

SÍNTESE DE ACETILENOS TERMINAIS E DISSUBSTITUÍDOS -- PIROLÍSE DE FOSFORANAS ESTABILIZADAS ^{1, 2}

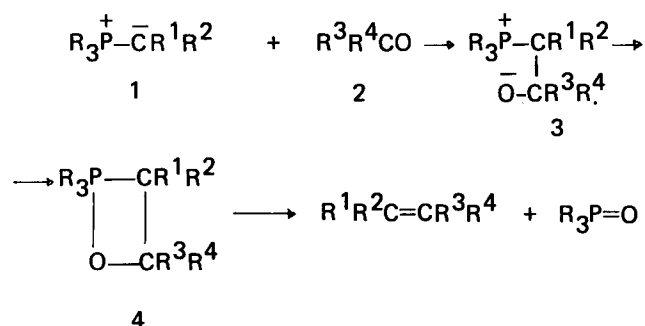
Antonio L. Braga e João V. Comasseto

Instituto de Química da Universidade de São Paulo
Caixa Postal 20.780 - São Paulo - SP

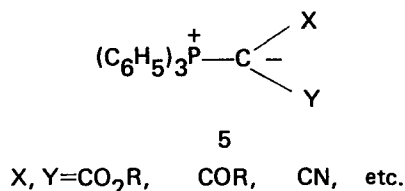
Recebido em 02/01/84

Reação entre uma ilida de fósforo **1** e um composto carbonílico **2** (Reação de Wittig) constitui um dos métodos mais utilizados para a formação de duplas ligações carbono-carbono com aumento de cadeia³. Supõe-se que a reação se processa através do mecanismo mostrado no esquema 1, envolvendo uma betaína **3** e uma oxifosfetana **4**. A força propulsora da reação é a formação da ligação fósforo-oxigênio (150 Kcal/mol).

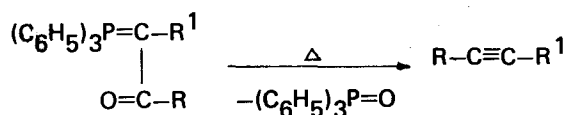
Esquema 1



Quando R¹ ou R² é um grupo atraente de elétrons, a ilida de fósforo (ou fosforana) é chamada de fosforana estabilizada e reage com aldeídos fornecendo olefinas de configuração preferencial E. No entanto, quando R¹ e R² são ambos grupos atraentes de elétrons, a reação de Wittig não se processa, pois o carbânion **5** não é suficientemente nucleófilo para atacar o carbono carbonílico.

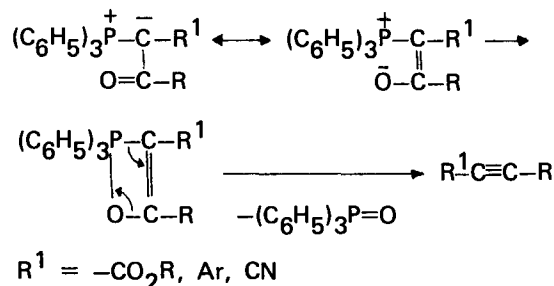


Essas fosforanas, altamente estabilizadas, são entretanto, de grande utilidade em síntese orgânica, pois podem, dependendo da natureza de X e de Y, fornecer acetilenos, quando submetidas à pirólise, ⁴



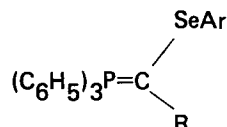
Supõe-se que a decomposição desses compostos se processe através de uma reação de Wittig intramolecular, conforme mostrado no esquema 2.

Esquema 2



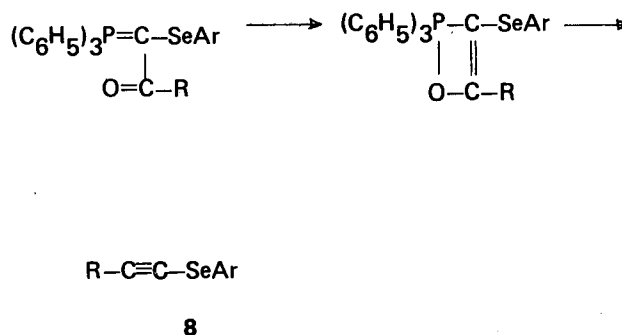
Esta reação limita-se à preparação de acetilenos dissustituídos, nos quais R¹ é um grupo atraente de elétrons. Portanto, acetilenos terminais ou dissustituídos alquílicos não eram acessíveis até há pouco tempo por esse método. Neste trabalho descrevemos uma generalização desta metodologia, a qual permite agora a preparação de qualquer acetileno.

Sabe-se que o Selênio é capaz de estabilizar carbânions⁵. Ao mesmo tempo, selenofosforanas **6** e selenofosfonatos **7** (carbânions estabilizados por fósforo e por selênio) são objeto de estudo de nosso laboratório. ⁶⁻⁹



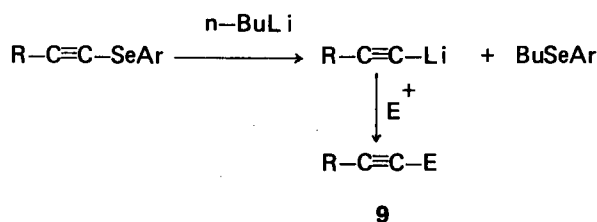
É de se supor que, em vista da capacidade do Selênio em estabilizar cargas negativas, essas espécies possam sofrer fragmentação pirólítica, fornecendo selenoacetilenos **8**, conforme mostrado no esquema 3

Esquema 3



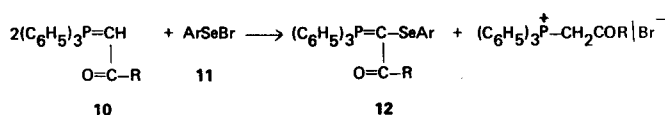
Selenoacetilenos **8** podem reagir com alquil-lítio fornecendo os acetiletos de lítio correspondentes, através de uma reação de transmetalização.¹⁰ Os acetiletos de lítio assim obtidos poderiam reagir com eletrófilos, fornecendo acetilenos terminais ou alquil dissustituídos **9**.

Esquema 4

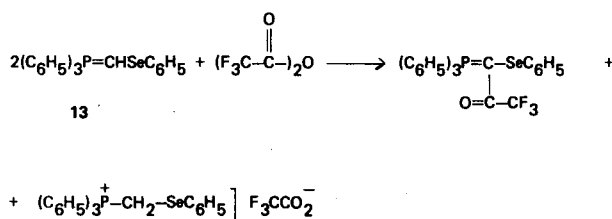


Isso tornaria a pirólise de fosforanas estabilizadas um método geral de obtenção de acetilenos.

As selenofosforanas de partida **12** foram preparadas por uma reação de transilidação entre uma fosforana estabilizada **10** e um brometo de arilselenenila apropriado **11**. Essa reação se processa rapidamente com bons rendimentos, conforme se pode constatar na Tabela 1.



Esse método não se mostrou adequado para a preparação da selenofosforana na qual R é o grupo trifluorometil (composto **7**, Tabela 1). Nesse caso, certamente, o carbânion não é suficientemente reativo para atacar o haleto de selenenila. A fosforana desejada foi obtida reagindo-se a selenofosforana não estabilizada **13**⁶ com o anidrido trifluoroacético.



Quando submetidas à pirólise sob vácuo, as selenofosforanas estabilizadas **12** decompõem-se fornecendo os arilseleno acetilenos **8** e trifenil fosfinóxido. Os rendimentos da reação de fragmentação são satisfatórios (Tabela 1).

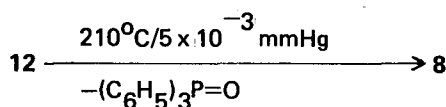


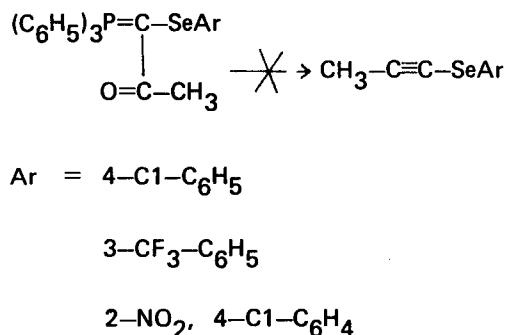
Tabela 1

α -Acil- α -(arilseleno)-fosforanas **12** e Arilselenoacetilenos **8**

		10 $\longrightarrow$ 12 $\longrightarrow$ 8		Rendimento *	
nº	R	Ar		12	8
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅		85	77
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		76	66
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		86	67
4	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		65	83
5	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	C ₆ H ₅		66	55
6	CH ₃	C ₆ H ₅		89	—
7	CF ₃	C ₆ H ₅		46	42
8	CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄		83	—
9	CH ₃	2-NO ₂ , 4-Cl-C ₆ H ₃		79	—
10	CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄		78	—
11	2-tienil	C ₆ H ₅		88	68

* Os rendimentos se referem aos produtos recrystalizados ou destilados.

Examinando a Tabela 1 observamos que quando R é o grupo metila, a reação de fragmentação não leva ao acetileno, fornecendo apenas produtos não identificados. No entanto, sabe-se que fosforanas estabilizadas **5**, onde Y é um grupo COR (R = alquila) e X um substituinte fortemente atraente de elétrons, fornecem acetilenos quando submetidas à pirólise. Isso nos levou a crer que a substituição do fenila ligado ao selênio por grupos arila contendo substituintes atraentes de elétrons poderia promover a fragmentação das arilselenofosforanas **12**, mesmo quando R fosse um grupo alquila:



Mesmo nesse caso não obtivemos os selenetos acetilênicos alquílicos.

Conforme já notamos (Esquema 4), os selenetos acetilênicos podem sofrer uma reação de transmetalização quando reagem com butil lítio, fornecendo os acetiletos de lítio correspondentes, que ao reagirem com eletrófilos apropriados, fornecem os acetilenos terminais ou dissustituídos em bons rendimentos, como mostrado na Tabela 2.

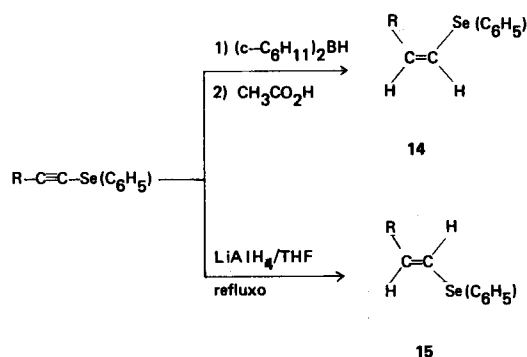
Tabela 2
Acetilenos 9

nº	R	Eletrófilo	Rendimento*	
			A	B
1	C ₆ H ₅	H ₂ O	72	81
2	C ₆ H ₅	CH ₃ I	68	82
3	C ₆ H ₅	CH ₃ COCH ₃	69	79
4	C ₆ H ₅	CH ₃ COC1	51	77
5	C ₆ H ₅	CO ₂	68	87
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO ₂	78	85
7	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CO ₂	76	85
8	4-Cl-C ₆ H ₄	CO ₂	73	82
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CO ₂	b	56
10	CF ₃	CO ₂	b	52
11	2-tienil	CO ₂	77	81

- a) A = rendimento do acetileno
B = rendimento do seleneto de fenil butila
b) Nas condições de reação empregadas não se formou ácido carboxílico

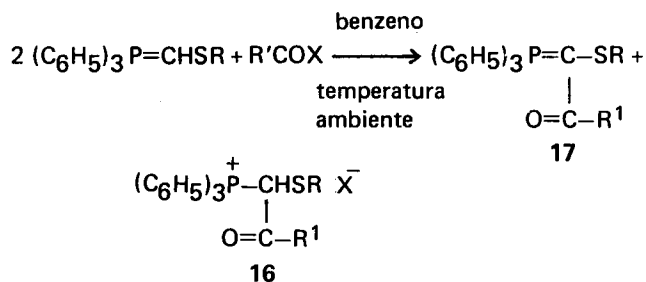
Além do uso como "synthon" de acetiletos, os selenoacetilenos podem ser transformados facilmente em selenetos vinílicos de configuração Z 14¹¹ ou E 15¹² conforme mostrado no esquema 5. Selenetos vinílicos são intermediários sintéticos muito versáteis.¹³

Esquema 5



Tendo em vista que selenofosforanas 12 nas quais R é um grupo alquila não fornecem acetilenos quando submetidas à pirólise e que o enxofre possui uma maior capacidade de estabilizar carbânions relativamente ao selênio,¹⁴ decidimos preparar tiofosforanas estabilizadas 17 e submetê-las à pirólise, com o objetivo de obter tioacetilenos 18, os quais também podem ser transformados em acetilenos terminais ou dissustituídos, conforme constatamos mais adiante.

As tiofosforanas estabilizadas 17 foram preparadas por uma reação de transilação entre a tiofosforana 16 e os cloretos ou anidridos de ácido apropriados. Os rendimentos se encontram na Tabela 3.



Quando submetidas a pirólise sob vácuo, as tiofosforanas 17 fornecem tioacetilenos 18 com rendimentos satisfatórios, mesmo quando R¹ é um grupo alquila (Tabela 3).

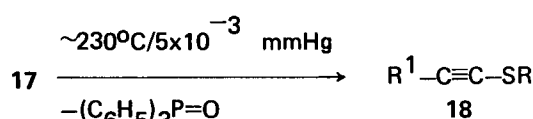


Tabela 3

α -Acil- α -tio fosforanas 17 e Tioacetilenos 18

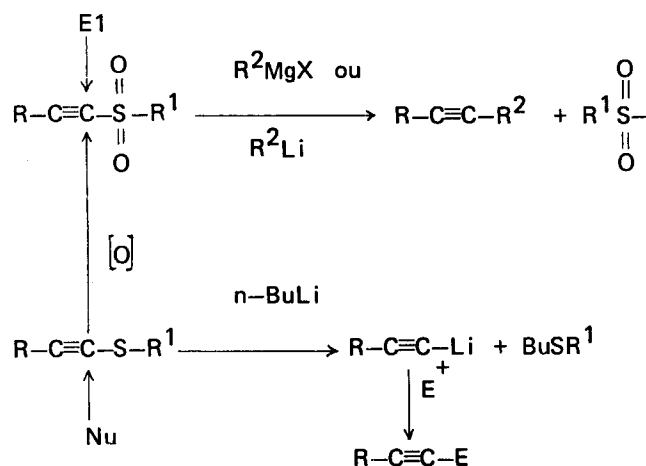


nº	R	R ¹	X	Rendimento*	
				17	18
1	CH ₃	C ₆ H ₅	C1	61	80
2	CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C1	64	68
3	CH ₃	2-tienil	C1	74	69
4	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	C1	65	71
5	C ₆ H ₅	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C1	68	69
6	C ₆ H ₅	CF ₃	CO ₂ CF ₃	68	74
7	C ₆ H ₅	CH ₃	C1	69	41
8	C ₆ H ₅	(CH ₃) ₃ C	C1	66	43
9	C ₆ H ₅	n-C ₅ H ₁₁	C1	70	45

* Os rendimentos se referem aos produtos recristalizados ou destilados.

Tioacetilenos sofrem reação de transmetalração com n-butilítio, fornecendo acetiletos de lítio, os quais podem ser capturados com eletrófilos, fornecendo acetilenos terminais ou alquil dissustituídos. Por outro lado, sulfonas acetilênicas, facilmente obtidas por oxidação dos sulfetos correspondentes,¹⁵ reagem com alquil lítio ou reagentes de Grignard, fornecendo diretamente o acetileno dissustituído 16 (Esquema 6)

Esquema 6



Pelo esquema 6 podemos notar que o carbono acetilênico ligado ao enxofre pode agir formalmente como centro nucleofílico ou eletrofílico. Esse fato torna os sulfetos acetilênicos intermediários de grande versatilidade para a formação de ligações carbono-carbono.

Atualmente estamos empenhados na síntese de acetilenos de origem natural utilizando as metodologias descritas neste trabalho.

Agradecimentos:

Os autores agradecem as seguintes agências por auxílio financeiro: FAPESP, CNPq, CAPES e Fundação Alexander von Humboldt.

Referências:

1. A.L. Braga, J. V. Comasseto e N. Petragnani, *Synthesis*, 240 (1984).
2. A.L. Braga, J. V. Comasseto e N. Petragnani, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1111 (1984).
3. Para uma melhor compreensão dos aspectos teóricos, bem como das aplicações da reação de Wittig ver: J.I.G. Cadogan (Editor) "Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis", Academic Press, New York, 1979.
4. a) G. Märkl, *Chem. Ber.*, 94, 3005 (1961).
b) S.T.D. Gough, S. Trippett, *J. Chem. Soc.*, 543 (1964);
c) S.T.D. Gough, S. Trippett, *J. Chem. Soc.*, 2333 (1962);
d) H.J. Bestmann, C. Geismann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 282 (1977);
e) N. Petragnani e G. Schill, *Chem. Ber.*, 97, 3293 (1964);
f) Y. Kobayashi, T. Yamashita, K. Takahashi, H. Kuroda, I. Kumasaki, *Tetrahedron Lett.*, 23, 343 (1982).
g) Y.Z. Huang, Y. Shen, W. Ding, J. Zheng, *Tetrahedron Lett.*, 22, 5883 (1981).
5. H.J. Reich, *Acc. Chem. Res.*, 12, 22 (1979).

6. N. Petragnani, R. Rodrigues e J. V. Comasseto, *J. Organometal. Chem.*, 114, 281 (1976).
7. N. Petragnani, J. V. Comasseto, R. Rodrigues e T.J. Brocksom, *J. Organometal. Chem.*, 124, 1 (1977).
8. J. V. Comasseto e N. Petragnani, *J. Organometal. Chem.*, 152, 295 (1978).
9. J. V. Comasseto e C. A. Brandt, *J. Chem. Research (S)* 56(1982).
10. Resultados não publicados de nosso laboratório.
11. S. Raucher, M.R. Hansen e M.S. Colter, *J. Org. Chem.*, 43, 4885 (1978).
12. J.V. Comasseto, J.T.B. Ferreira e N. Petragnani, *J. Organometal. Chem.*, 216, 287 (1981).
13. J.V. Comasseto, *J. Organometal. Chem.*, 253, 131 (1983).
14. H. J. Reich, F. Chow e S. K. Shah, *J. Amer. Chem. Soc.*, 101, 6638 (1979).
15. T. G. Back, S. Collins e R.G. Kerr, *J. Org. Chem.*, 48, 3077 (1983).
16. R.L. Smorada e W. E. Truce, *J. Org. Chem.*, 44, 3445 (1979).

NOVIDADE CIENTÍFICA

ESTUDO DE 3-(FENIL E FENIL P-SUBSTITUIDO)-5,5-PENTAMETILENO- Δ^2 -1,2,4-OXADIAZOLINAS

Rajendra M. Srivastava* e Julianna F. C. de Albuquerque
Mestrado em Química, Departamento de Química
Aplicada da Universidade Federal de Pernambuco,
Recife, PE

Recebido em 17/01/84

Já foi relatado¹ que vários 1, 2, 4-oxadiazóis 3, 5-disubstituídos possuem atividade biológica. Há pouco tempo, foi mostrado² que o dicloridrato de 5-[[2-(dietilamino)-etil] amino]-3-fenil-1, 2, 4-oxidiazol atua sobre o sistema cardiovascular e que os derivados de ácido oxadiazolilbenzóico exibem atividade herbicida.³

As Δ^2 -1, 2, 4-oxadiazolinas são equivalentes a 4, 5-dihidro-1, 2, 4-oxadiazóis. Com respeito as atividades biológicas destes compostos, poucos trabalhos foram feitos. Ainsworth et al.⁴ examinaram algumas delas contra *Nematospirides dubius*, mas os resultados foram negativos. Em 1975, foi revelado⁵ que as Δ^2 -1, 2, 4-oxadiazolinas 3, 4, 5-trissubstituídas são broncodilatadoras, anticolinérgicas, hipertensivas, analgésicas, anti-inflamatórias, diuréticas, vasodilatadoras, analéptico-respiratórias, sedativas e ainda possuem ação antiúlcera. Devido a estas atividades biológicas nos interessamos, durante os últimos anos pelas Δ^2 -1, 2, 4-oxadiazolinas e estamos estudando suas propriedades, incluindo testes biológicos e o modo de quebra por espectrometria de massa.⁶⁻⁸

Recentemente, preparamos cinco Δ^2 -1, 2, 4-oxadiazolinas 1a-e (Fig. 1) pela reação da benzamidoxima e benzamidoximas p-substituídas com ciclohexanona em presen-