoois triterpênicos [30]; tais compostos, devido aos diferentes padrões de substituição da dupla ligação, poderiam fornecer éteres cíclicos de 5 ou de 6 membros, constituindo, portanto, excelentes substratos para o estudo das ciclofuncionalizações. Os resultados obtidos pela reação destes alquenóis com triacetato de tálio e com cloreto de fenilselenenila acham-se resumidos no Esquema 3.

Assim, a reação do triterpeno damarendiol [31] com cloreto de fenilselenenila forneceu como único produto o derivado tetrahidrofurânico correspondente, com rendimento de 81%. Da mesma maneira, a partir da velozona [32] obteve-se o correspondente éter cíclico em 82% de rendimento. Deve-se observar que em ambos os casos houve formação exclusiva do anel de 5 membros, independentemente do padrão de substituição da dupla ligação.

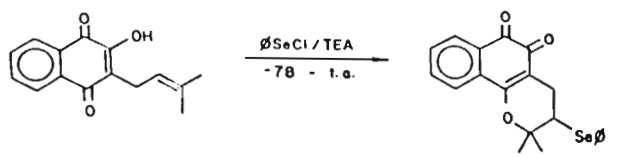
Tratamento dos mesmos triterpenos com triacetato de tálio, por sua vez, resultou na formação preferencial dos derivados tetrahidropirânicos; ao contrário da ciclização efetuada com cloreto de fenilselenenila, esta reação não forneceu produtos puros, sendo seu rendimento sensivelmente inferior.

Estamos atualmente estudando a ciclização do lapachol com os mesmos reagentes eletrofílicos. Os resultados preli-

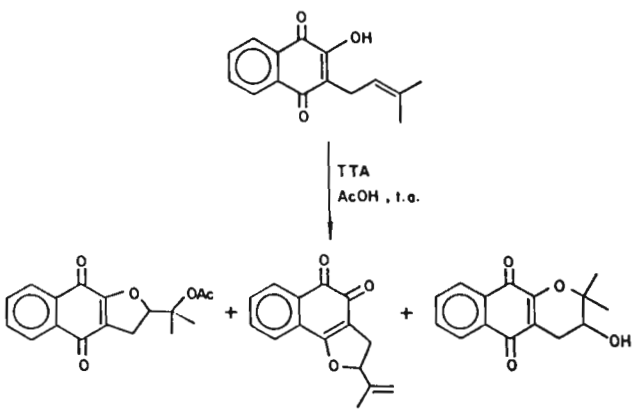


Esquema 3

minares destas reações acham-se resumidos nos Esquemas 4 e 5 abaixo [33].



Esquema 4



Esquema 5

2. SÍNTESE DE α-METILENO-γ-LACTONAS

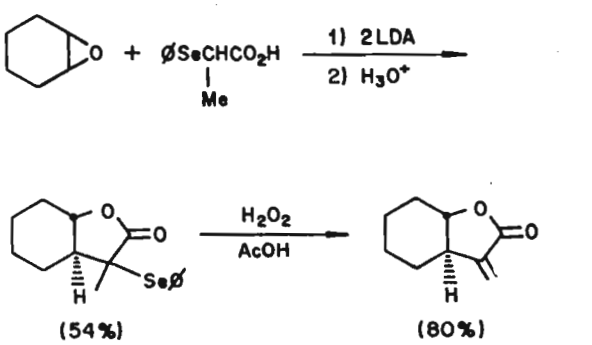
Nos primeiros anos da década de setenta teve início em nosso laboratório uma nova linha de pesquisa, visando à síntese de produtos naturais, com destaque especial para lactonas sesquiterpênicas.

Exatamente nesta ocasião Jones e col. [34] haviam descoberto a reação de eliminação sin de selenóxidos, que leva a olefinas com extrema facilidade e em altos rendimentos.

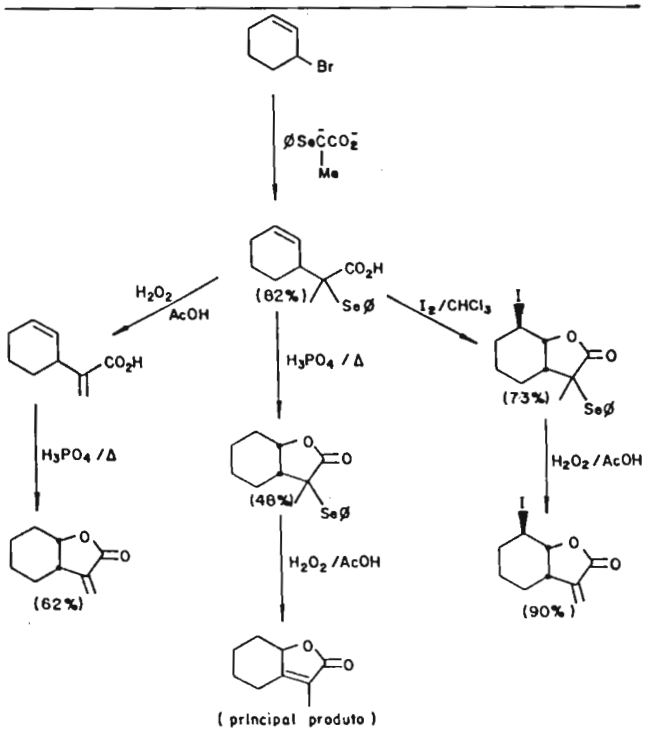
Aliando então nosso recente interesse em síntese de produtos naturais à nossa longa experiência em química orgânica de selênio, planejamos a aplicação da reação acima mencionada à síntese de α-metileno-γ-lactonas.

Uma grande parte dos métodos até então descritos na literatura para síntese da citada unidade estrutural consistia da α-metilenação de lactonas pré-formadas e, portanto, com a estereoquímica já definida na junção dos anéis; em um segundo grupo de métodos enquadravam-se aqueles onde a construção do anel lactônico se fazia posteriormente à introdução da unidade metilênica [35].

Iniciamos então nossos estudos levando em conta dois objetivos básicos: a utilização do ácido α-fenilselenopropiônico como precursor da dupla ligação e a construção estereosseletiva de lactonas contendo junções *trans* ou *cis*. Foram primeiramente sintetizados dois modelos, através das seqüências resumidas nos Esquemas 6 e 7 abaixo [36].



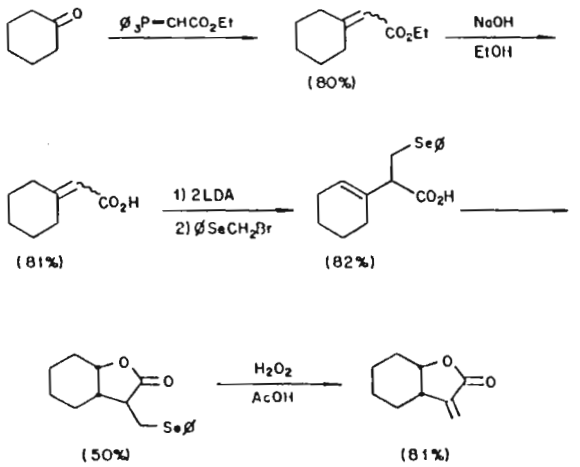
Esquema 6



Esquema 7

Desta maneira, a trans-lactona foi sintetizada em apenas 2 etapas, a partir do óxido de ciclohexeno. Para a síntese da cis-lactona, três seqüências alternativas foram efetuadas: na primeira, obteve-se o produto desejado com bons rendimentos; na segunda, a reação de eliminação sin do selenóxido forneceu preferencialmente o isômero contendo a dupla ligação endocíclica; finalmente, a iodolactonização seguida de eliminação de selenóxido levou exclusivamente à α-metileno-iodolactona com ótimos rendimentos.

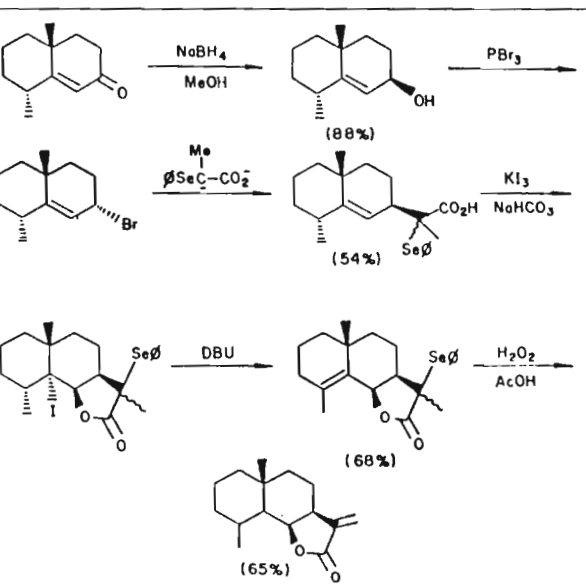
A seguir, um segundo modelo da cis-lactona, utilizando desta feita outro reagente de selênio, o bromometilfenilseleneto, foi também sintetizado. Neste caso o precursor da α-metileno-γ-lactona continha o grupamento ØSe em posição β-carbonílica, o que oferecia a vantagem óbvia de evitar a formação do isômero endocíclico indesejado (Esquema 8) [37].



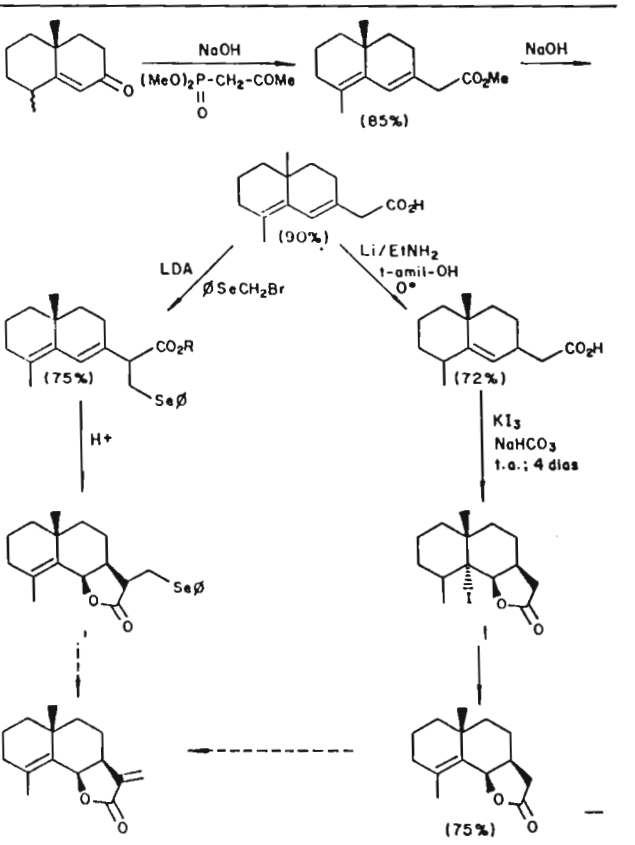
Esquema 8

Com base nos estudos mostrados no Esquema 7 para a preparação da iodolactona **cis**, a substância natural Frulanolida foi então sintetizada [38]. A seqüência sintética desenvolvida neste trabalho encontra-se resumida no Esquema 9.

Uma segunda rota sintética, que deveria também levar à Frulanolida, foi planejada com base na seqüência apresentada anteriormente no Esquema 8. Contrariamente ao esperado, porém, a lactonização do intermediário contendo selênio não ocorreu satisfatoriamente [39], o que nos levou a modificar as etapas finais da síntese (Esquema 10).



Esquema 9



Esquema 10

A seqüência acima apresentada encontra-se atualmente em fase de conclusão, faltando apenas a introdução da unidade metilênica em α à carbonila [40].

REFERÊNCIAS

1. R. Fittig, A. Messerschmidt; *Ann. 208,* 93 (1881).
2. R. Fittig, E. Hjeli; *Ann. 216,* 52 (1883).
3. P.N. Craig, I.H. Witt; *J. Am. Chem. Soc. 72,* 4925 (1950).
4. J. Bougault, *Ann. Chim. Phys. 14,* 145 (1908).
5. G. Darzer, *C.r. 183,* 748, 1110 (1926).
6. R.L. Rowland, W.L. Perry, H.L. Friedman; *J. Am. Chem. Soc. 73,* 1040 (1951).
7. M.F. Ansell e M.H. Palmer, *Quart. Rev. 18,* 211 (1964).
8. P.N. Craig; *J. Am. Chem. Soc. 74,* 130 (1952).
9. R.T. Arnold, M.M. Campos, R.L. Lindsay; *J. Am. Chem. Soc. 75,* 1044 (1953).
10. M. Moura Campos, *J. Am. Chem. Soc. 76,* 4480 (1954).
11. G. Vicentini, E. Giesbrecht, L.R.M. Pitombo, *Chem. Ber. 92,* 40 (1959).
12. M. Moura Campos e N. Petragnani, *Tetrahedron Lett., 11* (1959).
13. M. Moura Campos e N. Petragnani, *Chem. Ber. 93,* 317 (1960).
14. M. Moura Campos e N. Petragnani, *Tetrahedron 18,* 521 (1962).
15. N. Petragnani e M. Moura Campos, *Organometal. Chem. Rev. 2,* 61 (1967).
16. K.C. Nicolaou e Z. Lysenko, *Chem. Comm. 293* (1977).
17. K.C. Nicolaou e Z. Lysenko, *J. Am. Chem. Soc. 99,* 3185 (1977).
18. K.C. Nicolaou, W.E. Barnette e R.C. Magolda, *J. Am. Chem. Soc. 100,* 2567 (1978).
19. D.L.J. Clive, G. Chittattu, *Chem. Comm. 484* (1977).
20. D.L.J. Clive et al., *Tetrahedron 36,* 1399 (1980).
21. K.C. Nicolaou, *Tetrahedron 37,* 4097 (1981).
22. J.V. Comasseto e N. Petragnani, *Synth. Comm. 13,* 889 (1983).
23. K.C. Nicolaou e Z. Lysenko, *Tetrahedron Lett., 1257* (1977).
24. D.L.J. Clive et al., *Chem. Comm. 725* (1977).

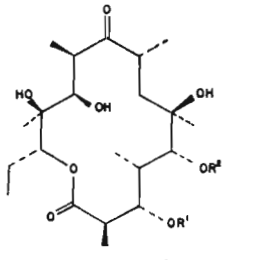
25. J. Bergman e L. Engman, *J. Am. Chem. Soc. 103,* 5196 (1981).
26. H.M.C. Ferraz, J.V. Comasseto e C.A. Brandt, 11º International Congress of Heterocyclic Chemistry, Heidelberg, Alemanha, 1987.
27. H.M.C. Ferraz, *Química Nova 10,* 106 (1987).
28. H.M.C. Ferraz, T.J. Brocksom, A.C. Pinto, M.A. Abla e D.H.T. Zocher, *Tetrahedron Lett. 27,* 811 (1986).
29. J.P. Michael, P.C. Ting e P.A. Bartlet, *J. Org. Chem. 50,* 2416 (1985).
30. C.A. Brandt, J.V. Comasseto, H.M.C. Ferraz, K.K. Gaeta e A.C. Pinto, *Química Nova 10,* 151 (1987).
31. P.M. Baker, E.J.L. Barreiro e B. Gilbert, *Phytochemistry 15,* 785 (1976).
32. A.C. Pinto et al., *Phytochemistry 19,* 2486 (1980).
33. H.M.C. Ferraz, V.F. Ferreira e C.A. Brandt, resultados não publicados.
34. D.N. Jones, D. Mundy e R.D. Whitehouse, *Chem. Comm. 86* (1970).
35. N. Petragnani, H.M.C. Ferraz e G.V. Silva, *Synthesis, 157* (1986).
36. N. Petragnani e H.M.C. Ferraz, *Synthesis, 476* (1978).
37. H.M.C. Ferraz e N. Petragnani, *Can. J. Chem. 63,* 3216 (1985).
38. N. Petragnani, H.M.C. Ferraz e M. Yonashiro, *Synthesis, 27* (1985).
39. H.M.C. Ferraz, J.V. Comasseto, J.A.V. Oliveira e N. Petragnani, *An. Acad. brasil. Ciênc. 57,* 437 (1985).
40. C.M.R. Ribeiro, H.M.C. Ferraz e N. Petragnani, resultados não publicados.

CONTROLE ESTEREOQUÍMICO EM SISTEMAS ACÍCLICOS

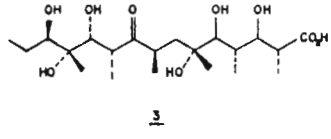
R.A. Pilli

Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química
C.P. 6154 – 13081 Campinas, SP

Nos últimos 30-40 anos a síntese orgânica apresentou progressos significativos que tornaram possível a preparação em laboratório de produtos naturais de alta complexidade como estriquinina, penicilinas, cortisona, prostaglandinas e vitamina B12. No entanto, até o início da década de 70 o controle de configurações absoluta e relativa de centros assimétricos que não se situassem em um sistema cíclico ou policíclico conformacionalmente rígido era um problema que carecia de uma solução satisfatória. A falta de uma abordagem eficiente para tais problemas levou R.B. Woodward, em 1956, a afirmar que a síntese do antibiótico eritromicina A **1** parecia improvável em vista do elevado número de centros assimétricos presentes em um sistema macrolactônico **1**. Vinte e cinco anos se passaram até que a genialidade de R.B. Woodward superasse as dificuldades utilizando-se de um sistema ditiadecalínico rígido para assegurar o controle estereoquímico dos 10 centros assimétricos presentes no eritronolídeo A **2**, a aglicona de eritromicina A **2**.



1 R^1 = cladinose ; R^2 = desosamina
2 $R^1 = R^2 = H$



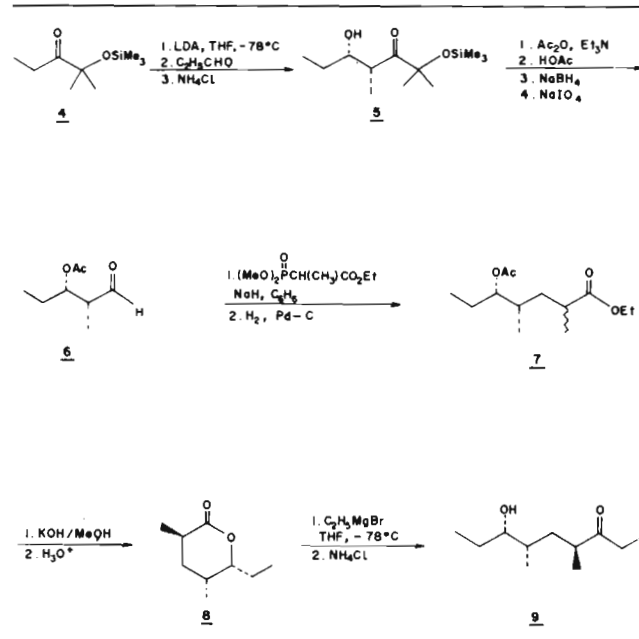
3

O desafio sintético representado por tais sistemas inspirou vários grupos no desenvolvimento de metodologias que permitissem a preparação de derivados do secoácido **3** via intermediários acíclicos **3**, sendo particularmente responsável pelo ressurgimento de reações de condensações aldólicas como método efetivo de controle estereoquímico em sistemas acíclicos **4**.

DIASTEROSSELETIVIDADE SIMPLES. SÍNTESE DO FEROMÔNIO (+/–)-SERRICORNINA.

Os trabalhos pioneiros de Heathcock e colab. demonstraram a utilidade da etilcetona **4** na obtenção de sistemas *syn-alfa*-metil-*beta*-hidroxicarbonílicos **5**, unidade presente em produtos naturais de origem biossintética relacionada à via de propionilCoA.

Em 1970 Burkholder relatou o isolamento de um feromônio sexual produzido pela fêmea da espécie *Lasioderma serricorne (F)*, besouro que ataca folhas de fumo em fase de armazenamento, cuja configuração absoluta foi estabelecida por Mori e colab. como (**4S, 6S, 7S**)-4,6-dimetil-7-hidroxi-3-nonanona (**9**) [7].



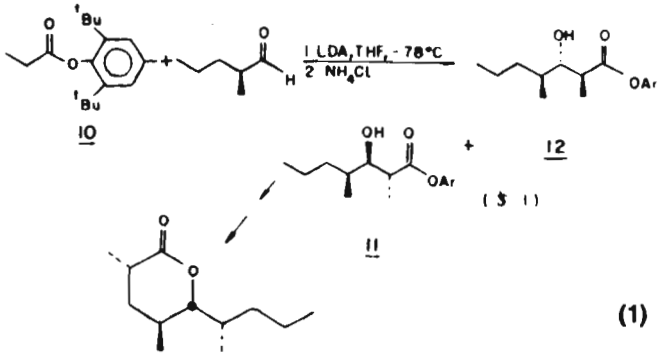
Esquema I – Síntese total e estereosseletiva de (+/–)-serricornina.

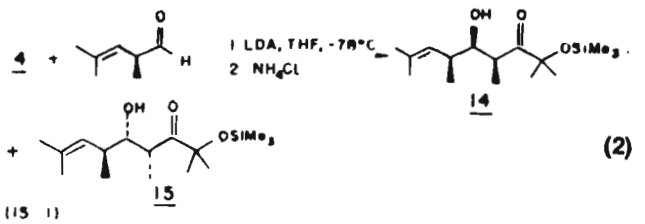
A atividade feromonal da forma recêmica, a ausência de sínteses estereosseletivas eficientes e a possibilidade de controle estereoquímico em C(6)/C(7), através de condensação de propionaldeído com o enolato Z da cetona **4** e de C(4) na etapa de lactonização, levaram-nos a explorar a rota descrita no Esquema I, que forneceu (+/–)-**9** em 13% de rendimento a partir de **4** [9]. No momento, a rota sintética descrita no Esquema I constitui-se no método mais eficiente de síntese estereosseletiva da forma racêmica deste feromônio.

DIASTEROSSELETIVIDADE FACIAL DE α-METILALDEÍDOS

A diasterosseletividade facial durante a adição de nucleófilos a sistemas α-alquil carbonílicos pode ser prevista pelos modelos de Cram-Felkin mas, em geral, o excesso diastereomérico é insatisfatório para utilização em sínteses estereosseletivas. A condensação aldólica entre α-metilvaleraldeído e o propionato **10** forneceu uma mistura dos aldóis **11** e **12** em 60% de rendimento e com uma proporção relativa de 3:1 em favor do aldol Cram (Equação 1).

A estereoquímica relativa em **11** é aquela presente em +/–)-invictolídeo (**13**), feromônio de reconhecimento da formiga "lava-pé" (*Solenopsis invicta*). Embora a separação dos diasteroisômeros tenha sido alcançada por cromatografia preparativa é necessário ainda aumentar o excesso diastereomérico de **11** para uma síntese prática e eficiente de (+/–)-**13**. Resultados anteriores obtidos na síntese da unidade C(1)-C(7) do secoácido correspondente ao eritronolídeo A [11] demonstraram que α-metilaldeídos com insaturação na posição β, γ apresentam diasterosseletividade facial superior, a ponto de tornarem-se sinteticamente úteis em sínteses estereosseletivas de produtos naturais (Equação 2).



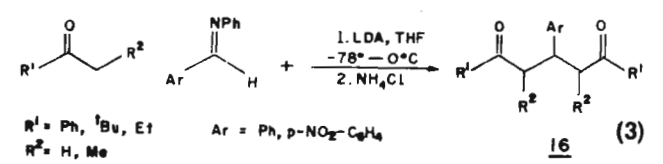


Recentemente, Susuki demonstrou a elevada diasterosseletividade facial de aldeídos β-trimetilsilil-β, γ-insaturados em reações com reagentes de crômio [12].

DIASTEROSSELETIVIDADE SIMPLES EM ADIÇÕES DE SILILENOLÉTERES A IMINAS ATIVADAS

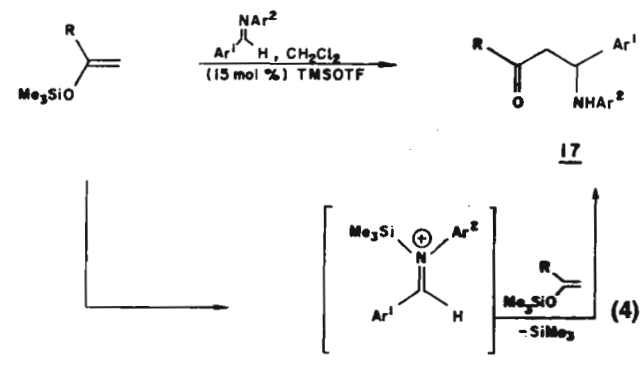
A síntese de bases de Mannich a partir de aminas primárias é, em geral, método insatisfatório, em virtude da falta de regiosseletividade, condições drásticas de reação e de baixos rendimentos obtidos.

A adição de enolatos de lítio de ésteres a bases de Schiff havia sido descrito como método de preparação de β-lactamas [13]; no entanto, enolatos de lítio de cetonas forneceram 1,5-dicetonas simétricas **16**, em rendimentos de 60-70% (Equação 3).



A utilização de condições mais suaves de adição levou-nos a explorar a adição de sililenoléteres a iminas ativadas por ácidos de Lewis; $TiCl_4$, $SnCl_4$, $BF_3.OEt_2$ e TMSOTf (trifluorometanosulfonato de trimetilsilila) foram empregados e os melhores rendimentos (50-98%) de β-aminocetonas **17** foram alcançados com a utilização de 15 mol% de TMSOTf (Equação 4) [14]. Evidências em favor da participação de um intermediário N-trimetilsililimínio foram obtidas através da desproteção observada para o próton azometínico da benzilidenoanilina quando esta foi tratada com TMSOTf (δ 1,0 ppm, em $(CD_3)_2SO$) e do aumento de 50 cm-1 no estiramento C=N).

A utilização de sililenoléteres com faces diasterogênicas permite isolar misturas de diasteroisômeros **18** e **19**, cuja proporção mostrou-se dependente da temperatura de reação (Equação 5, Tabela 1).



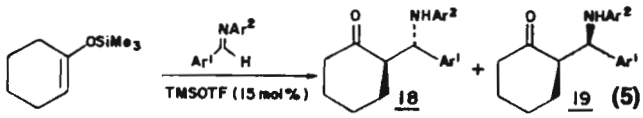


Tabela 1 – Proporção de diasteroisômeros **18** e **19** (Equação 5).

Ar1	Ar2	T(C)	18:19
Ph	Ph	0	60:40
Ph	Ph	–78	25:75
p–NO2-C6H4	Ph	0	82:18
p-NO2-C6H4	Ph	–78	20:80
Ph	p-C1-C6H4	0	80:20
Ph	p–C1-C6H4	–78	25:75

A inversão na proporção de diasteroisômeros observada a -78C é consistente com a participação de um estado de transição aberto (Esquema 2), responsável pela predominância de *syn*-β-aminocetona **19**. Evidência adicional foi obtida quando sililenoléter **Z** foi empregado (Equação 6, Tabela 2), obtendo-se isômeros majoritários de mesma configuração relativa observada para o sililenoéter E (Equação 5, Tabela 1).

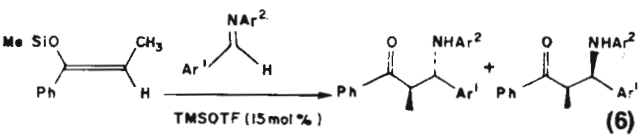
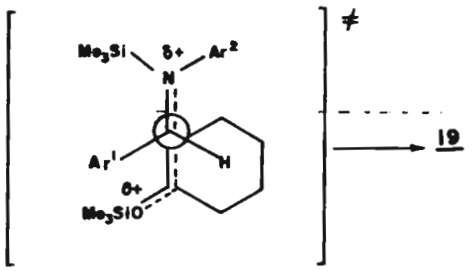


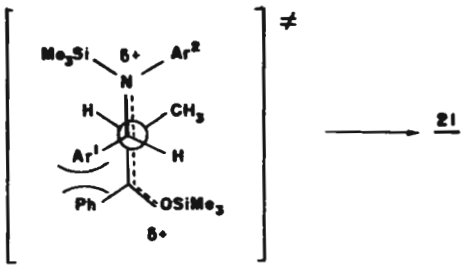
Tabela 2 – Proporção de diasteroisômeros **20** e **21** (Equação 6).

Ar1	Ar2	T(C)	20:21
Ph	Ph	0	60:40
Ph	Ph	–78	40:60
p-NO2-C6H4	Ph	0	60:40
p-NO2-C6H4	Ph	–78	30:70
Ph	p-NO2-C6H4	0	60:40
Ph	p-NO2-C6H4	–78	40:60



Esquema 2

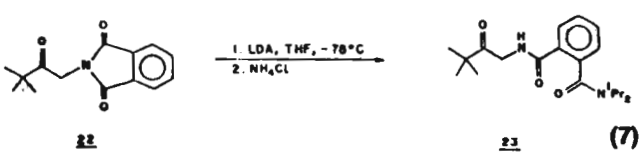
Consistentemente, a menor reatividade demonstrada pelo sililenoléter Z pode ser entendida a partir da interação adicional $Ar_1 \leftrightarrow Ph$ presente no estado de transição que conduz ao isômero **1**, majoritário a -78°C (Esquema 3).



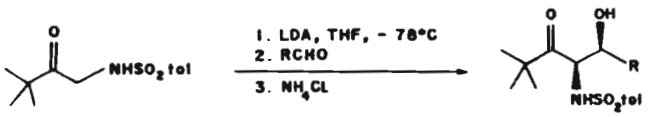
Esquema 3

SÍNTESE ESTEREOSSELETIVA DE α-AMINO-β-HIDROXICETONAS

O enolato de lítio de alfa-ftalimidopinacolona (**22**), gerado a -78°C por tratamento com LDA, mostrou-se susceptível ao ataque nucleofílico da base, fornecendo a amida **23** (Equação 7).



A N-p-toluenossulfonil-α-aminopinacolona **21** mostrou-se estável frente a LDA e forneceu estereosseletivamente o aldol *syn*-**25** em bom rendimento (Equação 8).



Atribuição da configuração relativa de **25** não pôde ser feita sem ambigüidades através de ressonância magnética nuclear. A cristalinidade conferida a **25** pelo grupo p-toluenossulfonamido permitiu a determinação da estereoquímica relativa através de cristalografia de raio-X [15].

AGRADECIMENTOS

Aos profs. A.J. Kascheres e C.H. Heathcock por terem despertado meu interesse pela arte da química orgânica. A Maria Marcia Murta, Dennis Russowski e Maria Ines H. Agostini pelo interesse e dedicação sempre presentes. A Fapesp, CNPq, Finep e International Foundation for Science pelos auxílios concedidos.

BIBLIOGRAFIA

1. R.B. Woodward em "Perspectives in Organic Chemistry", A. Todd. Ed., Interscience, New York, 1956.
2. R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc. 103*, 3210 (1981).
3. a) C.H. Heathcock, J.P. Hagen, S.D. Young, R. Pilli, D.L. Bai, H.P. Marki, K. Kees e U. Badertscher, *Chemica Scripta 25*, 39 (1985). b) S. Masamune, M. Hirama, S. Mori, S.A. Ali e D.S. Garvey, *J. Am. Chem. Soc. 103*, 1568 (1981).
4. Para uma revisão veja: a) C.H. Heathcock em "Asymmetric Synthesis", vol. 3, J.D. Morrison, Ed., Academic Press, New York, 1983. b) S. Masamune, W. Choy, J.S. Petersen e L.R. Sita, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 24*, 1 (1985).
5. C.T. Buse e C.H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc. 99*, 8109 (1977).
6. W.E. Burkholder em "Control of Insect Behavior by Natural Products", D.Wood, R. Silverstein e M. Nakajima, Eds., Academic Press, New York, 1970.
7. K. Mori, H. Nomi, T. Chuman, M. Kohno, K. Kato e M. Noguchi, *Tetrahedron 38*, 3705 (1982).
8. A cetona **4** foi preparada em nosso laboratório em 70% de rendimento a partir de acetocianidrina.
9. R.A. Pilli e M.M. Murta, I Simpósio Brasileiro de Biorgânica, Florianópolis, SC (1986).
10. Para outras sínteses de (+/−)-**9** veja: a) R.W. Hoffmann, W. Helting e W. Lodner, *Tetr. Lett. 3479* (1982). b) R. Baker e J.A. Devlin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun. 147* (1983). c) P.A. Bartlett, D.P. Richardson e J. Myerson, *Tetrahedron 40*, 2317 (1984).
11. C.H. Heathcock, S.D. Young, R. Pilli e U. Badertscher, *J. Org. Chem. 50*, 2095 (1985).
12. K. Susuki, K. Tomooka, E. Kitayama, T. Matsumoto e G. Tsuchihasshi, *J. Am. Chem. Soc. 108*, 5221 (1986).
13. C. Gluchowski, L. Cooper, D.E. Bergbreiter e M. Newcomb, *J. Org. Chem. 45*, 3413 (1980).
14. R.A. Pilli e D. Russowski, *J. Chem. Soc., Chem. Commun., 000* (1987).
15. I. Mascarenhas, I. Vencato, R.A. Pilli e M.I.H. Agostini, submetido à publicação.

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA REATIVIDADE QUÍMICA DE DI E TRITERPENOS

A.C. Pinto, N.M. Ribeiro e R. de A. Epifanio

Instituto de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro
Ilha do Fundão, Centro de Tecnologia, Bloco A – 21910 – Rio de Janeiro

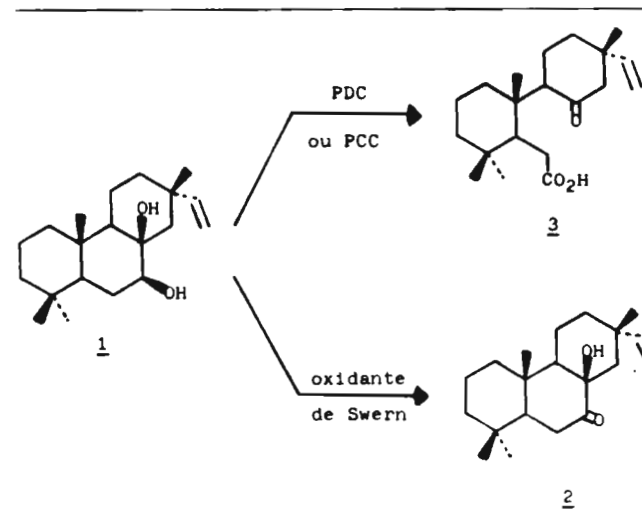
Na passagem dos dez anos de trabalho ininterrupto sobre o "Levantamento Fitoquímico de Velosiáceas Brasileiras" selecionamos para apresentar neste Encontro de Síntese Orgânica, na forma de um breve histórico, sem obedecer a qualquer cronologia, parte de nossos resultados obtidos durate os trabalhos de elucidação estrutural de di e triterpenos.

Durante os trabalhos de isolamento e identificação estrutural dos constituintes químicos de *Vellozia compacta* Martius ex Schultes, isolamos dentro de uma série de novos diterpenos com esqueleto isopimarano, os diterpenos estruturalmente relacionados: compactol (**1**) [1] e compactona (**2**) [2]. De imediato, como meio eficaz de prova estrutural, idealizou-se a interconversão de **1** em **2**, através de uma simples reação de oxidação. Pouco tempo antes Corey e Suggs haviam publicado a preparação de um novo oxidante, o PCC [3], considerado pelos autores como brando para a oxidação de diversos substratos orgânicos. Entretanto, quando nos utilizamos deste reagente para a oxidação do compactol (**1**) não obtivemos compactona (**2**). Sem proceder a qualquer análise do produto de reação e, como naquela época Corey e Schmidt haviam publicado a preparação e utilização de PDC [4], um oxidante ainda mais suave que PCC, procedemos a reação de compactol com este oxidante. O comportamento cromatográfico e os dados espectrais do produto de reação foram idênticos aos do produto obtido anteriormente, quando da oxidação de **1** com PCC. Análise e interpretação destes dados levaram à estrutura do cetoácido **3**, resultado da clivagem da ligação glicol. Mais como um detalhe de observação do que propriamente para alertar aos químicos que tiram conclusões a partir do comportamento cromatográfico de substâncias orgânicas, o cetoácido **3** apresenta Rf maior do que o compactol (em CCP utilizando como eluente hexano: AcOEt-4:1). Este comportamento se deve a formação de uma ponte de hidrogênio intramolecular entre a hidroxila ácida e a função cetona.

A interconversão de compactol (**1**) em compactona (**2**) finalmente teve êxito com o uso do reagente de Swern [5] (DMSO/cloreto de oxalila) (Esquema 1).

A clivagem oxidativa de compactol (**1**), a princípio desprovida de qualquer interesse prático, nos despertou a curiosidade de investigar a clivagem de glicóis com reagentes de cromo mais enérgicos. Assim, procedemos a oxidação de compactol (**1**) com o reagente de Jones (CrO_3/H_2SO_4) [6], em acetona, obtendo o mesmo cetoácido **3**, agora, em rendimento quantitativo. Isto ensejou um estudo sistemático da clivagem de glicóis com o reagente de Jones [7].

Conforme o quadro 1 e a Tabela 1 fielmente apresentam, a investigação desta reação se ampliou para a clivagem de α-hidroxicetonas. Resultados muito interessantes e significativos foram obtidos quando o substrato apresenta um grupo álcool neopentílico (diterpenos **7**, **8** e **10**). Como pode ser observado, esta reação, rápida e de fácil execução, em todos



Esquema 1

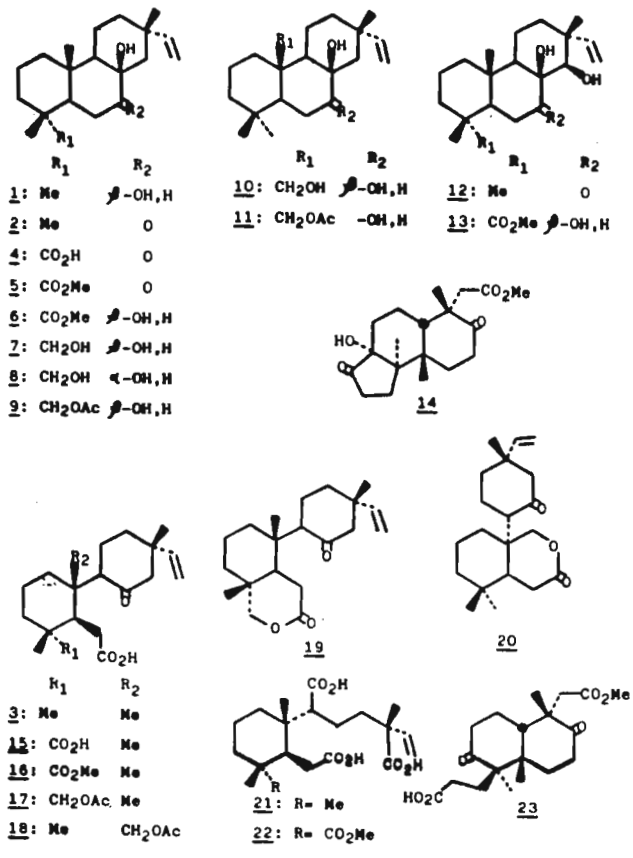
os casos investigados fornece os produtos de clivagem em excelentes rendimentos o que a torna promissora na substituição de reagentes mais caros e de difícil manipulação, geralmente utilizados com esta finalidade.

A reação inversa, ou seja, a redução de compactona (**2**) a compactol (**1**), dependendo do hidreto metálico utilizado, leva a formação de álcoois diferentes. Quando se reduziu compactona **2** com boroidreto de sódio, em metanol, obteve-se uma mistura de compactol e seu epímero em C-7 **24**, na proporção de 2:1. Entretanto se se utiliza aluminoidreto de lítio, em éter etílico, à temperatura de 0°C, obtém-se o álcool epimérico em C-7 do compactol (**24**) como produto majoritário da reação. Resultados idênticos a este foram obtidos quando se reduziu substratos estruturalmente semelhantes à compactona (**4** e **5**) com $LiAlH_4$ (Esquema 2) [7, 8].

Uma possível explicação para estes resultados reside no tamanho do ânion. Assim, o boroidreto de sódio, por ser um ânion volumoso em metanol, ataca preferencialmente, a carbonila pela face menos impedida. Já o aluminoidreto de lítio reage prontamente com a hidroxila em C-8 formando um alcóxido de alumínio. Como este alcóxido é β-orientado, o ataque do hidreto se faz pela face superior da carbonila (Esquema 3).

Além da investigação da clivagem oxidativa de diterpenóides com o reagente de Jones, outro oxidante foi também estudado fornecendo, tal como no 1º caso, resultados de grande interesse sintético, desta vez na oxidação de posições alílicas e benzílicas.

Estes estudos tiveram início quando da comprovação estrutural do triterpeno olean-9 (**11**,) 12-dien-3-ona (**29**), iso-



Quadro 1

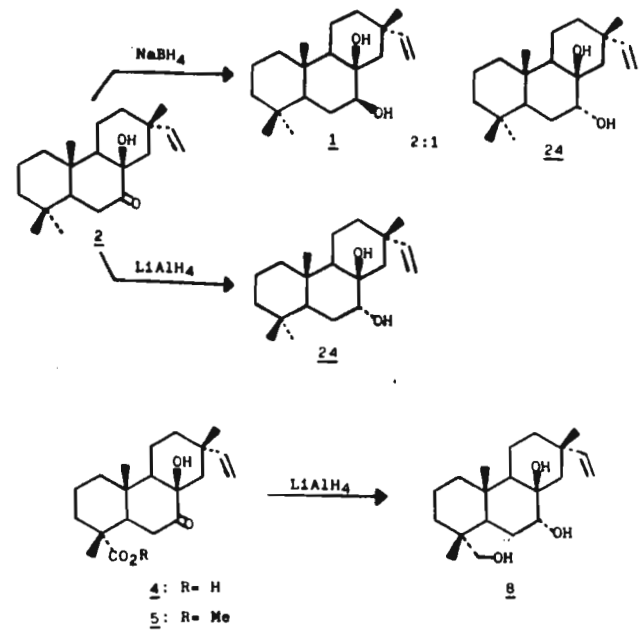
Tabela 1 - Clivagem oxidativa de diterpenos com reagente de Jones.

Substrato	Produto	Rend.	Substrato	Produto	Rend.
1	**3**	97%	**9**	**17**	95%
2	**3**	90%	**10**	**20**	95%
4	**15**	100%	**11**	**18**	97%
5	**16**	100%	**12**	**21**	78%
6	**16**	100%	**13**	**22**	75%
7	**19**	95%	**14**	**23**	99%
8	**19**	95%			

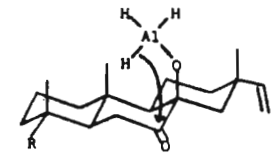
lado de *Vellozia compacta* Martius ex Scultes [9]. A obtenção de **29** foi idealizada a partir de β-amirina (**25**), um triterpeno largamente encontrado na natureza e de estereoquímica sobejamente conhecida. Na estratégia de síntese traçada, definimos como etapa crítica a reação de oxidação alílica na posição 11 (Esquema 4).

Revendo os métodos de oxidação descritos na literatura para este fim, encontramos a utilização esporádica de cromato de *t*-butila com os mais variados rendimentos. Diante destes registros decidimos investigar a reação de β-amirina (**25**) frente ao cromato de *t*-butila em CCl_4, após a proteção de sua hidroxila em C-3 sob a forma de acetato. Para nossa surpresa o rendimento na obtenção do produto oxidado em C-11 **27** não poderia ser melhor, além de se tratar de uma reação extremamente limpa. Diante desses resultados, partimos imediatamente para o uso de cromato de *t*-butila em oxidações alílicas e benzílicas de substratos naturais (Quadro 2 e Tabela 2) [10].

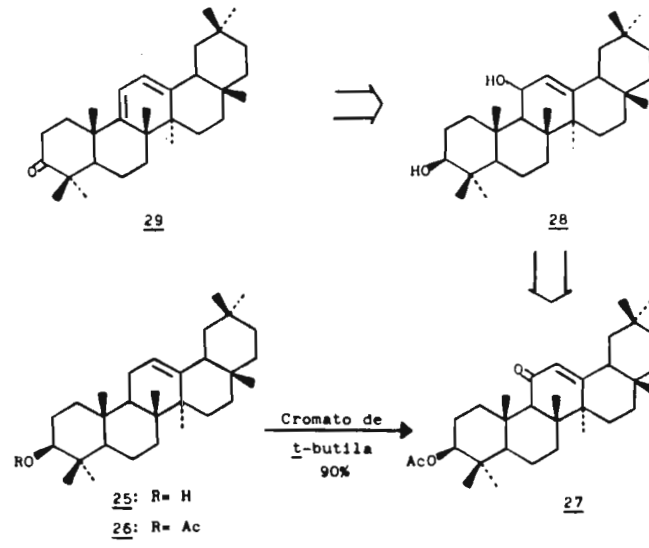
Apesar desse oxidante já ter sido usado no passado



Esquema 2



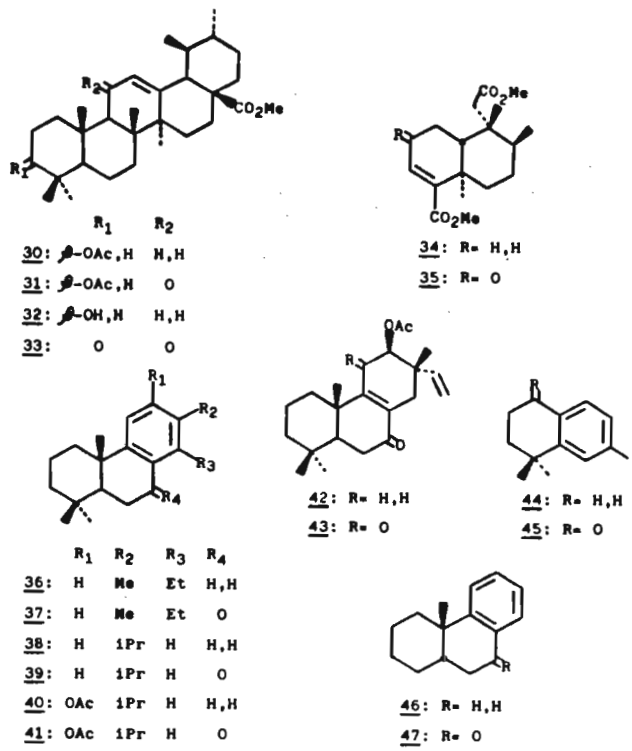
Esquema 3



Esquema 4

[11], sua ressurreição pode ser hoje de grande valia para os químicos de Produtos naturais, principalmente para aqueles que trabalham com estruturas rígidas e de alto peso molecular.

Outra reação exaustivamente estudada, de interesse sintético para a obtenção de éteres cíclicos, surgiu do projeto



Quadro 2

Tabela 2 – Oxidação de terpenóides com cromato de *t*-butila.

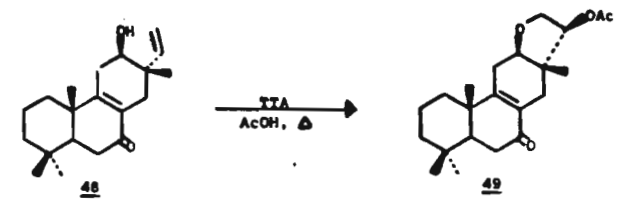
Substrato	Produto	Rendimento
30	**31**	83%
32	**33**	65%
34	**35**	80%
36	**37**	82%
38	**39**	50%
40	**41**	53%
42	**43**	96%
44	**45**	95%
46	**47**	70%

de interconversão de diterpenos isopimarânicos em substâncias com equeleto giberelano, potenciamente reguladoras do crescimento vegetal. Havíamos encontrado na literatura que cetonas cíclicas reagem com trinitrato de tálio fornecendo produtos com contração de anel [12]. Como almejávamos contrair o anel B do diterpeno **48** para cinco membros, mas só dispunhamos de triacetato de tálio (IQ/USP), achamos conveniente investigar a reação com este reagente. Assim, quando se reagiu **48** com TTA, em ácido acético, sob refluxo, obteve-se como único produto de reação o derivado tetraidrofurânico **49**, em excelente rendimento (Esquema 5) [13].

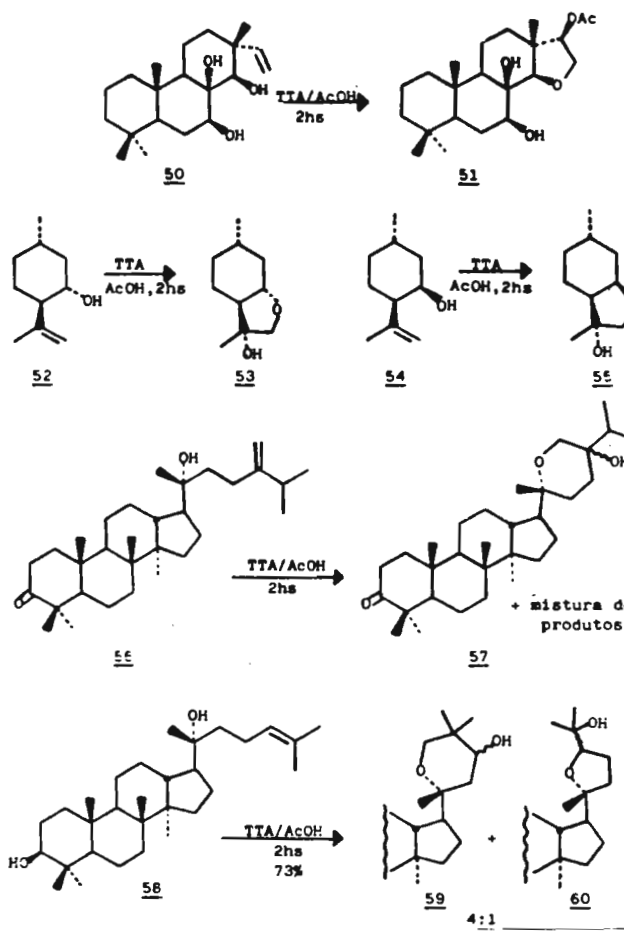
Este resultado ensejou o início de um estudo sistemático, conjuntamente com a Profª Helena M. C. Ferraz (IQ/USP), sobre a utilização de sais de tálio III em substratos naturais (Esquema 6) [13, 14].

Ainda durante os trabalhos de elucidação estrutural de diterpenos isopimarânicos, foram investigados uma série de rearranjos que levaram a formação de novos esqueletos. Alguns destes rearranjos apresentam certo paralelismo com os descritos na literatura para outros sistemas.

O estudo da contração do anel B com expansão do anel C de isopimaranos teve início com a redução do tosilato de compactol **61** com aluminoidreto de lítio em THF, sob refluxo. Este tratamento levou à formação do álcool rearranjado **62**. A obtenção de um único produto nos levou a propor que a reação era estereoespecífica. Uma possível explicação para o rearranjo relaciona-se a interações de natureza espacial bastante acentuadas no tosilato de compactol **61**.



Esquema 5



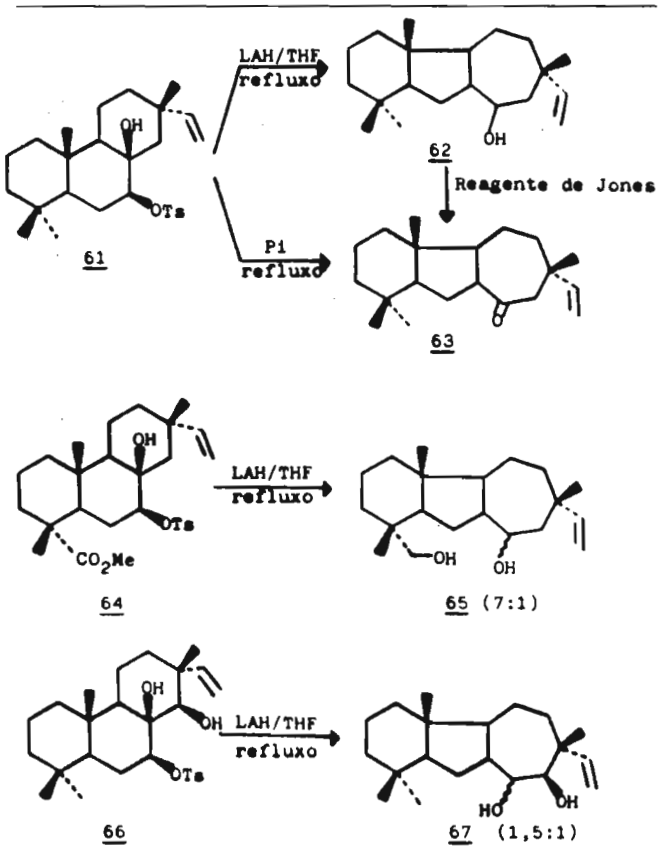
Esquema 6

Devido a dificuldade que tosilatos equatoriais têm em sofrerem reações de substituição nucleofílica de segunda ordem (nesse caso particular agravado pela rigidez do sistema tricíclico), e ao "apinhamento" espacial na face α da molécula, não é difícil racionalizar o impedimento à aproximação do nucleófilo. Por outro lado, as duas interações sindiaxiais entre a hidroxila e as metilas C-17 e C-20 conduzem a uma forte tensão interna na molécula. Assim, pode-se postular a formação de um possível intermediário alcóxido, em que os elétrons livres do oxigênio têm efetiva participação na migra-

ção da ligação C(8)–C(9) provocando a expulsão do grupo tosila, levando a um alívio das tensões previamente mencionadas. Há que se ressaltar que a ligação carbono-grupo de saída é antiparalela à ligação C(8)–C(9), condição obrigatória para a migração de ligações σ. Duas hipóteses mecanísticas podem ser aventadas: a primeira estabelece a formação de uma cetona intermediária que seria reduzida logo após a sua formação. Uma segunda pressupõe a redução concomitante com a migração.

Afim de se contribuir para o conhecimento do mecanismo do rearranjo e com o intuito de se comprovar a formação de uma espécie cetona intermediária, realizamos o aquecimento sob refluxo do tosilato de compactol em piridina. O produto obtido apresentou-se idêntico em todos os aspectos à cetona rearranjada **63**, obtida pela oxidação do álcool **62** com o reagente de Jones.

Com o intuito de generalizar esta reação para outros substratos isopimarânicos e, assim, estudar este rearranjo em maiores detalhes procedeu-se a redução dos tosilatos **64** e **66** com o mesmo agente redutor [15]. Tratamento de **64** com hidreto de alumínio e lítio levou a formação dos epímeros **65** numa proporção de 7:1. No entanto não se observou qualquer estereosseletividade na redução do tosilato **66**, nas mesmas condições, provavelmente pela presença da hidroxila em C-14 (proporção de apímeros **67** de 1,5:1) (Esquema 7). Uma possível explicação para a ausência de estereosseletividade, pode estar associada à reação espontânea da hidroxila em C-14 com o $LiAlH_4$, formando o derivado alcóxido de alumínio correspondente. Este, por sua vez, poderia estar competindo com o $LiAlH_4$ livre no meio para a redução da cetona intermediária formada. Esse tipo de rearranjo tem precedentes na literatura tendo sido descrito por Buchi e cols. em condições similares durante a redução do mono-tosilato de maalidio [16].

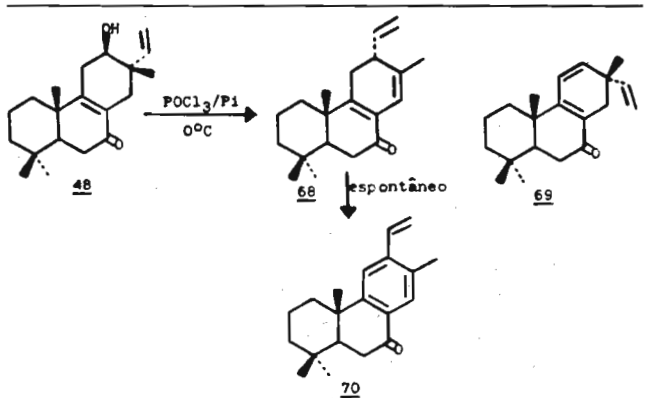


Esquema 7

A facilidade com que o anel B dos derivados isopimarânicos 7β, 8-diidroxilados contrai-se ao mesmo tempo que ocorre expansão do anel C, gerando um novo esqueleto carbônico ainda não descrito na literatura, juntamente com a freqüência com que se tem isolado estes diterpenos com este padrão de oxidação em Velosiáceas, permite a suposição, *a priori*, que tal esqueleto possa ser encontrado, no futuro, em plantas dessa família.

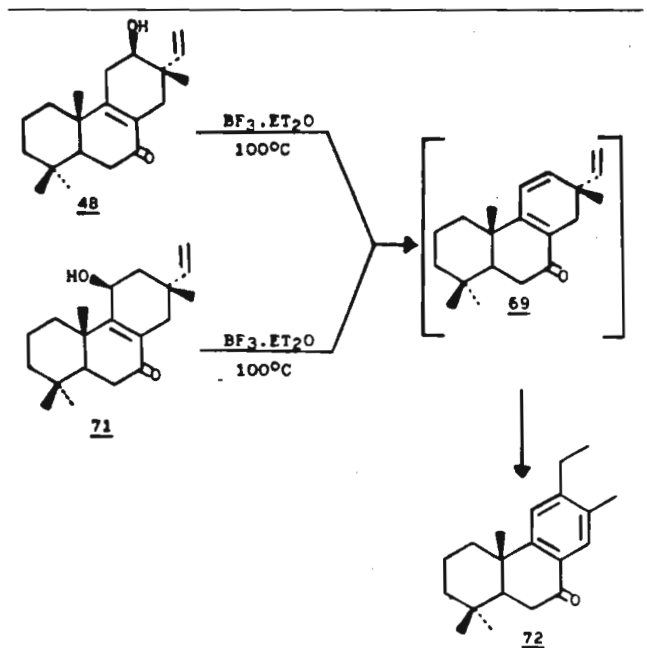
Outra série de rearranjos, envolvendo a migração do grupo vinila em C-13, teve origem quando estávamos empenhados em comprovar a posição e a orientação da hidroxila no isopimarano **48** [1].

Tudo começou com o tratamento de **48** com oxicloreto de fósforo, em piridina a 0°C. Além do produto de desidratação esperado **69**, obteve-se nesta reação uma outra substância, cuja análise dos dados espectrais mostrou tratar-se do produto de migração 1,2 do grupo vinila de C-13 para C-12. Este produto **68**, em seguida, se oxida espontaneamente ao ar para o derivado aromático correspondente **70** (Esquema 8) [7].

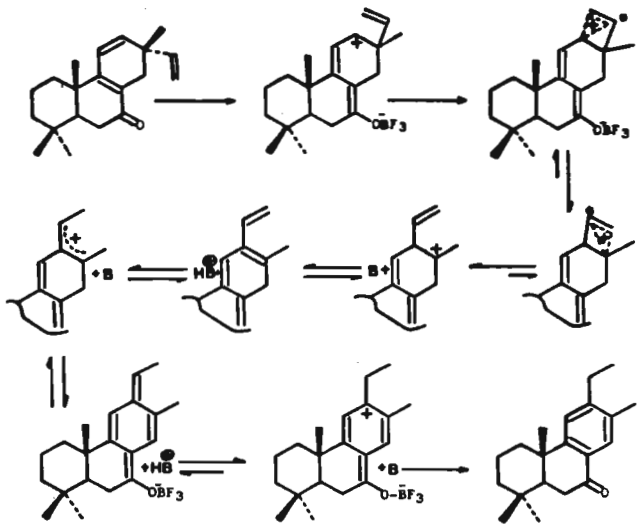


Esquema 8

Uma migração semelhante a esta foi obtida quando se reagiu os diterpenos **48** e **71** com $BF_3.Et_2O$, em ampola selada, a 100°C. Dessa vez, entretanto, o produto formado apresentou o grupo etila, ao invés da vinila, ligado em C-12



Esquema 9

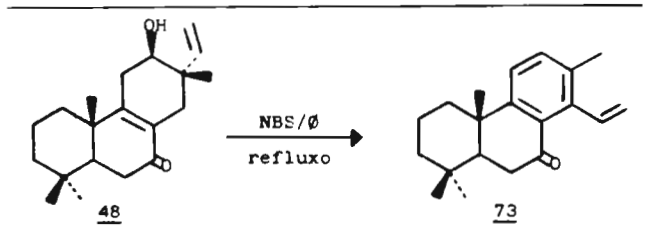


Esquema 10

72. Quando o tempo de reação foi reduzido de quatro para duas horas, observou-se a formação do dieno **69.** Este dieno, quando submetido às mesmas condições de reação anteriores, fornece **72** em rendimento quantitativo. Isto nos levou a propor que **69** é um intermediário na formação do diterpeno rearranjado **72** (Esquema 9) [18].

No Esquema 10 pode ser observada a nossa proposta mecanística para a formação deste novo esqueleto, denominado por nós de Velozano, e até o momento não encontrado em qualquer fonte natural [18].

Um outro rearranjo envolvendo a migração do grupo vinila, desta vez, de C-13 para C-14 foi obtido quando se reagiu **48** com N-bromosuccinimida, em benzeno sob refluxo, formando o cleistantano **73** [17]. Este resultado foi extremamente relevante sob o ponto de vista da biogênese de diterpenos, visto que cleistantanos co-ocorrem, tanto em Velosiáceas como em Euforbiáceas, com isopimaranos e apresentam, pelos espectros de CD e ORD, a mesma estereoquímica absoluta. Assim, a interconversão de **48** em **73** reforça mais uma vez a proposição de que os isopimaranos são precursores biogenéticos dos cleistantanos (Esquema 11) [17, 19, 20].



Esquema 11

A ampla distribuição do isopimarano **48** na família Velloziaceae, aliado a ocorrência de diterpenos com esqueleto cleistantano na mesma família e a obtenção *in vitro*, até certo ponto em condições de reação moderadas, da migração do grupo vinila de C-13 para C-12 permite pressupor que este esqueleto (Velozano) possa, no futuro, também ser encontrado em Velloziaceae.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos que participaram para obtenção dos resultados apresentados neste trabalho. Alguns destes resultados foram retirados das teses de Rosaly S. da Silva, Maria R. Figueiredo, Wilson Camargo e Marco A. Abla. Agradecemos ao Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, em cujos laboratórios se realizou a quase totalidade deste trabalho, à Dra. Nanuza L. Menezes do Instituto de Botânica da USP pela classificação botânica das plantas estudadas e às agências de fomento CNPq, FINEP, CAPES e CEPEG-UFRJ pelo financiamento.

BIBLIOGRAFIA

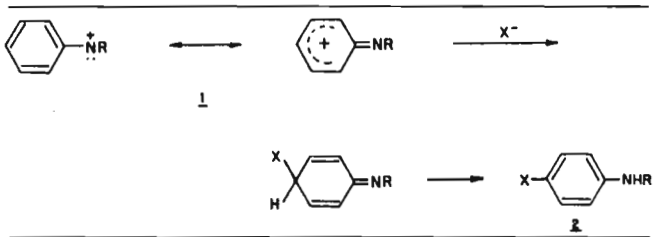
1. Pinto, A.C. e Borges, C., *Phytochemistry, 22,* 2011 (1983).
2. Pinto, A.C., Silva, A.J.R., Mayer, L.M.U. e Braz Fº, R., *Phytochemistry, 18,* 2036 (1979).
3. Corey, E.J. e Suggs, J.W., *Tetrahedron Letters,* 2647 (1975).
4. Corey, E.J. e Schmidt, G., *Tetrahedron Letters,* 399 (1979).
5. Swern, D., Mancuso, A.J. e Huang, Shui-Lung, *J. Org. Chem., 43,* 2480 (1978).
6. Bowden, K., Heilbron, I.M., Jones, E.R.H. e Weedon, B.C.L., *J. Chem. Soc., 39* (1946).
7. Epifanio, R.A., Tese de Mestrado – UFRJ (1987).
8. Figueiredo, M.R., Tese de Mestrado – UFRJ (1985).
9. Barnes, R.A., Pereira, A.L., Scofield, T.C.V., Braz Fº, R. e Pinto, A.C., *Chem. Pharm. Bull., 32,* 3674 (1984).
10. Pinto, A.C., Pereira, A.L., Kelecom, A., Porreca, M.L., Ribeiro, N.M. e Barnes, R.A., *Chem. Pharm. Bull.,* submetido a publicação (1987).
11. Dauben, W.G., Lorber, M. e Fullerton, D.S., *J. Org. Chem., 34,* 3587 (1969).
12. Ferraz, H.M.C., *Química Nova, 10,* 000 (1987).
13. Abla, M.A., Tese de Mestrado – UFRJ (1985).
14. Ferraz, H.M.C., Brockson, T.J., Pinto, A.C., Abla, M.A. e Zocher, D.H.T., *Tetrahedron Letters, 27,* 811 (1986).
15. Pinto, A.C., Resultados não publicados.
16. Bates, R.B., Buchi, G., Matsuura, T. e Shaffer, R.R., *J. Am. Chem. Soc., 82,* 2327 (1960).
17. Pinto, A.C., Patitucci, M.L., da Silva, R.S., Queiroz, P.P.S. e Kelecom, A., *Tetrahedron, 39,* 3351 (1983).
18. Pinto, A.C., Abla, M.A., Ribeiro, N., Pereira, A.L., Kover, W.B. e Palermo, A.A., *J. Chem. Research,* submetido a publicação (1987).
19. Delmond, B. Taran, M. e Valade, J., *Tetrahedron Letters,* 4791 (1978).
20. Pinto, A.C., Patitucci, M.L., Zocher, D.H.T. e Kelecom, A., *Phytochemistry, 24,* 2345 (1985).

FUNCIONALIZAÇÃO REMOTA INTRAMOLECULAR DE ÍONS ARILNITRÊNIOS GERADOS A PARTIR DE ARILAZIDAS

J. Augusto R. Rodrigues

Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Química
18.081 Campinas – SP

A química dos íons nitrênios teve um desenvolvimento lento até o início da década de 70, quando Gassman e seu grupo realizando um trabalho monumental, chamaram a atenção para a química desta espécie divalente positivamente carregada $R^1R^2N^+$ [1]. Esta obra estimulou o aparecimento de muitos trabalhos e desde então várias revisões têm surgido [2]. Os íons arilnitrênios têm sido gerados principalmente pelo tratamento de arilhidroxilaminas [3] ou azidas [2, 4] com ácidos fortes ou pela solvólise de N-cloroanilinas [5]. Os intermediários deslocalizados (**1**) têm sido interceptados *intermolecularmente* no átomo de carbono, por nucleófilos como metanol [1], água [3], íons haletos [4], benzeno e tolueno [6], para dar **2**. Existem algumas publicações onde os intermediários foram interceptados *intramolecularmente* no átomo de



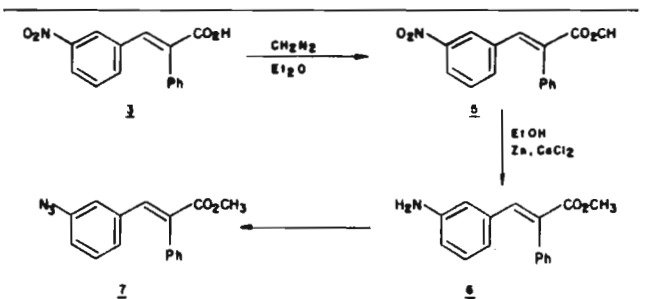
carbono pela redução de 1-(nitrobenzil)tetrahidroisoquinolinas com zinco e ácido trifluorometanossulfônico [7], ou pela heterólise catalisada por ácido com acilhidroxialaminas [8], nos quais ambos podem envolver uma dissociação parcial a íon arilnitrênio. Nesta resenha estão descritos os primeiros exemplos do que poderá vir a ser um novo método, extremamente útil e geral, de efetuar ciclizações intramoleculares no carbono aromático através da decomposição de azidas arílicas catalisada por ácidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O trabalho foi iniciado pelo estudo da decomposição do *trans*-m-azidocinamato de metila (**7**). Este composto foi obtido através de uma condensação de Perkins entre m-nitrobenzaldeído e ácido fenilacético em piridina e anidrido acético, que forneceu o ácido *trans*-α-fenil-m-nitrocinâmico (**3**) e o *cis*-α-fenil-m-nitrocinâmico (**4**) com rendimentos de 40% e

20% respectivamente. O ácido **3** foi esterificado com diazometano formando **5** com 92% de rendimento. A redução do grupo nitro foi realizada com zinco e cloreto de cálcio sob refluxo de etanol (2 horas) formando a amina **6** com 82% de rendimento. Este método tem a vantagem de trabalhar em meio que não permite a isomerização *cis-trans*. A azida **7** foi obtida através da diazotação de **6** com nitrito de sódio e ácido clorídrico a 0°C, seguido da adição de azoteto de sódio nesta mesma temperatura. Para a solubilização da amina é necessário adicionar ácido acético. Como as azidas não são estáveis em meio ácido, a reação deve ser executada rapidamente, evitando ultrapassar 1,5h de reação. A *trans*-m-azidocinamato (**7**) foi isolada com 83% de rendimento (p.f. 76°C (hexano)).

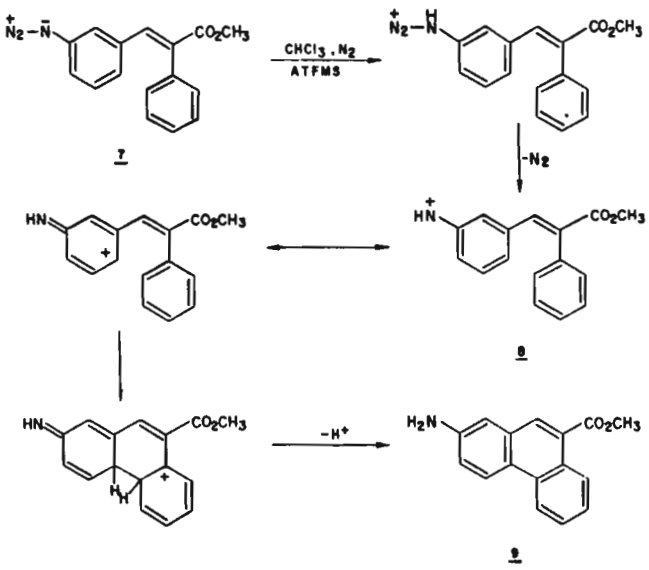
O ácido utilizado na decomposição deve ser forte, uma vez que a azida tem um baixo pKa. Além disso o seu contra-íon deve possuir baixa nucleofilicidade para evitar competição na interceptação do íon-nitrênio intermediário. Um ácido que possui estas características é o ácido trifluorometanossulfônico (ATFMS, ácido tríflico), sendo que em alguns casos pode ser usado o ácido trifluoroacético. Por sua vez o ácido



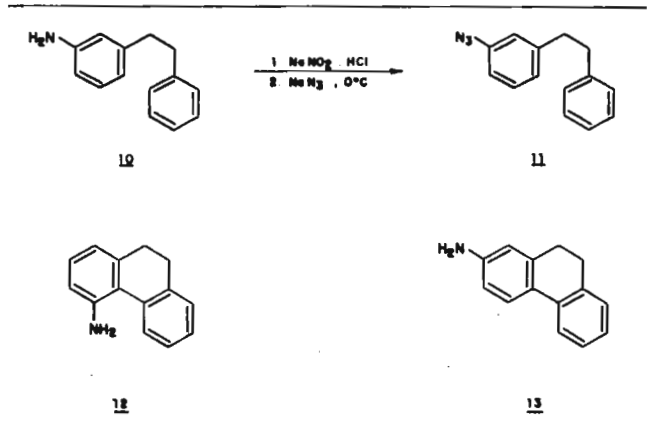
tríflico é muito ácido (pKa ≃ −12) e pode destruir o produto formado, e portanto nesses caso o isolamento dos produtos deve ser imediato.

O trans-m-azidocinamato (**7**) dissolvido em clorofórmio a 0°C foi tratado com 2 equivalentes de ATFMS, e lentamente a temperatura foi elevada até a ambiente. Após 24h foi isolado um sólido (p.f. 175°C) identificado como 2-aminofenantreno-9-carboxilato de metila (**9**) com 82% de rendimento. O íon arilnitrênio (**8**) foi proposto como intermediário reativo que conduz à formação de uma ligação C–C. Esta ciclização intramolecular via íon arilnitrênio no átomo de carbono constitui um novo método de formação de ligação C–C, com apenas alguma semelhança com a conhecida ciclização de Pschorr com sais de arildiazônio (vide mais detalhes a seguir) [9].

Partindo-se do 3-aminodibenzil (**10**) [11] foi obtido a 3-

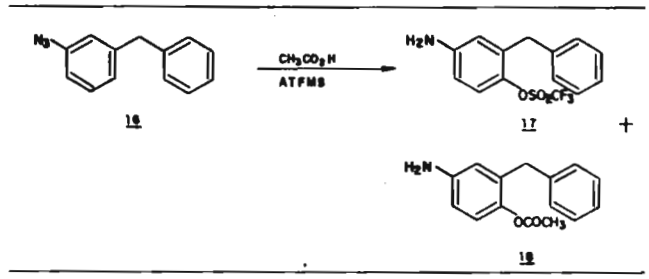


azidobibenzil (**11**) com 75% de rendimento, que foi dissolvido em ácido trifluoroacético (ATF) a 0°C e adicionado ATFMS. Através de cromatografia de coluna e de placa preparativa foi isolado 2-amino-9,10-dihidrofenantreno (**21**) (72%) e 4-amino-9, 10-dihidrofenantreno (**13**) (15%). As estruturas de **12** (p.f. 50-51°C) e **13** (p.f. 53-54°C) foram determinadas pela comparação dos dados físicos com amostras autênticas [11]. A obtenção de **12** e **13** a partir de **11** confirma o resultado anterior, da generalidade de utilizar íons nitrênios em ciclizações intra-moleculares como uma alternativa sintética para formar ligação C–C [12].



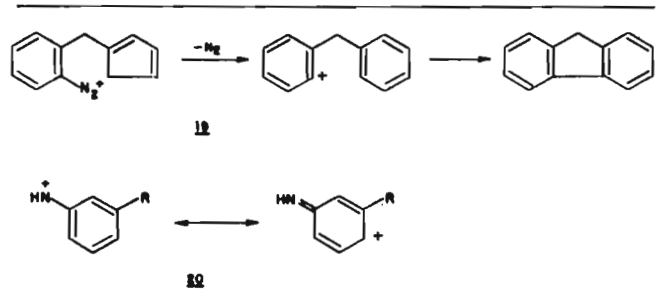
O sucesso alcançado na ciclização, conduzindo à formação de anéis de 6 membros, encorajou o estudo visando obter anéis de 5 membros. A reação de Friedel-Crafts entre cloreto de m-nitrobenzila e benzeno na presença de cloreto de alumínio formou m-nitrodifenilmetano (**14**) com 78% de rendimento [13]. A redução com zinco em pó e cloreto de cálcio em etanol formou a m-benzilanilina (**15**) com 83% de rendimento. A reação de **15** com nitrito de sódio em ácido clorídrico, seguida de tratamento com azoteto de sódio a 0°C formou o m-azido-difenilmetano (**16**) (pe.e. 95-97°C; 0,1 mmHg) com 85% de rendimento. A azida **16** foi decomposta em clorofórmio com ATFS e após 5 dias foi isolado 3-benzil-4-trifluorometanossulfonilanila (**17**) (p.f. 43°C) com 39% de rendimento. Utilizando-se ácido acético como solvente e ATFMS obteve-se após 5 dias **17** (23%) e o acetato **18** (10%)

[4]. A formação destes compostos pode ser explicada pela dificuldade de ocorrer uma ciclização, o que aumenta a vida do íon nitrênio intermediário permitindo a passagem do estado singleto inicial para o tripleto, abstraindo hidrogênio do meio

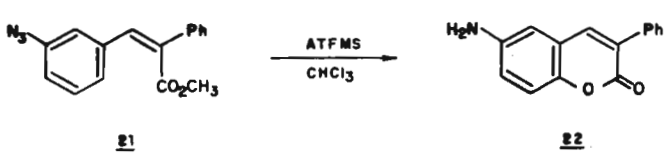


racional (processo semelhante ao descrito por Gassman e Fox [15] para N-cloraminas).

A ciclização intramolecular de íons arilnitrênios no átomo de carbono se assemelha superficialmente, conforme já foi comentado, à conhecida ciclização de Pschorr de sais aril-diazônio [9]. Entretanto, as reações são bem diferentes do ponto de vista mecanístico. A reação de Pschorr envolve um ataque intramolecular por um radical-σ ou cátion-σ (**19**), dependendo das condições da reação, sobre um núcleo aromático adjacente, enquanto que com íons arilnitrênio (**20**) é um carbocátion-π que é envolvido. Deste modo as geometrias dos dois estados de transição devem ser muito diferentes. Com os íons arilnitrênios poderia-se visualizar uma aproximação quase paralela entre os núcleos aromáticos, resultando que a formação de anel de cinco membros seja difícil quando comparada com processos intermoleculares que competem na reação. Por outro lado, anéis de cinco membros são formado com relativa facilidade na ciclização de Pschorr [9]. Anéis de sete membros não foram preparados por este método, mas são isolados com bons rendimentos começando com íons arilnitrênios [16].

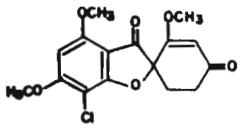


Em adição à formação C–C, a formação intramolecular de ligação C–O também foi conseguida. A esterificação do ácido *cis*-α-fenil-m-nirocinâmico (**4**) com diazometano formou o *cis*-α-fenil-m-nitrocinamato de metila (94%). A redução deste com $Zn/CaCl_2$ forneceu *cis*-α-fenil-m-amino-cinamato de metila (76%), que foi transformado no *cis*-α-fenil-m-azido-cinamato de metila (**21**) (óleo amarelo, 78%). A decomposição de **21** em solução de clorofórmio com 1 equivalente de

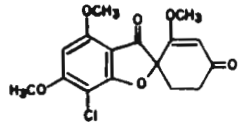


ATFMS forneceu 6-amino-3-fenil-2H-1-benzopirano-2-ona (**22**) (p.f. 158°C, 65%) [12]. A estrutura de **22**, foi confirmada pela comparação com uma amostra autêntica, preparada independentemente a partir de 5-nitrosalicilaldeído com fenilacetato de sódio e anidrido acético para formar 6-nitro-3-fenil-2H-1-benzopirano [17]. A redução com zinco em pó e cloreto de cálcio forneceu um sólido com p.f. idêntico ao da aminobenzocumarina (**22**).

Uma vez demonstrado que a formação de ligações C–O era possível através da interceptação de íons arilnitrênios no átomo de carbono, foi tentado aplicar esta estratégia na síntese de produtos naturais. A substância escolhida foi a griseofulvina (**23**) e a desidrogriseofulvina (**24**). O núcleo desta

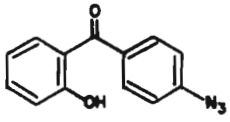


23

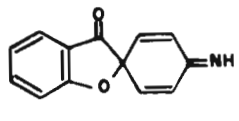


24

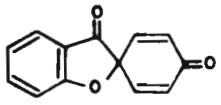
substância poderia ser obtido a partir da decomposição da azida **25**, que formaria a espiroimina **26**, que através da hidrólise durante o isolamento formaria **27**. Observa-se que esta seqüência se inicia com a azida tendo uma relação de



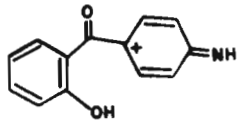
25



26



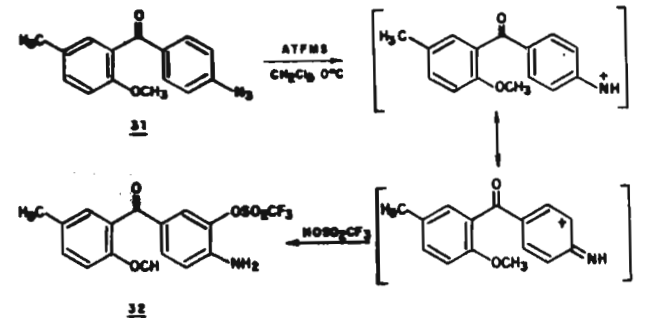
27



28

substituição *para*, diferentemente das substâncias discutidas anteriormente, onde a relação era *meta*. A interceptação do íon arilnitrênio **28** neste caso levaria a um produto espiro.

A reação de Friedel-Crafts entre cloreto de p-nitrobenzoíla e p-metilanisol, na presença de cloreto de ferro III, formou 5-hidroxi-2-metil-4-nitrobenzofenona (**29**) (40%), 5-metil-2-metoxi-4'-nitrobenzofenona (**30**) (36%) e 2-metil-5-metoxi-4-nitrobenzofenona (2%). A redução de **29** com H_2/Pd forneceu a amina (**98%**), que foi transformada na azida **25** com 65% de

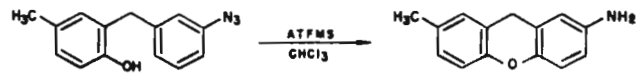


31

32

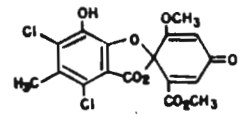
rendimento. Da mesma forma foi obtida a azida **31**. O tratamento da azida **25** com ATFMS em CH_2C1_2 a 0°C formou um resíduo escuro do qual não foi possível identificar nenhum produto. A azida **31** foi decomposta nas mesmas condições e forneceu **32** com 14% de rendimento. O insucesso na obtenção do produto desejado parece indicar que o intermediário com uma carga positiva no carbono alfa à carbonila (**28**) é inviável, além da ponte de hidrogênio entre a carbonila e o hidrogênio da hidroxila, que deve estabilizar esta estrutura em prejuízo da **28**.

Portanto, se a carbonila de **31** for eliminada, a ciclização deve ocorrer. Através de uma seqüência de reações não muito diferentes das anteriores foi sintetizado m-azidodifenilmetano (**33**). Este foi tratado em solução de clorofórmio com ATFMS a 0°C formando a xantenamina **34** com 36% de rendimento [14].



33 **34**

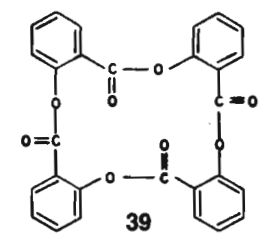
Uma estrutura interessante e pouco estudada que poderia ser obtida através da ciclização intramolecular de íons nitrênios é a do geodoxin (**35**), que foi isolado do líquen *Aspergillus terreus* [18]. O núcleo básico do geodoxin poderia ser



35

obtido a partir do azido-éter **36** ou do azido-éster **37**. Foi dada preferência à síntese deste último por ser mais fácil. A esterificação do ácido salicílico com p-nitrofenol na presença de PCl_5 forneceu o salicilato de 4'-nitrofenila (**38**) com 70% de rendimento. A redução do grupo nitro formou a amina correspondente que foi transformada no salicilato de 4'-azidofenila (**37**) com rendimento global de 78%. Este composto mostrou-se estável em solução de CH_2Cl_2 contendo ATFMS. Entretanto, quando dissolvido em ATF a 0°C e adicionando gotas

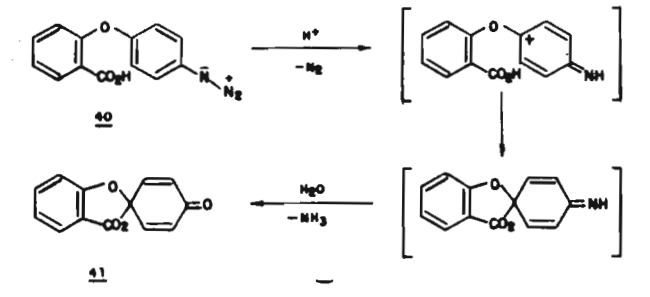
36 **37**



39

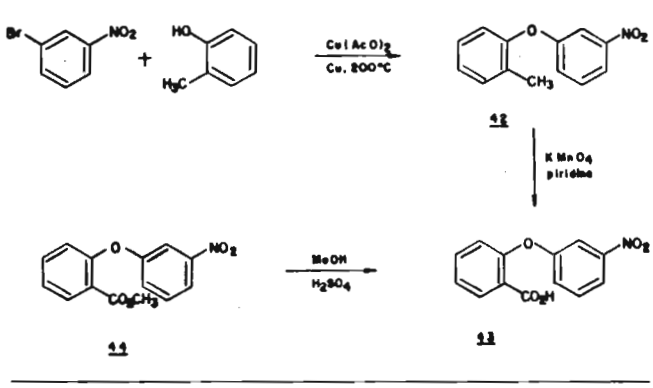
de ATFMS, sua decomposição foi rápida (15 minutos). Da mistura reacional foi isolado o tetra (oxicarbonil-1,2-fenileno) (**39**) (5%, p.f. 300-302°C, lit. [19] 298-300°C). A estrutura deste éster-coroa é bastante interessante, mas tentativas de melhorar o rendimento foram infrutíferas.

Uma vez que a decomposição do azido-éster **37** não formou o produto desejado, procurou-se explorar a outra alternativa. Através de um rearranjo de Smiles o salicilato de 4'-nitrofenila (**38**) foi transformado no éter 4'-nitro-2-carboxidifenílico [20]. O ácido foi esterificado com metanol e então reduzido com $Zn/CaCl_2$ formando a amina correspondente. Esta foi transformada no azido-éter pelo procedimento descrito anteriormente, via sal de diazônio seguido de tratamento com azoteto de sódio. Finalmente o éster metílico foi saponificado com NaOH 0,5N a 60°C para formar o azido-éter **40**, com um rendimento global de 20% a partir de **38** [21]. A decomposição de **40** em solução de ATF a 0°C levou à formação da espiro lactona **41** com 80% de rendimento (p.f. 162°C; λUV_{max} 95% EtOH 300nm (ϵ 10), 237 (ϵ 46). Os dados físicos são coincidentes com os da literatura. A interceptação em ipso do íon arilnitrênio deve conduzir à imina intermediária, que sofre hidrólise durante o processo de isolamento [23].



Foram efetuadas várias tentativas de interceptar a imina intermediária com anidrido trifluoroacético sem que o intento tivesse sido alcançado. A importância dessa interceptação não seria apenas de interesse mecanístico, mas esperava-se que com a trifluoroacetamida pudesse ser realizado um rearranjo para transformá-la numa depsidona [23].

As depsidonas são os compostos mais abundantes encontrados nos líquens [24]. A síntese destas substâncias é sempre importante, e a exploração do potencial sintético dos íons arilnitrênios seria relevante para mostrar a generalidade do método. A condensação de Ullman entre m-bromonitrobenzeno e O-cresol a 200°C, na presença de cobre e acetato de cobre, formou o éter-2-metil-3'-nitrodifenílico (**42**) com 90% de rendimento. Este foi oxidado na presença de $KMnO_4$-piridina para formar o ácido **43** com 20% de rendimento [25]. A seguir aplicou-se a seqüência utilizada nos exemplos anteriores para a obtenção da azida: redução do grupo nitro e diazotação da amina resultante na presença de azoteto de sódio formando a azida. Esta foi saponificada com NaOH.0,5N resultando o azido-ácido **45**, com 48% de rendimento a partir de **43**. A azida **45** foi decomposta em ATF a 60°C fornecendo a depsidona desejada (**46**) com 30% de rendimento.



CONCLUSÃO

A interceptação intramolecular de íons arilnitrênios no átomo de carbono por oxigênio é uma boa alternativa sintética para a formação de lactonas ou éteres, enquanto que a interceptação por carbono sp^2 conduz à formação de anéis 6 membros. No momento estão em andamento projetos de síntese de substâncias naturais, na área de líquens e alcalóides isoquinolínicos, explorando os princípios sintéticos apresentados nesta resenha.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece o inestimável apoio financeiro dado pela FINEP, CNPq e FAPESP.

REFERÊNCIAS

1. P.G. Gassman, *Acc. Chem. Res., 3,* 26 (1970).
2. R.A. Abramovitch em "Organic Reactive Intermediates", McManus, S., Ed., Academic Press, New York, 1973. W. Lowowski, em "Reactive Intermediates", M. Jones Jr., r.A. Moss., Eds., Wiley-Interscience, New York, 1981, Vol. 2, Cap. 2, p. 327; R.A. Abramovitch e R. Jeyaraman em "Azides and Nitrenes", E.F. V. Scriven Ed., Academic Press, 1984, Cap. 6, p. 297.
3. E. Bamberger, Ber. *Dtsch. Chem. Ges. 27,* 1347, 1548 (1984); *Justus Liebigs Ann. Chem., 424,* 297 (1921); *441,* 297 (1921); H.E. Heller, E.D. Hughes e C.K. Ingold, *Nature (London), 168,* 909 (1951); A.I. Krylov e B.V. Stolyarov, *J. Org. Chem. USSR, 17,* 710 (1981).
4. P.A.S. Smith e B.B. Brown. *J. Am. Chem. Soc., 73,* 2438 (1951).
5. P.G. Gassman e G.A. Campbell, *J. Am. Chem. Soc., 94,* 3891 (1972).
6. T. Okamoto, K. Shudo e T. Ohta, *J. Am. Chem. Soc., 97,* 7184 (1975); K. Shudo, T. Ohta e T. Okamoto, *Ibid, 103,* 645 (1981).
7. T. Ohata, R. Mashida, K. Takeda, Y. Endo, K. Shudo e T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc., 102,* 6384 (1980).
8. T. Okamoto e K. Shudo, *Tetrahedron Lett.,* 4533 (1973).
9. R.A. Abramovitch em "Advances in Free-Radical Chemistry", ed. G.H. Willians, Logos Press, London, 1967, p. 87.
10. F. Bergmann e D. Shapiro, *J. Org. Chem., 12,* 57 (1947).
11. J.W. Krueger e E. Mosettig, *J. Org. Chem., 3,* 340 (1938).
12. R.A. Abramovitch, M. Cooper, S. Iyer, R. Jeyaraman e J. Augusto R. Rodrigues, *J. Org. Chem., 47,* 4819 (1982).
13. H. Budzikiewicz, J. Rullkoetter e H.M. Schiebel, *Org. Mass. Spectrom., 6,* 251 (1972).
14. J. Augusto R. Rodrigues, resultados não publicados.
15. P.G. Gassman e B.L. Fox, *J. Am. Chem. Soc., 89,* 338 (1967).
16. R.A. Abramovitch, R. Jeyaraman e K. Yannakopoulou, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.,* 1107 (1985).
17. N.R. Krishnaswamy, T.R. Seshadri e B.R. Sharma, *Indian J. Chem., 2,* 182 (1964).
18. C.H. Hassall e T.C. McMorris, *J. Chem. Soc.,* 2831 (1959).
19. W. Backer, W.D. Allis e T.S. Zealley, *J. Chem. Soc.,* 201 (1954).
20. B.T. Tozer e S. Smiles, *J. Chem. Soc.,* 1897 (1938).
21. T. Trombeta, "Ciclizações Intramoleculares Através da Decomposição Ácida de Azidas Aromáticas", tese de Mestrado, Unicamp, 1986.
22. C.H. Hassall e J.R. Lewis, *J. Chem. Soc.,* 2312 (1961).
23. R.A. Abramovitch, A. Hawi, J. Augusto R. Rodrigues e T.R. Trombeta, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.,* 283 (1986).
24. J.A. Elix, A.A. Whitton e M.V. Sargent, em "Progress on the Chemistry of Organic Natural Products", *45,* 103 (1984).

AMINOHIDROXIQUINONAS POLICÍCLICAS: CONTRIBUIÇÕES À SÍNTESE, ESTUDOS ESTRUTURAIS, REATIVIDADE E COMPORTAMENTO EM REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO.

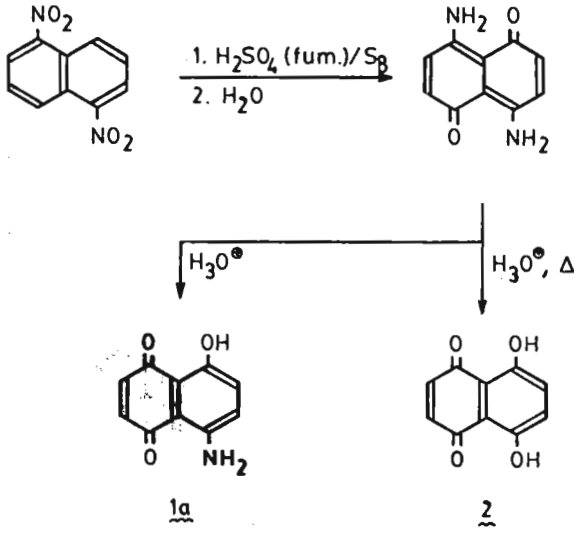
V. Stefani

Instituto de Química - Universidade Federal do Rio Grande do Sul
90.000 Porto Alegre – RS

As quinonas são compostos bastante difundidos na natureza [1] e que apresentam grande utilidade industrial [2, 3], farmacológica [4, 5] e sintética [2], devido a suas múltiplas possibilidades de uso como corantes, fármacos e síntons para a obtenção de estruturas mais complexas.

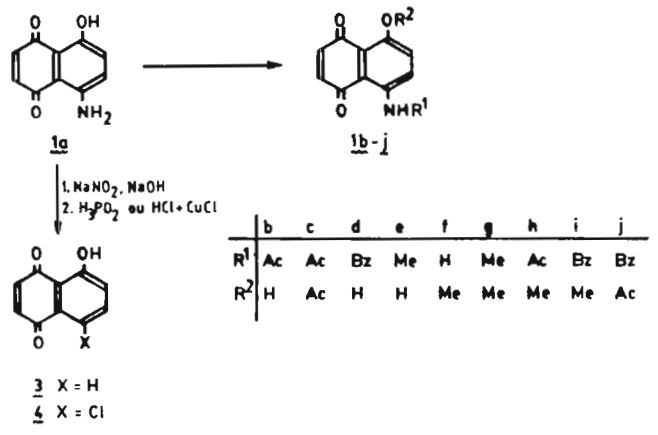
Aminohidroxiquinonas, por outro lado, receberam uma atenção relativamente menor devido, fundamentalmente, à dificuldade de síntese e à facilidade de hidrólise do grupo amina [2]. Constituem-se, no entanto, em compostos interessantes devido à sua versatilidade sintética e à assimetria molecular que as converte em matérias-primas úteis para construção dos sistemas tetracíclicos das antraciclinonas [6, 7].

Em nosso trabalho nos dedicamos à obtenção, estudo da reatividade e das possibilidades sintéticas de aminohidroxinafto e antraquinonas. Neste campo, descrevemos a síntese da 5-amino-8-hidroxi-1,4-naftoquinona **1a** [4, 6], pela modificação adequada das condições empregadas na síntese da naftazarina (5,8-dihidroxi, 1,4-naftoquinona) **2**, a partir do 1,5-dinitronaftaleno [8].



A quinona **1a**, que guarda grande relação estrutural com a naftazarina **2**, poderia ser utilizada como síntons versátil para a construção do sistema tetracíclico das antraciclinonas via duas sucessivas reações de Diels-Alder, através de uma estratégia já empregada por Kelly [9] e Fariña [10]. Neste caso a presença do grupo $-NH_2$ não somente facilitaria cicloadições regiosseletivas mas também serviria como precursor de outros grupos ou, via deaminação, para a síntese de deoxiantraciclinonas [7].

A conversão de **1a** em seus derivados **N**– e/ou **O**– substituídos foi igualmente efetuada [4, 6], já que estes últimos poderiam apresentar interesse em reações de cicloadição regiosseletiva, como veremos mais adiante.



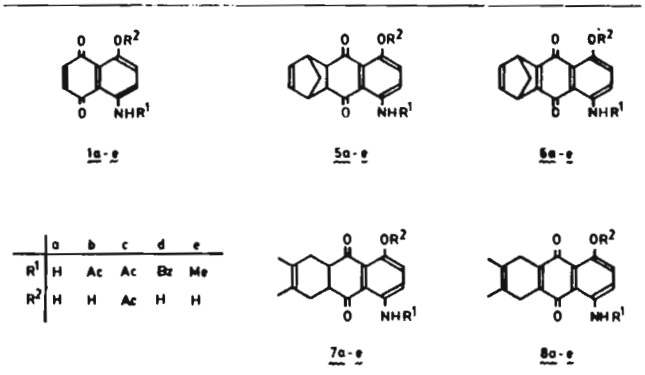
	b	c	d	e	f	g	h	i	j
R^1	Ac	Ac	Bz	Me	H	Me	Ac	Bz	Bz
R^2	H	Ac	H	H	Me	Me	Me	Me	Ac

O acesso aos derivados **3** e **4** foi conseguido por diazotação de **1a** [4, 6]. A obtenção da juglona **3** por este novo caminho sintético e de clorojuglona **4** permitiu testar a possibilidade de obter-se análogos das antraciclinonas.

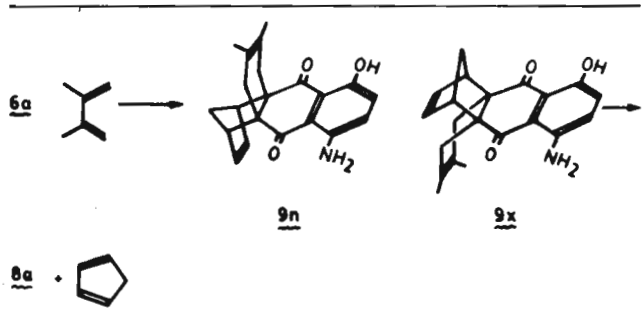
1a se comporta como excelente dienófilo em reações de Diels-Alder [4, 7, 11]. A reação entre a quinona **1a** e seus derivados **1b-e** com dienos simétricos (ciclopentadieno e 2,3-dimetilbutadieno) conduz aos respectivos adutos **5a-e** e **7a-e**, com bons rendimentos.

Os adutos **5a** e **7a**, por oxidação em condições alcalinas em presença de ar, convertem-se nas quinonas **6a** e **8a**, respectivamente [7, 11]. A quinona **6a** sofre um novo tipo de reação de transcicloadição [7] com o 2,3-dimetilbutadieno, que envolve uma cicloadição para dar os adutos angulares **endo 9n** e **exo 9x**, seguida de uma ciclorreversão para dar **8a** e ciclopentadieno. O mesmo resultado é obtido empregando as quinonas **6b-c** → **8b-c**.

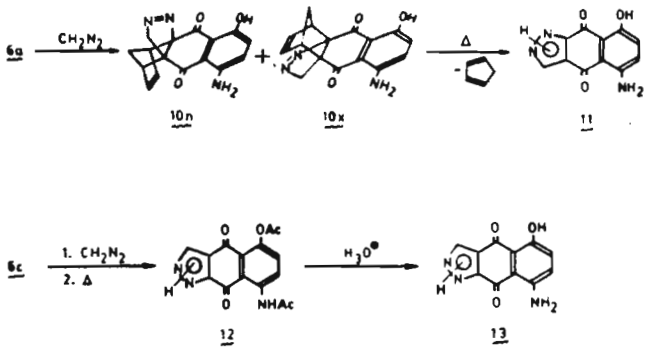
A quinona **6a** sofre uma reação semelhante de transcicloadição com diazometano produzindo uma mistura de pira-



zolinas diastereoméricas **10n** e **10x**, as quais originam um único benzo[f]indazol **11** por decomposição térmica, o qual mostra a regioespecificidade da cicloadição 1,3-dipolar [7].

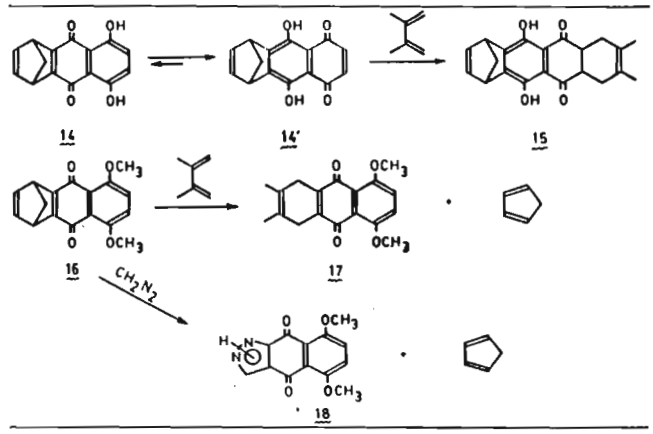


Por outro lado, quando se parte do derivado **N,O**-diacetilado **6c**, obtém-se igualmente um único benzo[f]indazol **13**, porém, de regioquímica contrária.

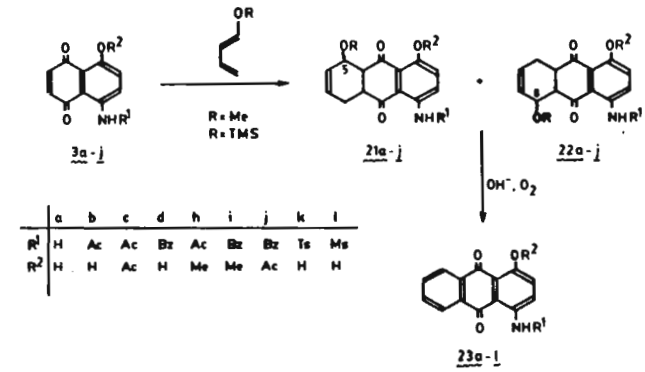


A aplicação desta nova reação de transcicloadição a derivados da naftazarina do tipo **14** conduz aos mesmos resultados obtidos com a quinona **6a**, desde que se parta de naftazarinas convenientemente protegidas **16**, de modo a evitar que a reação se produza da forma tautomericamente menos estável **14'**, o que conduziria à naftacenodiona **15**.

Esta nova reação de transcicloadição com derivados naftoquinônicos do tipo **6** e **16** possui, evidentemente, um grande interesse sintético. Ela oferece a possibilidade de efetuar-se reações de cicloadição seguidas da regeneração da unidade quinônica por ciclorreversão sob condições suaves, representando, também, uma alternativa conveniente ao uso de halo ou sulfinilquinonas, as quais eliminam HX ou PhSOH, com facilidade, regenerando o sistema quinônico durante a reação de Diels-Alder [7].

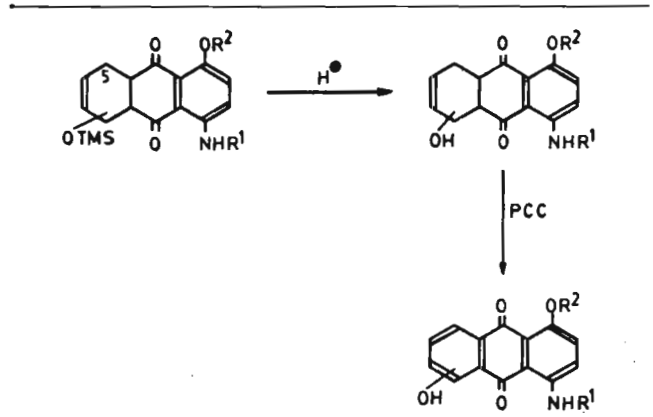


O comportamento das aminohidroxiquinonas **3a-j** frente a butadienos 1-substituídos apresenta, também, interesse sintético [11]. São reações geralmente rápidas, com bons rendimentos em adutos e altamente regiosseletivas, podendo-se obter majoritariamente o regioisômero de tipo **21** ou **22**, variando-se adequadamente os substituintes R^1 e R^2.



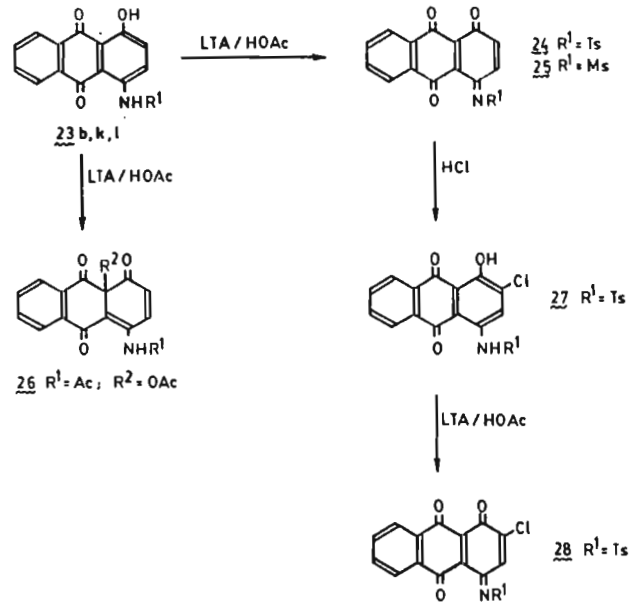
Quando R^2 = H obtém-se majoritária ou exclusivamente o regioisômero de tipo **21**, enquanto que quando $R^2 \neq$ H obtém-se fundamentalmente o isômero de regioquímica contrária **22**.

Os adutos de tipo **21** ou **22**, por oxidação alcalina em presença de ar, podem ser transformados nas antraquinonas **23**, com perda do substituinte proveniente do dieno [11]. Partindo dos adutos resultantes da cicloadição com o 1-trimetilsililoxibutadieno, no entanto, pode-se evitar este inconveniente através do seguinte esquema sintético:



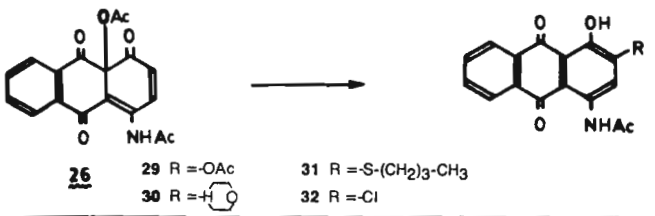
As antraquinonas **23d-j** podem, também, ser obtidas a partir da quinona **23a**, comercialmente acessível, por reações de acilação e metilação usualmente empregadas [12]. De igual forma pode-se preparar os derivados **N**-tosilado **23k** e **N**-mesilado **23l** a partir de **23a** e cloretos de tosila e mesila, respectivamente [11].

Por oxidação das antraquinonas **23k** e **23l** com LTA/HOAc obtêm-se as diquinonmonoiminas **24** e **25** [11], enquanto que a oxidação da quinona **23b**, em condições semelhantes, conduz à antracenotriona **26** [11, 13].



A diquinonmonoimina **24** é muito reativa e adiciona HCl para dar a antraquinona **27** que, por oxidação, origina a cloroantradiquinonmonoimina **28** [11].

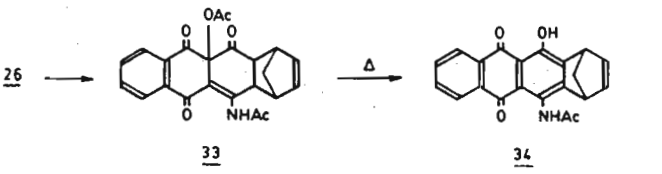
O aquecimento da antracenotriona **26**, em ácido acético glacial, origina a antraquinona **29**, provavelmente por transposição intramolecular do grupo –OAc à posição 3 [13].

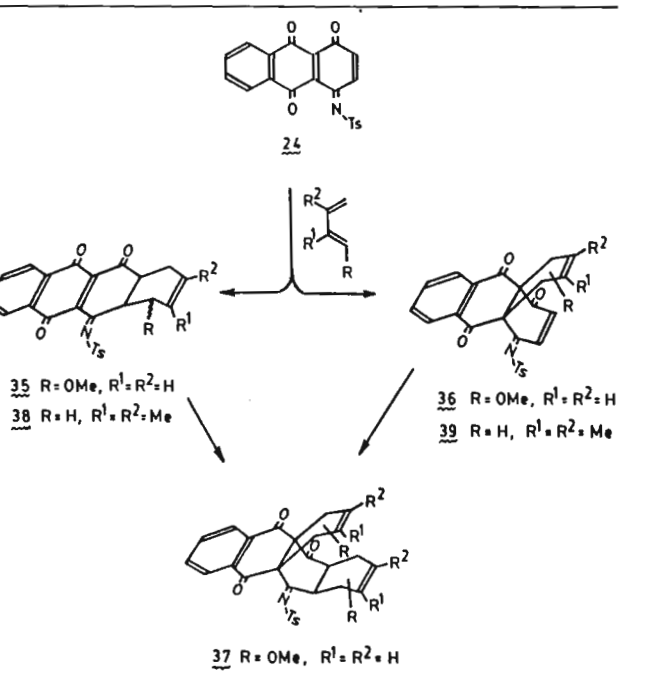


A antra**cenotrio**na **26** reage também com reagentes nucleofílicos **tais como** a morfina, butano-1-tiol e ácido clorídri**co, com eliminação de** ácido acético e formação das antraqui**nonas 30, 31 e 32**, respectivamente [13].

26 Comporta-se como dienófilo frente ao ciclopentadieno, **com formação do aduto endo 33**. Este último, por aquecimento **em ácido acético** glacial, conduz ao produto totalmente aromatizado **34, o que** mostra a validade desta nova rota para a obtenção de **sistemas** tetracíclicos referíveis às antraciclinonas [13].

A diquinonmonoimina **24**, por outro lado, comporta-se de maneira similar à observada anteriormente na reação entre quinizarinquinonas e dienos [14-17]. A reação entre **24** e dienos ricos em elétrons, como o 1-metoxibutadieno, conduz à formação de pequenas proporções do desejado aduto linear **35** (16-40%), um melhor rendimento do aduto angular **36** e quantidades variáveis de bis-aduto **37**.





A utilização de dienos menos ricos em elétrons, como o 2,3-dimetilbutadieno, por exemplo, conduz à obtenção do aduto linear **38**, com excelente rendimento (> 90%) [11].

Estes resultados, que estão de acordo com os obtidos anteriormente por outros autores [14-17] em sistemas quinizarinquinônicos, comprovam a validade desta última rota e ampliam suas possibilidades sintéticas, pois permitem tanto o controle sobre a dupla ligação envolvida na cicloadição como sobre a regioquímica do aduto formado.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomson, R.H. *Naturally occurring quinones*. 2.ed. London, Academic Press, 1971.
2. HOUBEN-WEYL. *Methoden der organischen chemie*. 7a,b,c, chinone (Teil I, II e III), Stuttgard, George Thieme Verlag, 1979.
3. Greenhalgh, C.W. *Endeavour*(ed. esp.), *35*(126), 134 (1976).
4. Stefani, V. *Memoria de Licenciatura*. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid, 1976.
5. Arcamone, F. *Doxorubicin*. Anticancer antibiotics. New York, Academic Press, 1981.
6. Fariña, F.; Paredes, M.C. & Stefani, V. *Synthesis*, 781 (1985).
7. Fariña, F.; Paredes, M.C. & Stefani, V. *Tetrahedron, 42*(15), 4309 (1986).
8. Roussin, M.Z. *C.R. Acad. Sci., 52*, 1033 (1891).
9. Kelly, T.R.; Vaya, J. & Ananthasubramanian, L. *J. Am. Chem. Soc., 102*, 5983 (1980).
10. Echavarren, A.; Fariña, F. & Prados, P. *Tetrahedron, 40*, 4561 (1984).

11. Stefani, V. *Tese Doutoral.* Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid, 1983.
12. Vogel's. *Textbook of practical organic chemistry:* inclunding qualitative organic analysis. London, Longmans, 1978.
13. Fariña, F.; Paredes, M.C. & Stefani, V. *Tetrahedron Lett.* (1987). Enviado para publicação.
14. Kelly, T.R.; Goerner, Jr., R.N.; Rillard, J.W. & Prazak, B.K. *Tetrahedron Lett.* 3869 (1976).
15. Lee, W.W.; Martinez, A.P.; Smith, T.H. & Henry, D.W. *J. Org. Chem. 41*(13), 2296 (1976).
16. Kende, A.S.; Tsay, Y.-g & Mills, J.E. *J. Am. Chem. Soc. 98*(7), 1967 (1976).
17. Kende, A.S.; Curran, D.P.; Tsay, Y.-g. e Mills, J.E. *Tetrahedron Lett.* 3537 (1977).

SÍNTESE DE QUINONAS 2,3-DISSUBSTITUÍDAS

Blanka Wladislaw e Liliana Marzorati

Instituto de Química da Universidade de São Paulo
Caixa Postal 20.780

CONTEÚDO

I. Introdução
II. Síntese de Naftoquinonas 2,3-Dissubstituídas
  A. Reações de 2,3-Dihalogeno-Naftoquinonas com Nucleófilos de Enxofre
  B. Reações de 2,3-Dihalogeno-Naftoquinonas com Nucleófilos de Nitrogênio
  C. Reações de 2,3-Dihalogeno-Naftoquinonas com Nucleófilos de Carbono
III. Síntese de Xiloquinonas 2,3-Dissubstituídas
  A. Reações de 2,3-Dihalogeno-Xiloquinonas com Nucleófilos de Enxofre
  B. Reações de 2,3-Dihalogeno-Xiloquinonas com Nucleófilos de Nitrogênio
  C. Reações de 2,3-Dihalogeno-Xiloquinonas com Nucleófilos de Carbono
  D. Interpretações Mecanísticas
IV. Síntese de Benzoquinonas 2,3-Dissubstituídas

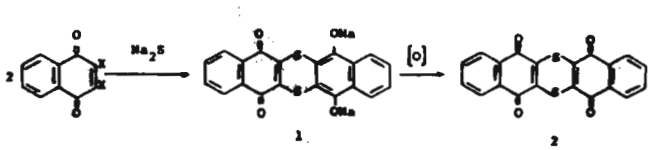
I. INTRODUÇÃO

Os derivados da naftoquinona acham-se descritos na literatura, sendo sintetizados com a finalidade de testar a sua ação inibidora de sistemas enzimáticos [1, 2]. As sínteses de derivados 2,3-dissubstituídos da xiloquinona e da benzoquinona, efetuadas no nosso laboratório, foram motivadas, em grande parte, pela conhecida atividade antitumoral de derivados das benzoquinonas 2,5-diaziridil-3,6-dissubstituídos [3, 4], vários deles contendo grupos alquiltio.

II. SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS 2,3-DISSUBSTITUÍDAS

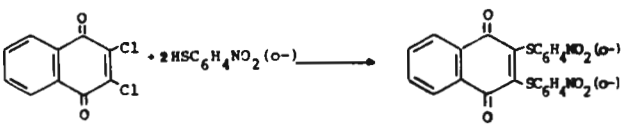
A. Reações de 2,3-Dihalogeno-Naftoquinonas com Nucleófilos de Enxofre

Acham-se descritos na literatura mais antiga alguns casos isolados de reações de 2,3-dihalogeno-naftoquinonas com nucleófilos de enxofre. Assim, Brass e Köhler [5, 6] relataram que as 2,3-dihalogeno-naftoquinonas reagem com sulfeto de sódio dando, através de um produto parcialmente aromatizado (**1**), o sulfeto cíclico (**2**). (Esquema 1).



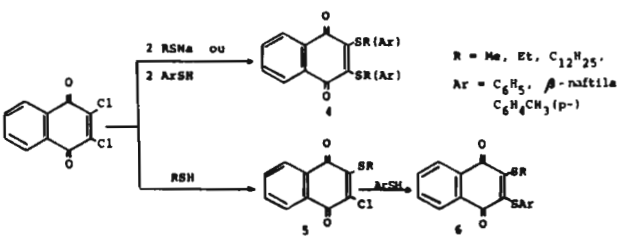
Esquema 1

Fries e Ochwatt [7] obtiveram uma naftoquinona 2,3-diariltio-substituída (**3**) quando trataram a naftoquinona diclorada correspondente com o-nitrotiofenol. (Esquema 2).



Esquema 2

Entretanto, o estudo completo das reações de dihalogeno-naftoquinonas com nucleófilos de enxofre foi efetuado por Fieser e Brown [8] que relataram a obtenção de uma série de naftoquinonas 2,3-dialquiltio- e diariltio-substituídas (**4**) pelo emprego de alquilmercaptetos e tióis aromáticos, respectivamente. Os autores obtiveram as naftoquinonas 2-alquiltio-3-ariltio-substituídas (**6**) quando trataram com uma mercaptana aromática a 2-alquiltio-3-cloro-naftoquinona (**5**), obtida pela reação da 2,3-dicloro-naftoquinona com mercaptana alifática. (Esquema 3).



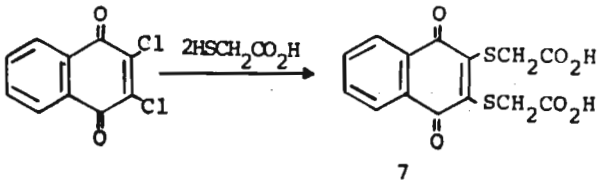
Esquema 3

Posteriormente, Oediger e Joop [9] obtiveram uma naftoquinona 2,3-ditio-substituída (**7**) quando trataram a dicloro-naftoquinona com ácido mercaptoacético. (Esquema 4).

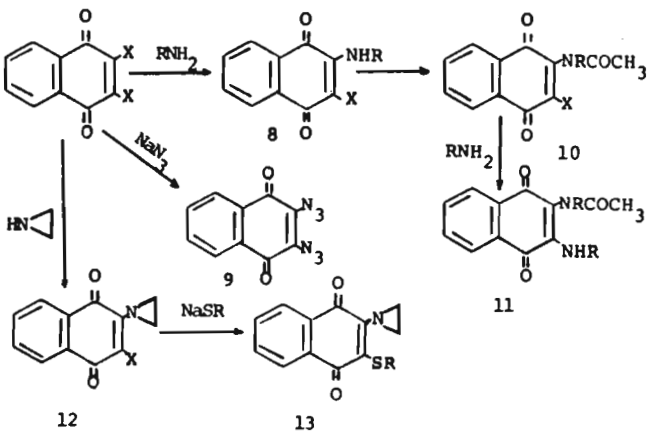
B. Reações de 2,3-Dihalogeno-Naftoquinonas com Nucleófilos de Nitrogênio

Encontram-se na literatura numerosos trabalhos [10-16] que relatam a reação de naftoquinonas dihalogenada com aminas. Em todos os casos ocorre monossubstituição, com formação de cloroamino derivados (**8**). (Esquema 5).

Fries e Ochwatt [7] discutiram a dificuldade na obtenção de derivados dissubstituídos de nitrogênio, excessão feita à diazidonaftoquinona (**9**). Entretanto, os autores verificaram que era possível obter o derivado diamínico (**11**) a partir do derivado monoamínico acetilado (**10**). (Esquema 5).



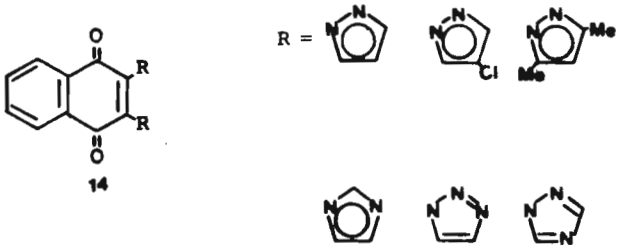
Esquema 4



Esquema 5

Petersen e col. [17] observaram também a ocorrência de monossubstituição quando fizeram reagir a dicloronaftoquinona com aziridina. O composto obtido (**12**), quando tratado com nucleófilos de enxofre, forneceu diversos derivados monoaziridínicos mistos (**13**). (Esquema 5).

Entretanto, Gauss e col., [18] empregando imidazóis e pirazóis, obervaram a formação de naftoquinonas dissubstituídas (**14**). (Esquema 6).

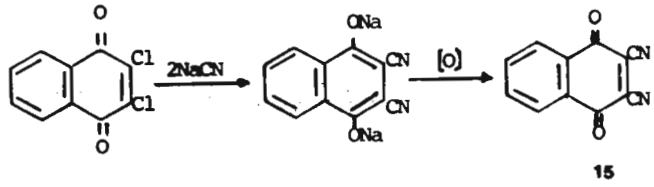


Esquema 6

C. Reações de 2,3-Dihalogeno-Naftoquinonas com Nucleófilos de Carbono

Na literatura mais antiga acham-se relatadas [19-21] as reações da 2,3-dicloronaftoquinona com diversos ânions metilênicos ativos, conduzindo sempre aos derivados monossubstituídos. Entretanto, Van Allan e col. [22] obtiveram o diciano derivado da naftoquinona (**15**) pelo tratamento da naftoquinona diclorada com cianeto de sódio e oxidação posterior do sal sódico da hidroquinona intermediário. (Esquema 7).

No caso do carbânion do éster malônico foi sugerido [20] que a dissubstituição é dificultada pelo impedimento estérico.



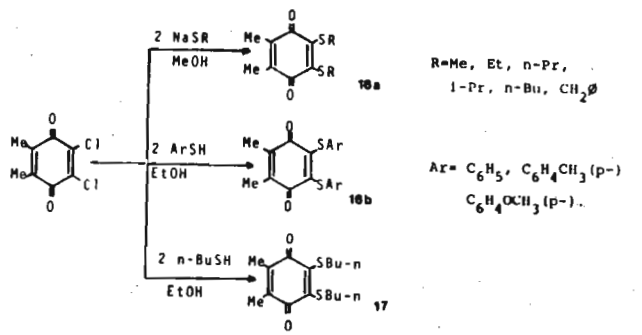
Esquema 7

III. SÍNTESE DE XILOQUINONAS 2,3-DISSUBSTITUÍDAS

A. Reações de 2,3-Dihalogeno-Xiloquinonas com Nucleófilos de Enxofre

As reações de 2,3-dihalogeno-xiloquinonas com nucleófilos de enxofre foram pela primeira vez efetuadas no nosso laboratório [23]. Em analogia aos estudos de dicloronaftoquinona [8], a dicloroxiloquinona foi submetida à reação com diversos alquilmercaptetos de sódio, na proporção 1:2. Em todos os casos foram obtidos produtos de dissubstituição (**16a**) em rendimentos que variavam de 40 a 80%. Com a finalidade de introduzir na xiloquinona dois grupos ariltio empregou-se, como na naftoquinona (Vide Esquema 5), alguns tióis aromáticos. Como previsto, foram obtidas 2,3-diariltio-xiloquinonas (**16b**) em rendimentos de 35 a 47%. Todos os compostos ditio-substituídos, ainda não descritos na literatura, foram caracterizados por espectroscopias de RMN de ^1H e de I.V. e pela análise elementar.

É digno de nota que, contrariamente ao que foi descrito para a dicloronaftoquinona [8], a reação da dicloroxiloquinona com n-butilmercaptana não conduziu ao produto monobutiltio-substituído, mesmo empregando 1 mol de quinona e 2 mols de tiol, mas forneceu a 2,3-di-n-butiltio-xiloquinona (**17**). (Esquema VIII).

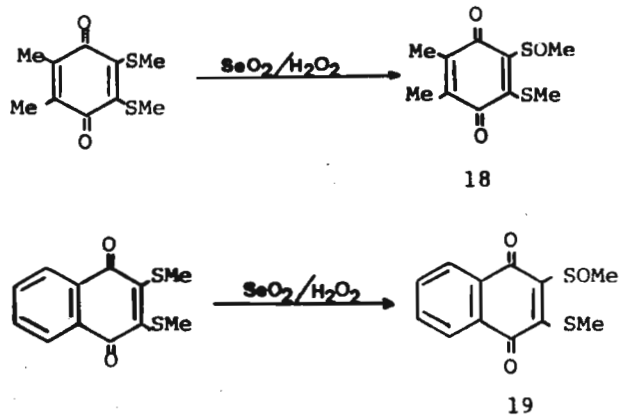


Esquema 8

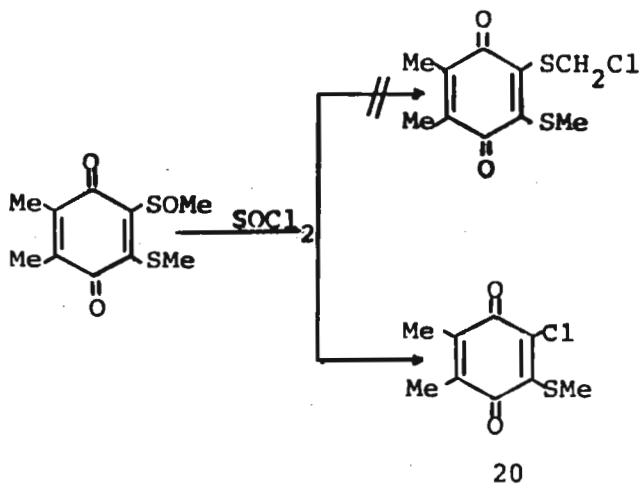
Foi também investigada em nosso laboratório a oxidação da 2,3-dimetiltioxiloquinona com o objetivo de verificar se os grupos metiltio poderiam ser transformados em grupos sulfinila e estes, eventualmente, em grupos sulfonila. Entretanto, a reação falhou com tais reagentes como peróxido de hidrogênio, ácido meta-cloroperbenzóico e periodato de sódio. Somente o ácido perselênico, gerado "in situ" de SeO_2 e H_2O_2 [24], mostrou-se efetivo, rendendo o mono-sulfóxido (**18**). Esta reação foi também efetuada com a 2,3-dimetiltio-naftoquinona, conduzindo ao mono-sulfóxido correspondente (**19**), mostrando, assim, a generalidade do método empregado [25]. (Esquema 9).

Quando o sulfinil derivado (**18**) foi tratado com cloreto de tionila não ocorreu a reação de Pummerer esperada, mas em

vez disso, deu-se substituição do grupo sulfinila por cloro, com formação de 2-cloro-3-metiltio-xiloquinona [25] (**20**). (Esquema X).



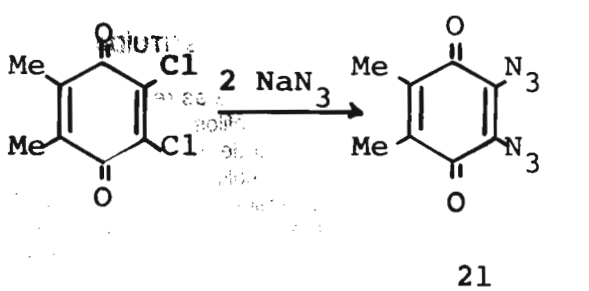
Esquema 9



Esquema 10

B. Reações de 2,3-Dihalogeno-Xiloquinonas com Nucleófilos de Nitrogênio

A única referência que se encontra na literatura sobre as reações de 2,3-dihalogeno-xiloquinonas com nucleófilos de nitrogênio refere-se à reação da 2,3-dicloroxiloquinona com azoteto de sódio [26], conduzindo ao derivado dissubstituído (**21**). (Esquema 11).

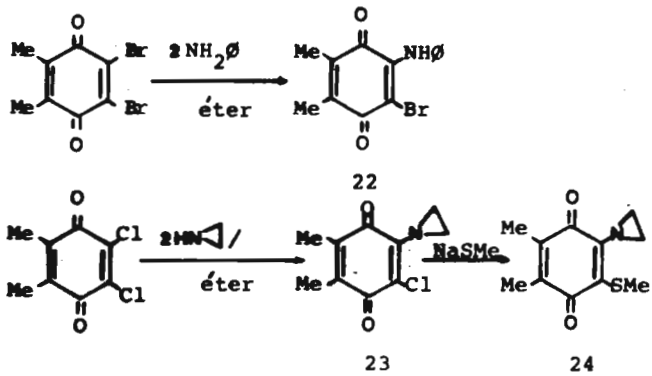


Esquema 11

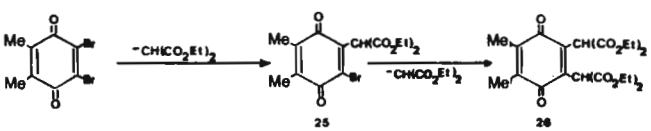
As reações da 2,3-dihalogeno-xiloquinonas com aziridina e anilina, efetuadas no nosso laboratório [23], seguiram rumo semelhante ao das reações da 2,3-dihalogeno-naftoquinona com aminas. (Esquema 5). Assim, só foi possível substituir um átomo de bromo, obtendo-se os derivados bromoanilínico (**22**) e cloroaziridínico (**23**). Entretanto, partindo-se do cloroaziridinil derivado (**23**) e reagindo-o com metilmercapteto de sódio, foi possível obter o derivado misto de nitrogênio e enxofre (**24**). (Esquema 12). Todos estes derivados, ainda não descritos na literatura, foram caracterizados por espectroscópias de RMN de ^1H e de I.V. e por análise elementar.

C. Reações de 2,3-Dihalogeno-Xiloquinonas com Nucleófilos de Carbono

Smith e Austin [27], fazendo reagir a 2,3-dibromoxiloquinona com sal sódico do éster malônico, verificaram a formação de mono- (**25**) ou di- derivado (**26**), de acordo com o tempo de reação empregado. (Esquema 13).

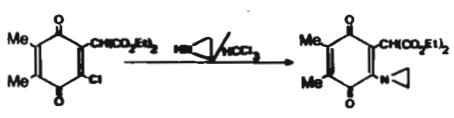


Esquema 12



Esquema 13

No nosso laboratório foi efetuada a reação da 2-cloro-3-malonilxiloquinona (**25a**) com aziridina, sendo obtido um derivado misto de nitrogênio e carbono (**27**) (Esquema 14).



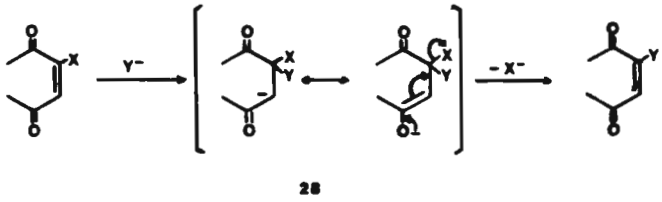
Esquema 14

D. Interpretações mecanísticas

Do acima exposto pode-se concluir que a reatividade da 2,3-dicloroxiloquinona pouco difere da reatividade da 2,3-dicloronaftoquinona. Assim, dihalogeno-xiloquinonas reagem com todos os nucleófilos mas, dependendo do tipo do nucleófilo, a reação pode parar no derivado monossubstituído. Portanto, a diferença de reatividade provém daquela de deri-

vados monossubstituídos, a qual segue a seguinte ordem: monotio > monomalonil > monoamino. Os derivados monoamino substituídos, sendo menos reativos, só reagem com nucleófilos mais fortes, tais como os de enxofre, mas não com os mais fracos, como por exemplo os de nitrogênio. O monomalonil derivado ocupa uma posição intermediária, reagindo mesmo com nucleófilos fracos tais como o carbânion do éster malônico e aminas. Os derivados monoalquiltio-substituídos são tão reativos que nem podem ser isolados, mesmo empregando-se quantidades equimolares da xiloquinona diclorada e alquilmercapteto de sódio.

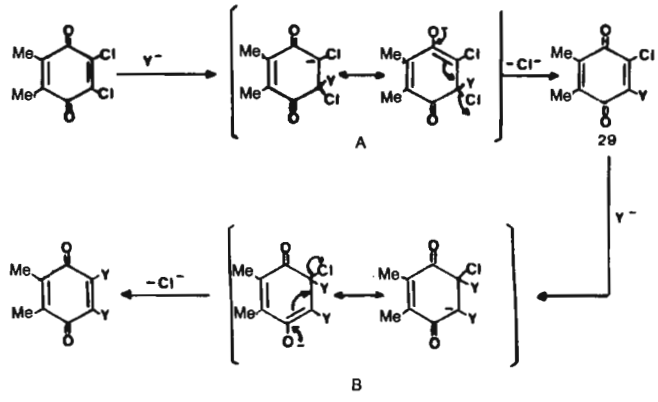
Para explicar estas diferenças de reatividade entre xiloquinonas monossubstituídas é necessário recorrer a algumas interpretações mecanísticas. Foi sugerido na literatura [28] que a substituição de cloro por nucleófilos, em sistemas enediônicos, ocorre através de adição seguida por eliminação, envolvendo a formação de um intermediário aniônico (**28**) (Esquema 15).



28

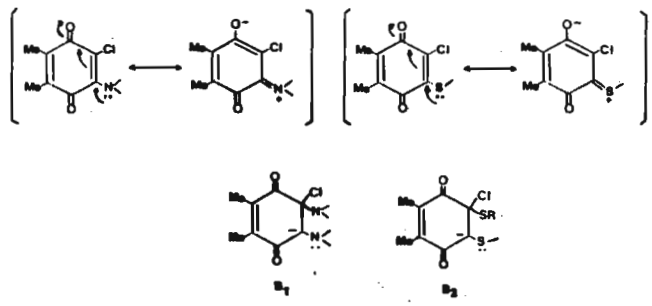
Esquema 15

No caso da dicloroxiloquinona esta reação envolveria a formação de dois intermediários aniônicos (A) e (B). Parece-nos razoável sugerir que a reatividade do derivado monossubstituído deve depender das estabilidades relativas da quinona monossubstituída (**29**) e do intermediário (B). Assim, a desestabilização da quinona monossubstituída e o aumento da estabilização do intermediário (B) favorecerá a dissubstituição, enquanto que o aumento de estabilidade da quinona monossubstituída e a diminuição da estabilidade do intermediário (B) desfavorecerá a dissubstituição. (Esquema 16).



Esquema 16

Com base neste raciocínio, comparando os derivados monossubstituídos de enxofre e de nitrogênio vê-se claramente que a estabilização da quinona monossubstituída será menor no caso de enxofre do que de nitrogênio, o que se explica pela diminuição das propriedades doadoras de ressonância indo de nitrogênio para enxofre. Quanto à estabilização do ânion (B) ela será maior no enxofre do que no nitrogênio, o que se justifica pelo fato que, enquanto no enxofre poderá ocorrer expansão de orbitais **d** com dispersão da carga negativa, no nitrogênio, pelo contrário, haverá intensificação desta carga. (Esquema 17).

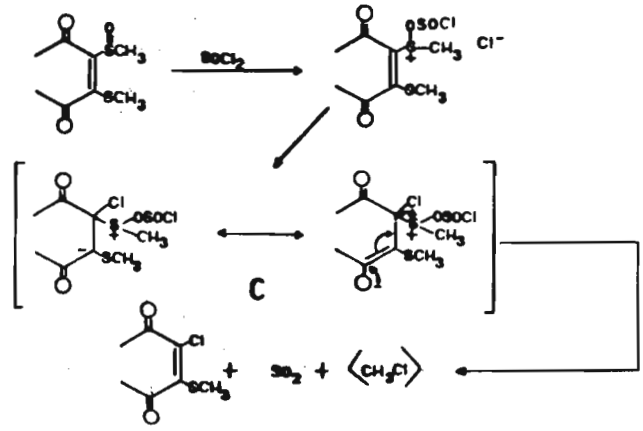


Esquema 17

No caso de monomalonil-cloro-derivado (**25a**), onde não temos uma estabilização adicional, não haverá, tampouco, uma estabilização adicional do ânion correspondente, o que explica perfeitamente a posição intermediária deste derivado na ordem de reatividade (Esquema 17).

Quanto à reação do sulfinil-derivado (**18**) com cloreto de tionila, a substituição do grupo sulfinila por cloro, com formação de 2-cloro-3-metiltio-derivado (**20**), esta pode ser explicada pelo mecanismo adição-eliminação, (Esquema 18), semelhante ao mecanismo geral proposto para reações da xiloquinona com nucleófilos. (Esquema 16). É razoável sugerir que, também neste caso, a estabilização do ânion intermediário (C), pela dispersão da carga negativa próxima ao átomo de enxofre, seja responsável pela substituição do grupo sulfinila por cloro.

Assim, as interpretações mecanísticas estão de acordo com os fatos experimentais.



Esquema 18

IV. BENZOQUINONAS 2,3-DISSUBSTITUÍDAS

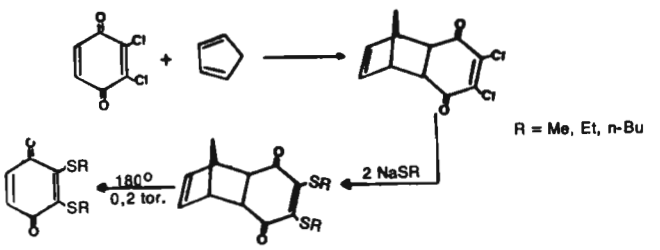
Não se encontram na literatura as reações de 2,3-dihalogeno-benzoquinonas com nucleófilos.

As experiências da reação de 2,3-diclorobenzoquinona com metilmercapteto de sódio, realizadas no nosso laboratório, conduziram ao derivado tetrametiltio-substituído [29].

Convém ressaltar que a adição de tióis à benzoquinona resultou, principalmente, em derivados 2,5-ditio-substituídos [30-32].

Em nosso laboratório, as benzoquinonas 2,3-dialquiltio-substituídas foram sintetizadas pela reação retro Diels-Alder

dos adutos ciclopentadieno-benzoquinonas 2,3-dialquiltio-substituídas que, por sua vez, foram obtidos pela reação do aduto 2,3-diclorado correspondente com alquilmercapteto de sódio [33] (Esquema 19).



Esquema 19

BIBLIOGRAFIA

1. Fieser, L.F.; Turner, R.B., *J. Am. Chem. Soc. 1947, 69,* 2335.
2. Silver, R.F.; Holmes, H.L., *Can. J. Chem. 1968, 46,* 1859.
3. Driscoll, J.S.; Dudeck, L.; Congleton, G.; Geran, R.I., *J. Pharm. Scienc. 1979, 68* (2), 185.
4. Gauss, W.; Pestemer, M.; Petersen, S., *Helv. Chim. Acta 1956, 37,* 332.
5. Braß, K. Köhler, L., *Chem. Ber.* 1921, *54,* 594.
6. Braß, K. Köhler, L., *Chem. Ber. 1922, 55,* 2543.
7. Fries, K. Ochwatt, P., *Chem. Ber. 1923, 56,* 1291.
8. Fieser, L. Brown, R.H., *J. Am. Chem. Soc. 1949, 71,* 3609.
9. Oediger, H. Joop, N., Liebigs Ann. Chem. 1972, 758, 1.
10. Zincke, T.; Schmidt, M., *Liebigs Ann. Chem. 1985,* 286, 27.
11. Fries, K.; Billig, K., *Chem. Ber. 1925, 58,* 1128.
12. Buu-Hoi, N.P., *Bull. Soc. Chim. Fr. 1944, 11,* 578.
13. Buu-Hoi, N.P.; Royer, R.; Eckert, B., *Rec. Trav. Chim. 1952, 71,* 1059.
14. Buu-Hoi, N.P.; Royer, R.; Hubert-Habart, M., *Rec. Trav. Chim. 1954, 73* (3), 188.
15. Calandra, J.C.; Adams Jr., E.C., *J. Am. Chem. Soc. 1950, 72,* 4804.
16. Oeriu, I., *Chem. Abs. 1963, 59,* 6327b.
17. Petersen, S.; Gauss, W.; Urbschat, E., *Angew. Chem. 1955, 67,* 217.
18. Gauss, W.; Heitzer, H.; Petersen, S., *Liebigs Ann. Chem. 1972, 764,* 131.
19. Liebermann, C., *Chem. Ber. 1898, 31,* 2903.
20. Liebermann, C., *Chem. Ber. 1899, 32,* 916.
21. Michel, F., *Chem. Ber. 1900, 33,* 2402.
22. Van Allan, J.A.; Reynolds, G.A.; Adel, R.G., *J. Org. Chem. 1966, 31,* 62.
23. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Netto, S.L., *Phosphorus Sulfur 1987,* no prelo.
24. Drabowicz, J.; Lyzwa, P.; Mikolayczyk, M., *Phosphorus Sulfur 1983, 17,* 169.
25. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Netto, S.L.; Di Vitta, C., *An. Acad. Bras. Ciênc. 1987,* no prelo.
26. Van Allan, J.A., *J. Org. Chem. 1968, 33* (3), 1100.
27. Smith, L.I.; Austin, F.L., *J. Am. Chem. Soc. 1942, 64,* 528.
28. Aldersley, M.F.; Dean, F.M.; Nazhir, R.N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1983,* 1753.
29. Wladislaw, B.; Marzorati, L. Resultados não publicados.
30. Posner, T., *Liebigs Ann. Chem. 1904, 336,* 85.
31. Dimroth, O.; Kruft, L.; Aichinger, K., *Liebigs Ann. Chem. 1940, 545,* 124.
32. Blackhall, A.; Thomson, R.H., *J. Chem. Soc. 1953,* 1138.
33. Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C., *Synthesis 1983, 6,* 464.