

APLICAÇÕES DE SAIS DE TÁLIO (III) EM SÍNTESE ORGÂNICA

PARTE I

Helena M. C. Ferraz

Instituto de Química – Universidade de São Paulo; Caixa Postal 20.780; – 01498 – São Paulo (S).

Recebido em 20/2/87

I – INTRODUÇÃO

Desde sua descoberta, em 1961, até há aproximadamente duas décadas atrás, o tálio era considerado pelo químico orgânico apenas como um “obscuro metal tóxico”¹, e sua utilização em química orgânica era praticamente inexistente. Foi somente por volta do final dos anos sessenta que McKillop, na Inglaterra, e Taylor, nos Estados Unidos, iniciaram um estudo mais sistematizado sobre as possíveis aplicações do tálio (III) em síntese orgânica. Outros pesquisadores, embora de maneira menos intensa, também têm se dedicado ao estudo de compostos orgânicos de tálio e suas aplicações sintéticas; Taylor e McKillop, entretanto, podem ser considerados os “pais” da química orgânica do tálio, sendo que publicaram, nestes últimos vinte anos, mais de 60 trabalhos dentro de uma série intitulada “Thallium in Organic Chemistry”.

A partir desta época, um elevado número de procedimentos sintéticos envolvendo reagentes de tálio (III) tem sido desenvolvido, e o assunto mereceu um vasto artigo de revisão em 1973². Os mesmos autores já haviam publicado, anteriormente, dois artigos enfocando especificamente a aplicação de compostos de tálio em síntese orgânica^{3,4}.

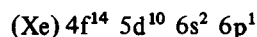
Vários outros artigos de revisão, abordando aspectos tais como preparação, estrutura e propriedades dos compostos orgânicos de tálio, devem ser mencionados^{5 a-g}, embora não tratem particularmente de síntese orgânica.

O presente trabalho tem por objetivo, portanto, apresentar um levantamento da literatura mais recente, principalmente a partir de 1973, sobre o uso de sais de tálio (III) em síntese orgânica, tendo em vista a falta de uma revisão mais específica e acessível sobre o assunto⁶.

II – SAIS DE TÁLIO (III)

II.1 – Características e propriedades¹

O elemento tálio pertence ao grupo III-A, juntamente com boro, alumínio, gálio e índio. Sua configuração eletrônica é:

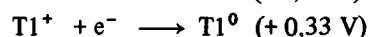
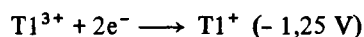


O tálio difere dos outros membros de seu grupo pelo fato de formar derivados estáveis tanto no estado de oxida-

ção + 1 como no + 3. Compostos inorgânicos de tálio são geralmente mais estáveis no estado monovalente, ao passo que derivados orgânicos covalentes são estáveis apenas no estado de oxidação trivalente.

As principais propriedades dos compostos de tálio (III) são:

- O íon Tl^{3+} é um cátion mole, sendo que compostos de fórmula TlX_3 são bons ácidos de Lewis.
- A eletrofilicidade dos compostos TlX_3 pode variar substancialmente variando-se a natureza de X. Assim, sais inorgânicos de Tl^{3+} podem ser usados, dependendo de X, como catalisadores em reações de Friedel-Crafts, na taliação eletrofílica de compostos aromáticos, ou para a oxidação de diversos substratos insaturados.
- O íon Tl^{3+} é isoeletrônico com Hg^{2+} e Pb^{4+} , sendo seu potencial de oxi-redução intermediário em relação aos outros dois.
- A ligação C-Tl é bastante fraca ($\sim 25 - 30$ kcal/mol) e pode ser clivada sob condições homo ou heterolíticas.
- Os potenciais de redox do tálio são:



A redução de tálio (III) para tálio (I) é, portanto, um processo termodinamicamente favorecido.

Estas duas últimas características são de importância fundamental na aplicação de compostos de tálio em síntese orgânica, pois asseguram que, uma vez preparado um derivado organotálio do tipo RTlX_2 , a conversão deste em compostos orgânicos e TlX ocorrerá prontamente.

A escolha de um determinado sal de tálio (III) a ser empregado para efetuar transformações em substratos orgânicos deve obedecer a diversos critérios, tais como estabilidade relativa, facilidade de preparação e manuseio, solubilidade nos solventes utilizados, poder eletrofílico do cátion (determinado pela natureza do ânion), poder nucleofílico do ânion, etc. Idealmente, para a maioria dos propósitos a que se destina, X em TlX_3 deve ser um grupo fortemente atraente de elétrons – o que aumenta a eletrofilicidade do metal – bem como um mau nucleófilo – para não competir com o solvente durante o processo de oxitaliação.

Os sais mais indicados, tendo em vista estes critérios, seriam o trinitrato de tálio que abreviaremos por TTN) e o

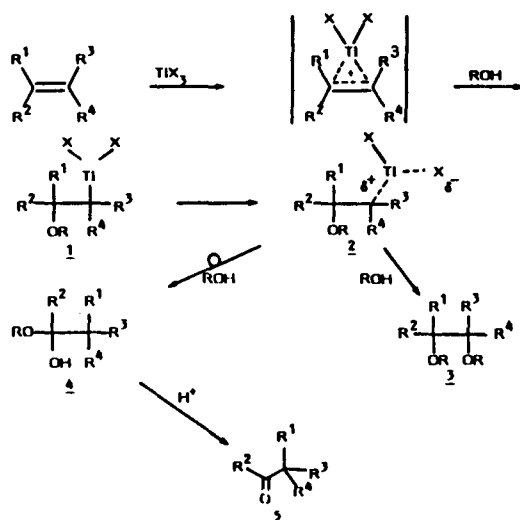
tris (trifluoroacetato) de tálio (TTFA). No decorrer deste trabalho veremos, entretanto, que o triacetato de tálio (TTA) também tem sido bastante utilizado em química orgânica.

II.2 – Aplicações em química orgânica sintética

Uma das principais aplicações de reagentes de tálio (III) em síntese orgânica consiste da oxidação de substratos insaturados não aromáticos, tais como olefinas, acetilenos, compostos carbonílicos, etc. É deste aspecto que trataremos nas partes I e II do presente trabalho.

Assim, olefinas reagem com sais de tálio (III), em solvente nucleofílico, através do mecanismo geral apresentado no ESQUEMA I⁷.

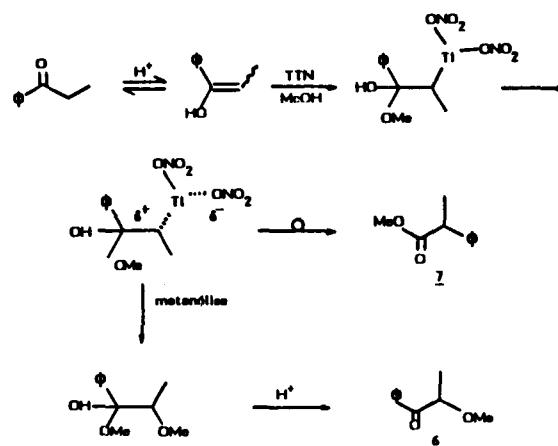
ESQUEMA I



O adulto 1 é bastante instável, e a quebra heterolítica da ligação C-Tl passa pelo estado de transição 2, com caráter de carbocátion; a reação subsequente pode levar tanto ao derivado glicólico 3 (via SN₁ ou SN₂), como ao derivado carbonílico 5 (aldeído ou cetona), através de um rearranjo do tipo Wagner-Meerwein. Conforme será visto no item 3, a formação predominante do produto de rearranjo 5 ou do derivado glicólico 3 vai depender da temperatura, do solvente, do sal utilizado e, sobretudo, da estrutura do substrato.

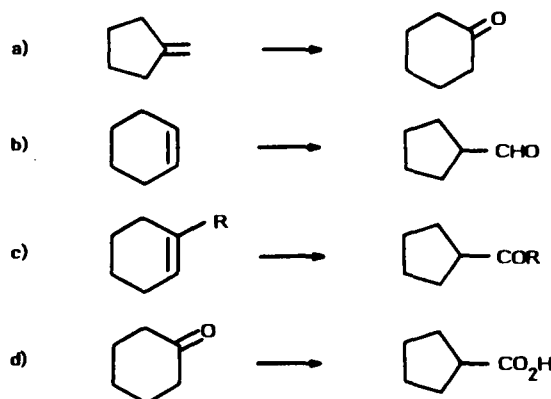
Semelhantemente às olefinas, cetonas enolizáveis também podem ser oxidadas por reagentes de tálio (III)^{8,9}. A reação se processa em meio ácido, e seu mecanismo é essencialmente o mesmo do mostrado no Esquema I para olefinas. Os produtos finais da oxidação, neste caso, serão a cetona α-oxidada 6 ou o derivado de ácido carboxílico 7, proveniente do rearranjo oxidativo do adulto taliado, conforme exemplificado no ESQUEMA II para a reação de propiofenona com TTN⁹.

ESQUEMA II



Como consequência deste rearranjo oxidativo de olefinas e enóis, compostos cíclicos podem sofrer reações de contração ou de expansão do anel, dependendo da posição em que se encontra a dupla ligação. Alguns exemplos ilustrativos são apresentados no ESQUEMA III.

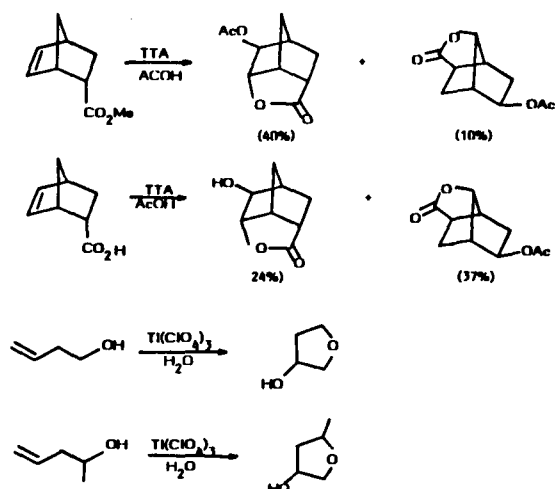
ESQUEMA III



Assim, olefinas exocíclicas levam à cetona com 1 átomo de carbono a mais no anel (a) e olefinas endocíclicas sofrem uma contração de anel, formando aldeídos (b) ou cetonas (c)¹⁰; cetonas cíclicas, por sua vez, levam ao ácido carboxílico (ou éster), também com contração de anel (d)¹¹. A versatilidade deste tipo de rearranjo torna-o de grande importância em síntese orgânica, conforme atestam os vários exemplos que serão vistos no próximo item.

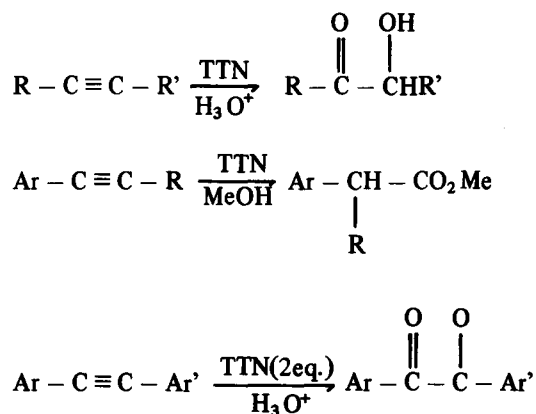
Outra aplicação interessante de sais de tálio (III) consiste da ciclofuncionalização de álcoois e ácidos carboxílicos (ou ésteres) insaturados. A reação pode ser vista como um caso particular do processo geral apresentado no Esquema I, onde o complexo inicialmente formado sofre o ataque de um nucleófilo interno, levando a ésteres cíclicos ou lactonas. Conforme veremos mais tarde, ainda há até hoje algumas controvérsias a respeito do mecanismo mais aceito para esta reação. O ESQUEMA IV mostra alguns exemplos destas ciclicações^{12,13}.

ESQUEMA IV



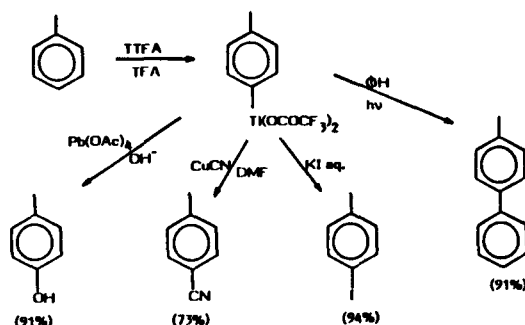
Ao contrário dos sais de mercúrio (II), que promovem a hidratação de ligações triplas, sais de tálio (III) efetuam a sua oxidação, sendo que a natureza do produto depende essencialmente da estrutura do acetileno de partida, conforme os exemplos mostrados no ESQUEMA V¹⁴, os mecanismos propostos para esta oxidação serão vistos detalhadamente mais tarde.

ESQUEMA V



Finalmente, um outro tipo de aplicação dos sais de tálio (III) consiste de sua reação com substratos aromáticos, efetuada normalmente pelo TTDA^{15,16}; o aduto organotólio formado é um intermediário sintético extremamente versátil, podendo sofrer quebras heterolíticas ou homolíticas da ligação C-Tl, levando a uma variedade de derivados aromáticos, conforme exemplos mostrados no ESQUEMA VI¹. Os diversos aspectos da oxidação de substratos aromáticos por sais de tálio (III) serão tratados na parte III deste trabalho.

ESQUEMA VI



III – SUBSTRATOS OLEFÍNICOS

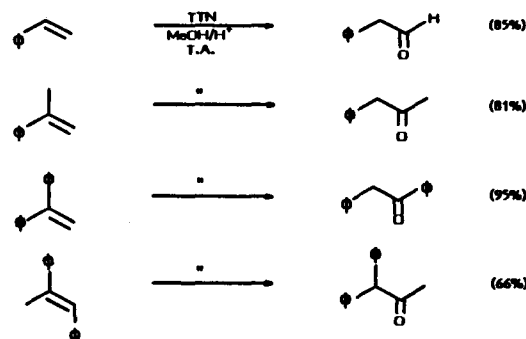
III.1 – Reações com olefinas simples

Os primeiros estudos sobre a oxidação de olefinas com sais de tálio (III) visavam principalmente à elucidação do mecanismo e da estereoquímica da reação, através da comparação com as reações já conhecidas efetuadas por sais de chumbo (IV) e mercúrio (II). Assim, a oxidação de olefinas de estruturas simples, tais como etileno, propileno, butenos, estirenos e, sobretudo, ciclohexeno, utilizando principalmente o triacetato de tálio (TTA), foi objeto de estudo de diversos pesquisadores na década de sessenta¹⁷⁻²⁸. Na maioria dos estudos relatados obtinha-se uma mistura de produtos, cuja proporção variava de acordo com as condições utilizadas. O valor preparativo destas transformações era, portanto, praticamente inexistente.

No início da década de setenta, porém, Taylor e McKillop⁷ introduziram o uso de trinitrato de tálio (TTN), reagente facilmente acessível por tratamento de óxido de tálio (III) com ácido nítrico, e que apresenta como principal vantagem sobre os outros sais o fato de possuir uma maior seletividade. A partir daí, pode-se dizer que as reações de oxidação de substratos insaturados com sais de tálio passaram a ter utilidade sintética.

Assim, olefinas contendo substituintes com boa aptidão migratória, quando tratadas com TTN/MeOH em meio ácido, fornecem como principal produto o derivado carbonílico (aldeído ou cetona) proveniente do rearranjo oxidativo²⁹. Alguns exemplos representativos são dados no ESQUEMA VII.

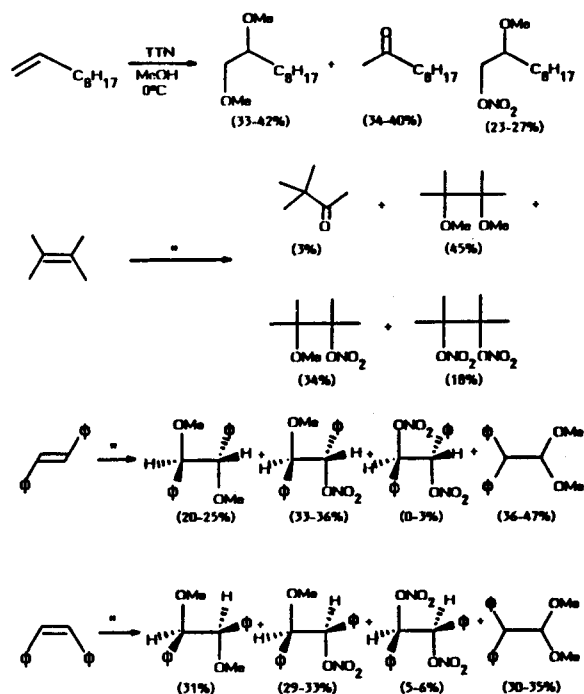
ESOUEMA VII



Os autores observaram que a reação ocorre mais rapidamente, e fornece maiores rendimentos, com olefinas mono e dissustituídas; olefinas trissustituídas reagem mais lentamente, sendo que as tetrassustituídas geralmente fornecem mistura de produtos. A abrangência e as limitações do uso de TTN na oxidação de vários alquenos são discutidos detalhadamente no trabalho citado²⁹. Posteriormente, os mesmos autores fizeram uma compilação das diversas aplicações de TTN em síntese orgânica^{30,31}.

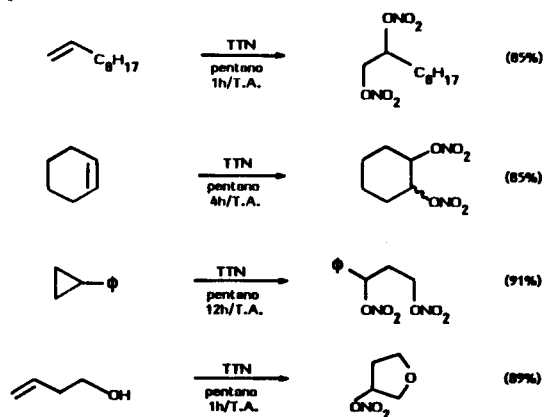
Um exame cuidadoso dos produtos da reação de TTN com algumas olefinas em MeOH a 0°C (ESQUEMA VIII) mostrou que, nestas condições, formam-se também os nitratos, provenientes de um ataque do ânion nitrato ao aduto taliado³².

ESQUEMA VIII

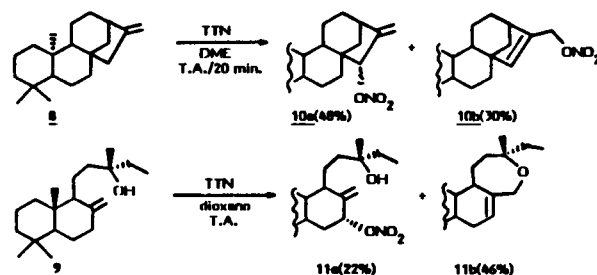


A utilização de um solvente não nucleofílico, tal como pentano, leva à formação dos dinitratos como principais produtos, enquanto que o rearranjo ocorre em menor extensão³³. O ESQUEMA IX relaciona os exemplos que foram estudados.

ESQUEMA IX



A formação de nitratos alílicos foi observada na reação de TTN com diterpenos dos tipos kaureno^{8,34,35} e labdenol^{9,36}, conforme os exemplos mostrados abaixo.



Em um estudo comparativo da oxidação de 1-octeno por acetatos de mercúrio (II), tálio (III) e chumbo (VI) em MeOH a refluxo, Lethbridge et al.³⁷ chegaram aos resultados mostrados na Tabela I; como pode ser observado, as reações com triacetato de tálio e tetracetato de chumbo levam a uma mistura de produtos (12-16), onde predominam largamente os derivados glicólicos:

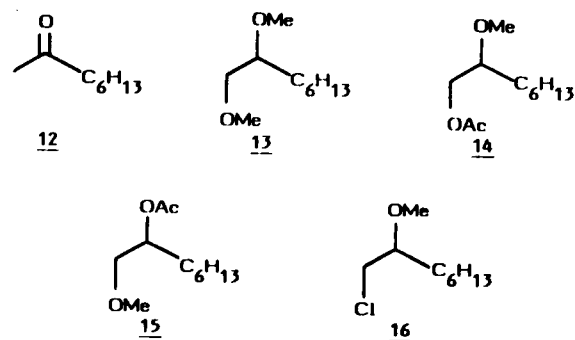
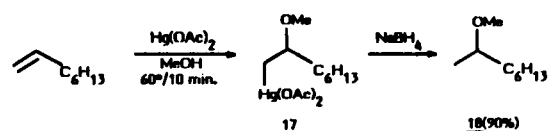


Tabela 1. Oxidação de 1-octeno em MeOH a 60°C.

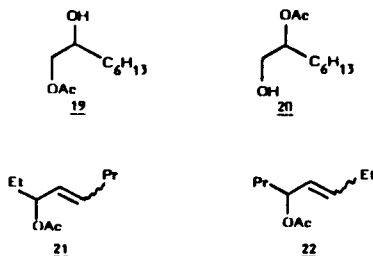
Oxidante	Tempo de reação (h)	Produtos (%)				
		12	13	14	15	16*
Pb(OAc) ₄	0,75	23	52	12	1,4	5
Tl(OAc) ₃	12	6	10	55	23	traços

* A formação do derivado 16 foi justificada pela presença de íons cloreto como impureza no meio reacional.

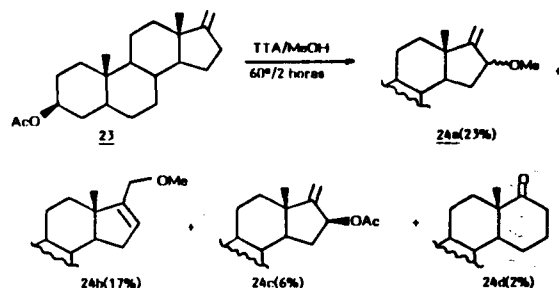
Da reação com diacetato de mercúrio, por outro lado, é possível obter um único produto, uma vez que o aduto 17 é estável e pode ser isolado; seu tratamento com um agente redutor fornece exclusivamente o éter metílico 18.



Em uma extensão do trabalho anterior, os mesmos autores estudam a oxidação de 1-octeno e trans-4-octeno utilizando como solvente AcOH anidro ou AcOH/H₂O³⁸. Nas várias condições reacionais empregadas, os principais produtos obtidos da reação de 1-octeno com TTA são os hidroxiacetatos 19 e 20, enquanto que a oxidação do trans-4-octeno fornece principalmente os acetatos alílicos 21 e 22.

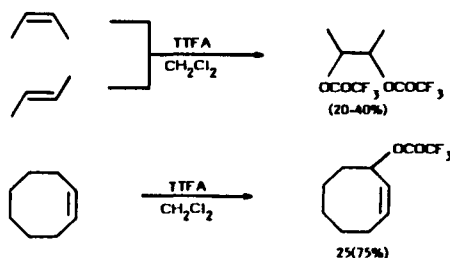


De maneira semelhante, éteres alílicos são os principais produtos encontrados na reação da olefina esteroidal 23 com TTA em MeOH³⁹.



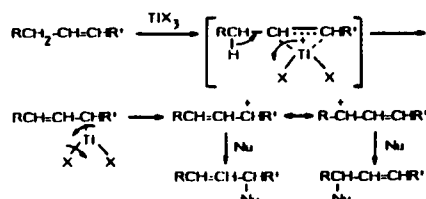
Cis e trans-2-butenos reagem com TTFA em diclorometano fornecendo como principal produto o bis-(trifluoroacetato) correspondente, enquanto que cicloocteno leva predominantemente ao trifluoroacetato alílico 25 (ESQUEMA X)⁴⁰.

ESQUEMA X

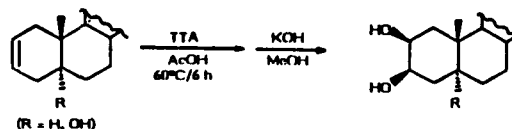


A formação de 25, assim como dos já mencionados nitratos (10a, 10b, 11a), acetatos (21, 22 e 24c) e éteres (24a e 24b) alílicos, pode ser explicada através do mecanismo geral mostrado no ESQUEMA XI.

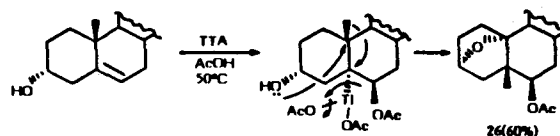
ESQUEMA XI



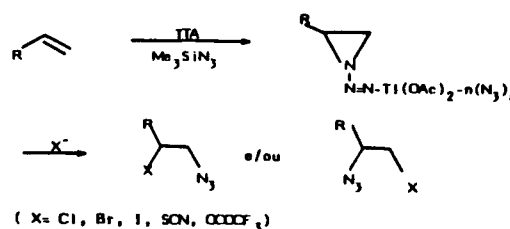
O tratamento de $\Delta^{2,3}$ -esteróides com TTA/AcOH, seguido de hidrólise do produto bruto, levou à formação predominante do β -cis-diol correspondente⁴¹:



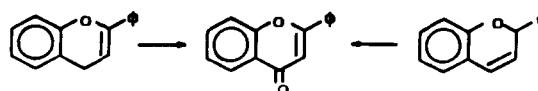
Já 3-hidroxi- $\Delta^{5,6}$ -esteróides fornecem preferencialmente o produto 26, proveniente de um rearranjo do intermediário oxitaliado⁴².



Olefinas reagem com TTA em presença de Me₃SiN₃ formando adutos que, por tratamento com nucleófilos, levam às azidas correspondentes⁴³⁻⁴⁵.

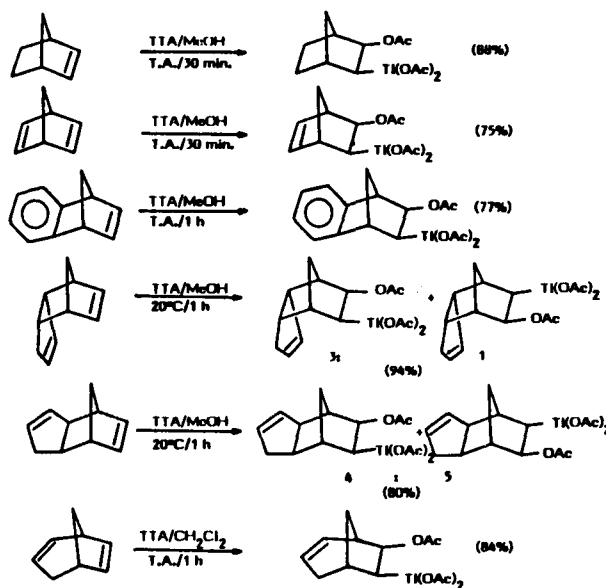


A oxidação de 2- e 3-flavonos a flavonas foi efetuada por reação com 2 equivalentes de TTN em MeOH, com rendimento de apenas 20%⁴⁶.

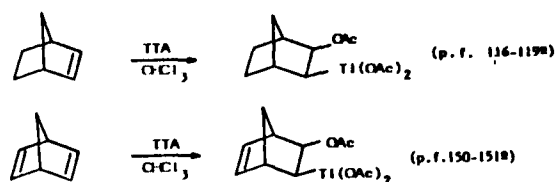


Adutos oxitaliados estáveis foram obtidos por Uemura et al.^{47,48}, pelo tratamento de norborneno e derivados com TTA/AcOH. Conforme se vê no ESQUEMA XII, a acetoxitaliação se processa de maneira cis-exo.

ESQUEMA XII



Deve-se observar que adutos oxitaliados de norborneno e norbornadieno já haviam sido anteriormente isolados e caracterizados por Pande e Winstein²³:

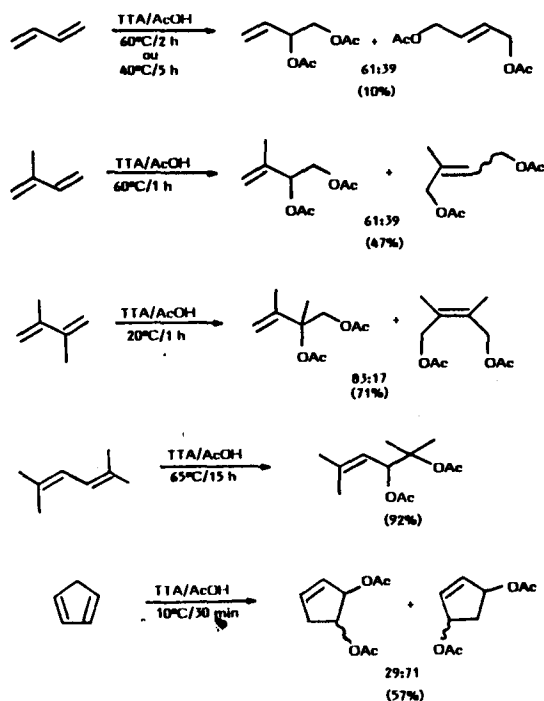


Vários estudos cinéticos sobre a oxidação de alquenos com sais de tálio (III) devem ainda ser mencionados. Assim, a reação de diversas olefinas mono e dissustituídas com TTN e TTA foi exaustivamente estudada, do ponto de vista mecanístico, por Zador e Fliszar⁴⁹⁻⁵³. A oxitaliação de 1-hexeno com TTFA e TTA, em diversas condições experimentais, foi detalhadamente investigada por Bloodworth e Lapham⁵⁴. O mecanismo da oxidação de olefinas por TTN, perclorato e sulfato de tálio (III) foi também objeto de estudo de Strasak et al.⁵⁵⁻⁵⁷; a proporção entre compostos carbonílicos e derivados glicólicos formados pela oxidação de uma série de alquenos é interpretada em função da temperatura, do meio reacional e da estrutura dos substratos.

III.2 – Reações com dienos

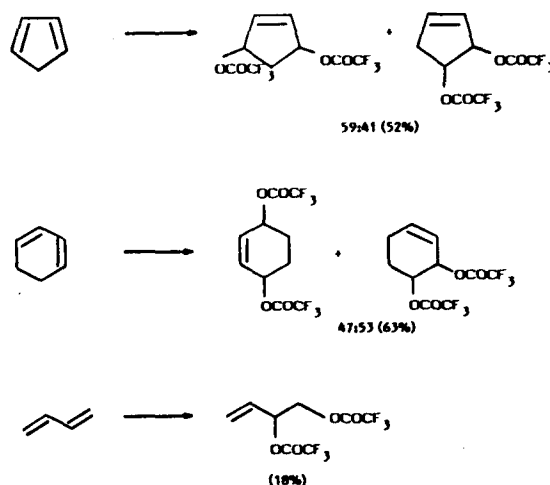
Estudando a reação de diversos dienos conjugados com TTA/AcOH, Uemura et al.⁵⁸ observaram a formação dos produtos 1,2- e 1,4-diacetoxilados – com predominância dos primeiros – em rendimentos que variaram de 10 a 92% (ESQUEMA XIII).

ESQUEMA XIII

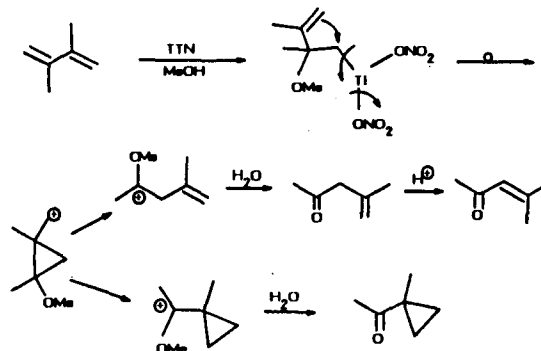


Resultados semelhantes foram encontrados na oxidação de diolefinas com TTFA em diclorometano⁴⁰ (ESQUEMA XIV).

ESQUEMA XIV

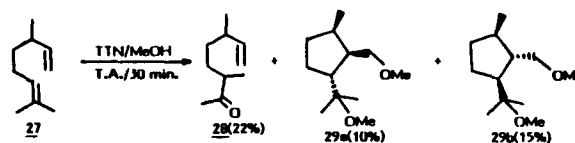


Por outro lado, o tratamento de alguns dos mesmos dienos com TTN/MeOH resulta na migração do grupo vinila, segundo o mecanismo ilustrado a seguir para o 2,3-dimetil-1,3-butadieno⁵⁹.

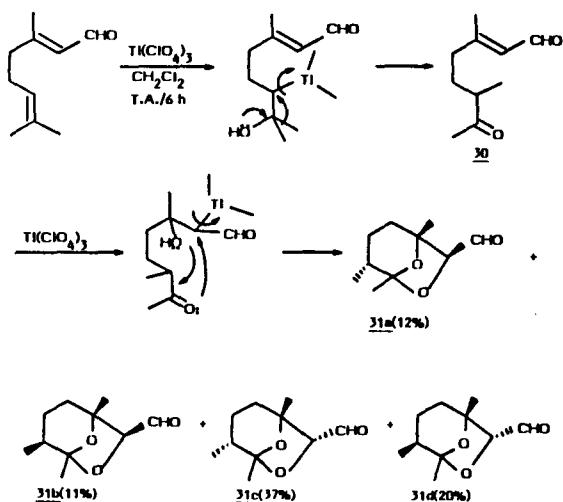


Substratos diolefinícos com estrutura apropriada podem sofrer ciclizações, por tratamento com sais de tálio (III), formando ligações C – C ou C – O, conforme os exemplos que serão discutidos a seguir.

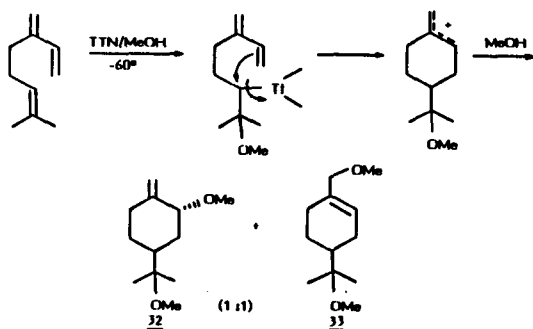
Em uma série de estudos sobre a complexação de terpenos com metais de transição, foi incluída a reação de 3,7-dimetil-1,6-octadieno 27 com íons tálio⁶⁰. Assim, a oxidação de 27 com TTN/MeOH leva a uma mistura de produtos onde predominam a cetona 28 – proveniente de uma oxitaliação da dupla mais substituída, seguida de migração do grupo metila – e os diéteres 29a e 29b – provenientes de ciclização do intermediário oxitaliado.



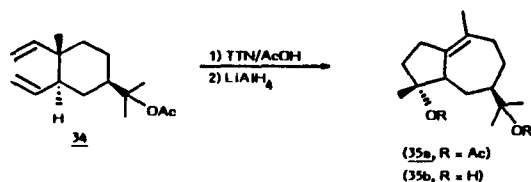
Da mesma maneira, o produto de rearranjo **30** (semelhante a **28**) é obtido intermediariamente na oxidação de citral com perclorato de tálio (III). Posteriormente, **30** reage com outro equivalente do sal, formando uma mistura dos aldeídos isoméricos **31** com rendimento total de 80%⁶¹.



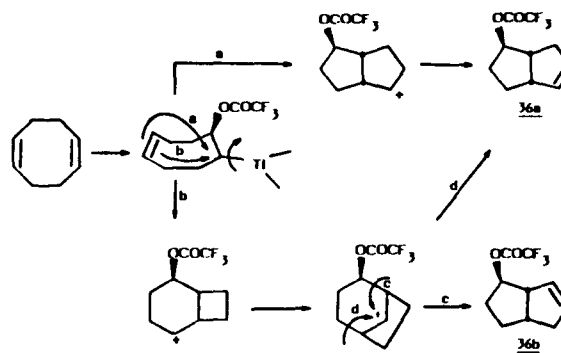
Reação de mirceno com TTN/MeOH à temperatura ambiente leva a uma mistura complexa de produtos; efetuando-se a reação a -60°C , entretanto, obtêm-se os produtos ciclizados **32** e **33**, com rendimento total de 50%⁶².



Tratamento de acetato de elemol **34** com TTN/AcOH fornece o diacetato **35a**, que após redução leva ao guaienediol **35b** em 63,5% de rendimento. Reações de outros derivados do elemol com TTN também são discutidos⁶³.

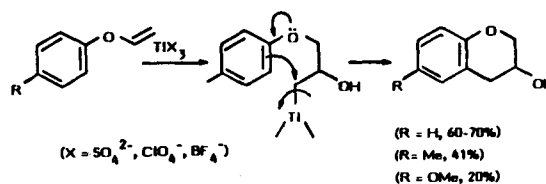


A oxidação de 1,5-ciclooctadieno com TTFA em diclorometano fornece uma mistura dos produtos de ciclização transanular **36a** e **36b**, numa proporção de 3 : 2, segundo o mecanismo proposto a seguir⁶⁴:

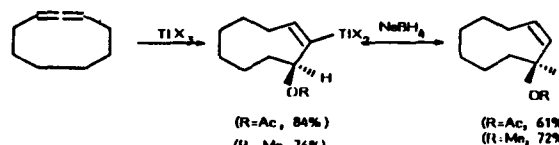


Reação do mesmo dieno com TTA/MeOH, entretanto, resulta na formação de vários produtos em baixo rendimento⁵⁸.

Éteres aril-álílicos também sofrem ciclizações quando tratados com sais de tálio (III) em meio ácido, levando ao 3-cromanol correspondente como principal produto⁶⁵:

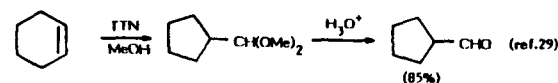
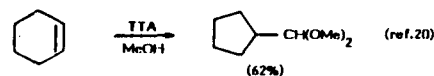


Em um estudo sobre a estereoquímica da oxitáliação de 1,2-ciclononadieno, Bach⁶⁶ efetua a sua reação com TTA e TTN em diversas condições experimentais. O aduto de tálio formado é estável e pôde ser isolado. Seu tratamento posterior com um redutor forneceu o derivado alílico correspondente com bons rendimentos.

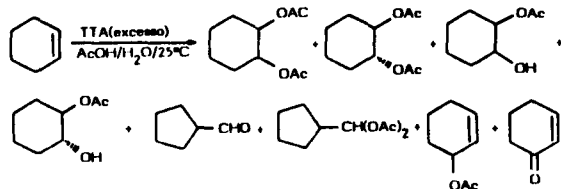


III.3 – Reações de contração, expansão e outros rearranjos de anéis

Conforme mencionado anteriormente (v. Esquema III) olefinas endocíclicas, quando tratadas com sais de tálio (III), podem sofrer uma contração de anel, levando ao composto carbonílico correspondente; dependendo das condições reacionais, o produto pode ser isolado ainda na forma protegida, como mostram os exemplos a seguir.



Os primeiros estudos que fazem referência a este tipo de contração foram efetuados com ciclohexeno e TTA¹⁹⁻²², sendo que sempre se obtinha mistura de produtos. Em um dos casos relatados, por exemplo, a oxidação de ciclohexeno chegou a fornecer 8 diferentes produtos²².

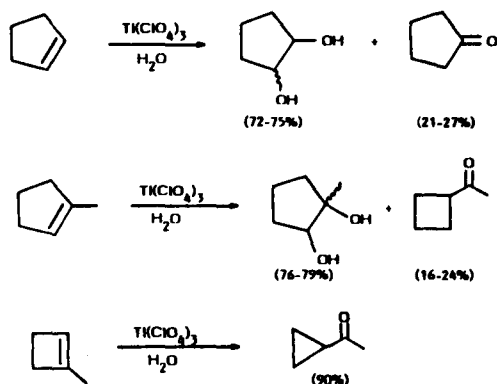


Posteriormente, McKillop e Taylor²⁹ verificaram que a utilização de TTN para a oxidação de ciclohexeno, bem como de outras olefinas endocíclicas, leva preferencialmente ao produto de contração do ciclo. Os autores fazem ainda uma comparação com os resultados obtidos pela reação com TTFA, concluindo ser o TTN mais eficiente para este tipo de rearranjo. A Tabela II apresenta um resumo dos resultados obtidos.

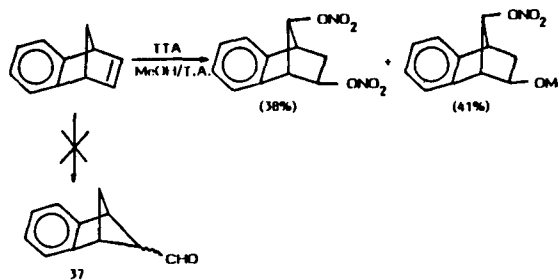
TABELA II - Oxidação de olefinas cíclicas

SUBSTRATO	PRODUTO	OXIDANTE	RENDIMENTO
		TTFA/éter	66%
		TTN/MeOH	85%
		TTFA/éter	57%
		TTN/MeOH	64%
		TTFA/éter	35%
		TTN/MeOH	86%
		TTFA/éter	16%
		TTN/MeOH	21%

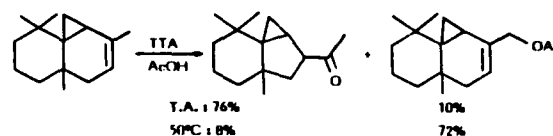
A reação de contração de anel não é, entretanto, um processo geral. Ciclopenteno, por exemplo, reage com $Tl(ClO_4)_3/H_2O$ levando a uma mistura de 1,2-diol e ciclopentanona, enquanto que 1-metil-ciclopenteno fornece, além do 1,2-diol, o produto de contração correspondente; 1-metil-ciclobuteno, por sua vez, forma exclusivamente ciclobutimilcetona (ESQUEMA XV)¹⁰.



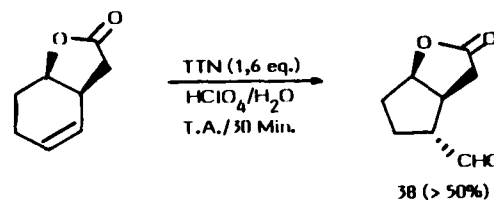
Benzonorbonadieno reage com TTN/MeOH fornecendo produtos de nitração oxidativa, não se observando a formação do produto de contração 37⁶⁷.



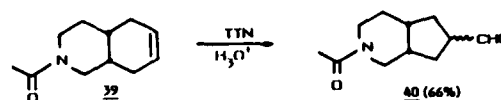
A influência da temperatura na proporção entre o produto de contração e o derivado alílico foi observada durante um estudo da oxidação de tujopseno com TTA/ Δ -OH⁶⁸.



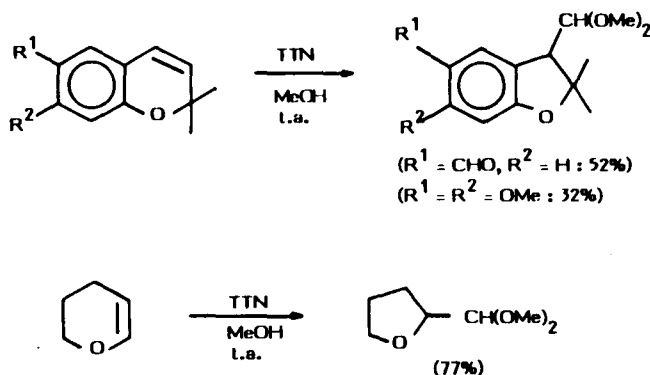
A reação de contração de anel foi aplicada com sucesso na obtenção do aldeído 38, um intermediário-chave na síntese de 11-desoxiprostaglandinas⁶⁹.



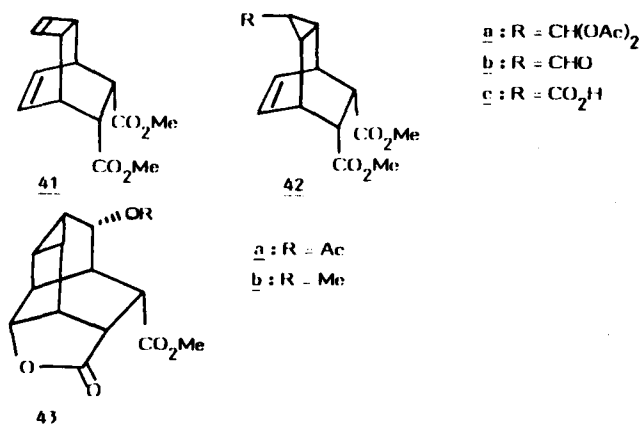
Da mesma maneira, o aldeído 40 foi obtido pela reação de 39 com TTN⁷⁰.



Produtos de contração de anel foram obtidos pela oxidação de alguns cromenos, assim como do dihidropirano, com TTN/MeOH⁷¹.



A reação do triciclodécadieno **41** com TTA, TTN e $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ fornece os produtos de contração de ciclo **42a**, **42b** ou **42c**, dependendo das condições experimentais empregadas; são obtidos também os produtos **43a** e **43b**, provenientes de uma ciclização seguida de rearranjo do esqueleto⁷² (V. item 3.1.4).



Na Tabela III são resumidos os resultados obtidos.

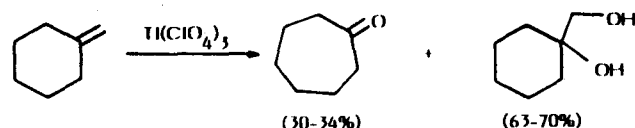
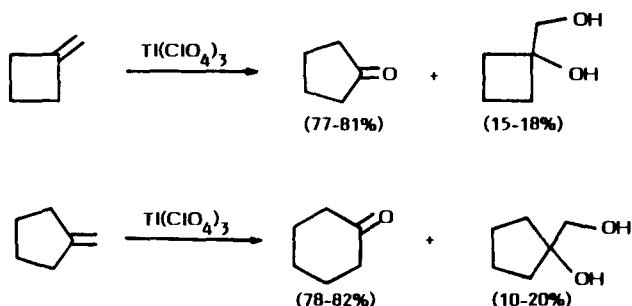
Tabela III. Oxidação de **41** com sais de $\text{Pb}(\text{IV})$ e $\text{Tl}(\text{III})$.

Reagente	Solvente	Tem. (°C)	Produtos (Rendimento)
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	AcOH	70	42a (67%)
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	AcOH	100	42a (63%)
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	AcOH/ BF_3	70	42c (67%)
$\text{Pb}(\text{OAc})_4$	AcOH/ BF_3	100	42c (20%)
TTA	AcOH	25	42a (61%) + 43a (5%)
TTA	AcOH	118	42b (59%) + 42c (31%)
TTN	MeOH	25	42b (8%) + 43b (11%)
TTN	MeOH	65	42b (24%) + 43b (10%)

Ao contrário das olefinas endocíclicas, metilenocicloalcanos caracterizam-se por levar ao produto de expansão de ciclo, quando tratados com sais de tálio (III) (v. Esquema III).

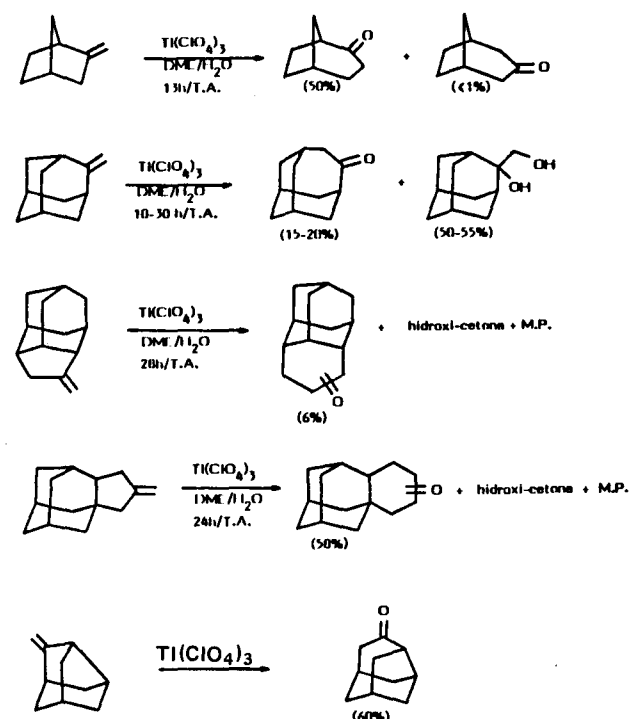
Os primeiros estudos sobre a oxidação de olefinas exocíclicas foram efetuados por Halpern et al., em seu estudo já citado sobre a cinética da oxidação de diversos alquenos por perclorato de tálio (III)¹⁰. No ESQUEMA XVI mostram-se alguns exemplos representativos dos resultados obtidos por estes autores.

ESQUEMA XVI

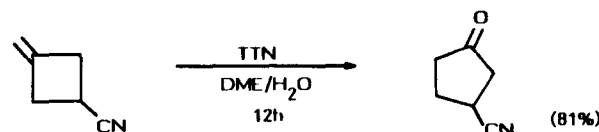


A expansão de anel promovida por sais de tálio (III) foi observada também nos sistemas adamantano e norbornano, conforme resumido no ESQUEMA XVII^{73,74}. As condições utilizadas, entretanto, parece não serem as mais adequadas para se efetuar este tipo de rearranjo.

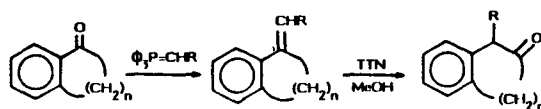
ESQUEMA XVII



Os mesmos autores efetuaram também a reação de metileno ciclobutano carbonitrila com TTN, obtendo como único produto a cetona expandida correspondente⁷³.

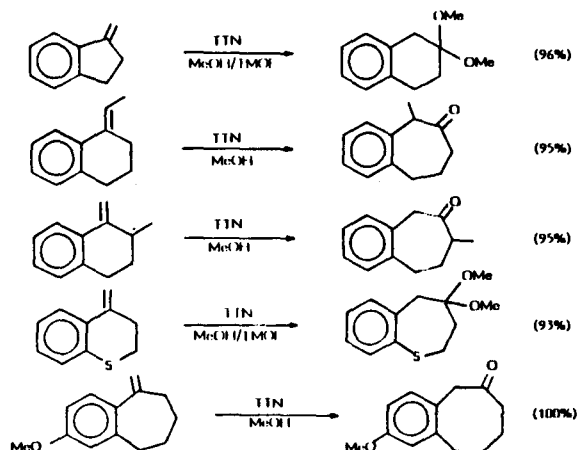


Um método para a expansão regioselectiva do anel de arilalquilcetonas cíclicas, através de uma reação de Wittig seguida de tratamento por TTN, foi desenvolvido por Taylor e McKillop⁷⁵.

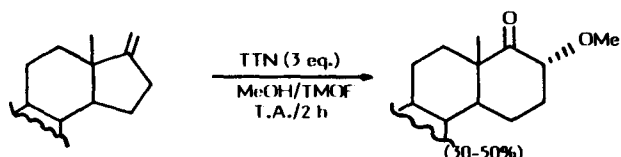


Algumas conversões típicas são mostradas no ESQUEMA XVIII.

ESQUEMA XVIII

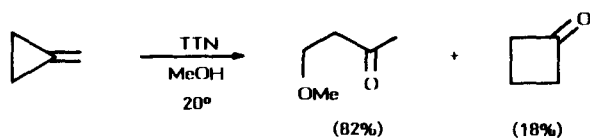


17-Metilenos esteróides reagem com TTN levando a produtos de expansão de anel⁷⁶:

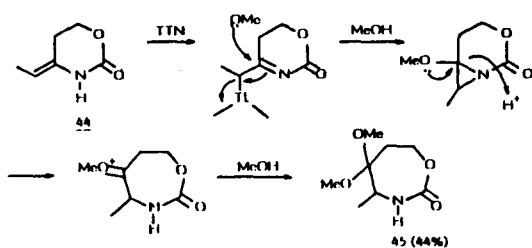


Deve-se notar que estes resultados diferem dos obtidos pelo tratamento do mesmo esteróide com TTA/MeOH (cf. ref. 39).

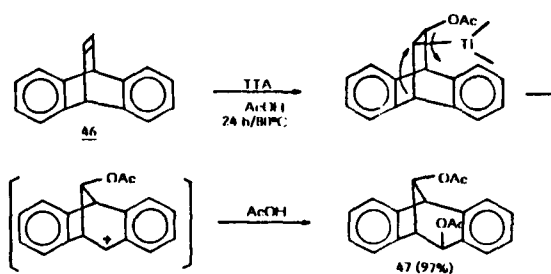
Tratado com TTN/MeOH, metilenociclopropano fornece preferencialmente a 4-metoxi-2-butanona, juntamente com uma pequena quantidade da ciclobutanona⁷⁷:



O mecanismo mostrado a seguir foi proposto para explicar a obtenção de 45 pelo tratamento da enamida 44 com TTN/MeOH⁷⁸:

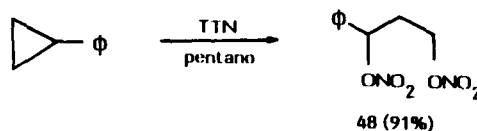


A oxidação de dibenzobicyclo [2 . 2 . 2] octatrieno 46 com sais de chumbo, tálio e mercúrio, em várias condições experimentais, foi detalhadamente estudada por Tanner et al.⁷⁹. Da reação de 46 com TTA/AcOH obteve-se como único produto o diacetato 47, proveniente de um rearranjo do aduto oxitaliado, conforme mostrado a seguir.



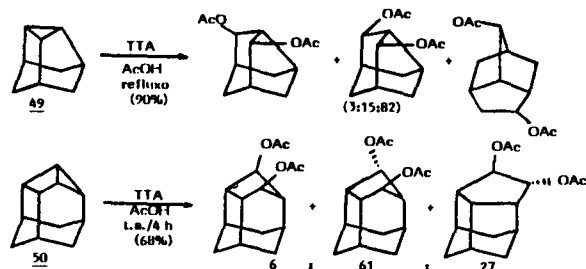
A reação de ciclopropanos com sais de tálio (III) leva predominantemente aos derivados glicólicos, com abertura do anel. Dependendo da estrutura do substrato, pode ocorrer um rearranjo do tipo Wagner-Meerwein. A seguir serão mostrados alguns exemplos deste tipo de reação.

Fenilciclopropano reage com TTN em pentano levando ao dinitrato 48, proveniente de uma abertura do anel³³.

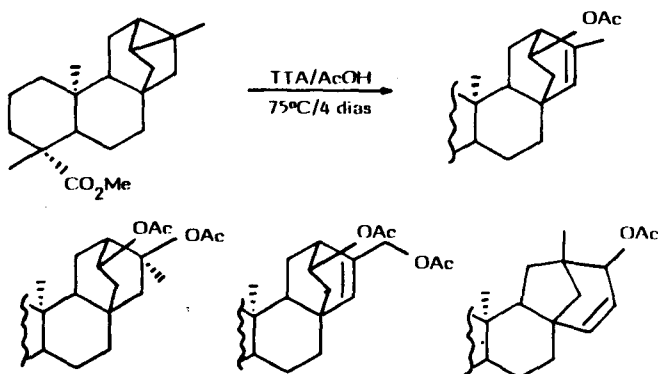


O ESQUEMA XIX reúne os resultados obtidos por tratamento do triaxano 49⁸⁰ e do dehidronoriceano 50⁸¹ com TTA/AcOH.

ESQUEMA XIX



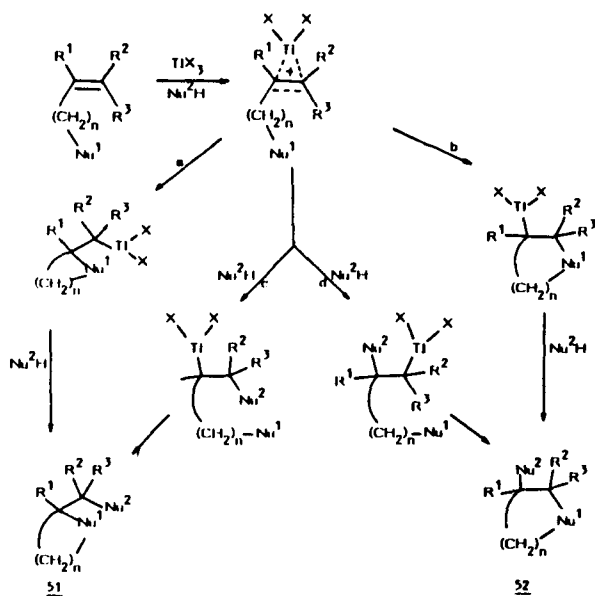
A clivagem do anel ciclopropânico foi observada também no traquilobanoato de metila, que tratado por TTA/AcOH forneceu uma mistura de 15 produtos, dos quais os 4 principais são mostrados abaixo^{82,83}.



III.4 – Reações de ciclizações de álcoois e ácidos carboxílicos insaturados

Substratos insaturados contendo em posição adequada um substituinte nucleofílico podem levar a produtos cíclicos, quando tratados com sais de tálio (III). Ácidos carboxílicos (ou ésteres) insaturados formariam lactonas, enquanto que alquenóis forneceriam os ésteres cíclicos correspondentes, segundo as seqüências alternativas mostradas no ESQUEMA XX.

ESQUEMA XX

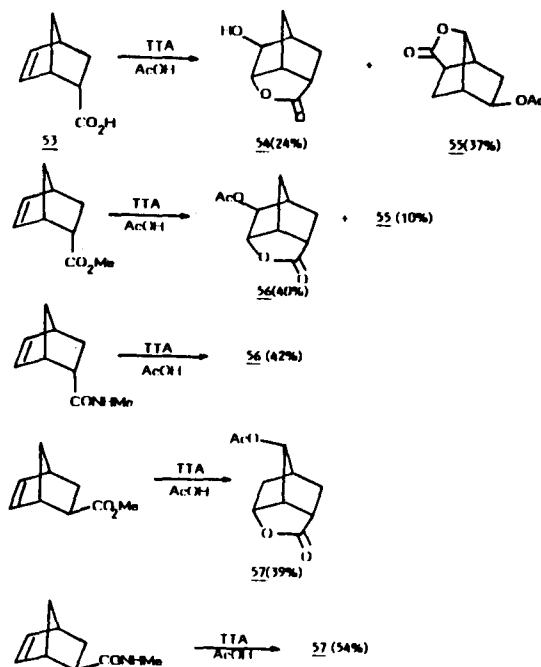


O complexo π inicialmente formado pode sofrer ataque do nucleófilo interno (caminhos *a* e *b*) ou do solvente (caminhos *c* e *d*), levando a 4 diferentes adutos oxitaliados; estes, por sua vez, decompõem-se formando os derivados cíclicos 51 ou 52. A natureza do produto final vai depender, portanto, de inúmeros fatores, sendo que nem sempre é possível prever o composto que se formará preferencialmente. Padrão de substituição da olefina, número de átomos do anel a ser formado, natureza do sal utilizado, competição entre o nucleófilo interno e o solvente, e possibilidade de ocorrerem rearranjos, são alguns dos fatores que devem ser levados em conta.

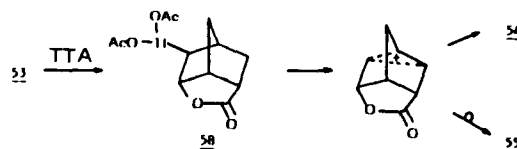
No caso de ácidos carboxílicos (e derivados), poucos são os exemplos de ciclização encontrados na literatura, como veremos a seguir.

A reação de TTA com o ácido 5-norborneno-2-carboxílico 53, bem como com alguns de seus derivados, foi estudada primeiramente por Moriarty e Gopal¹² (ESQUEMA XXI).

ESQUEMA XXI

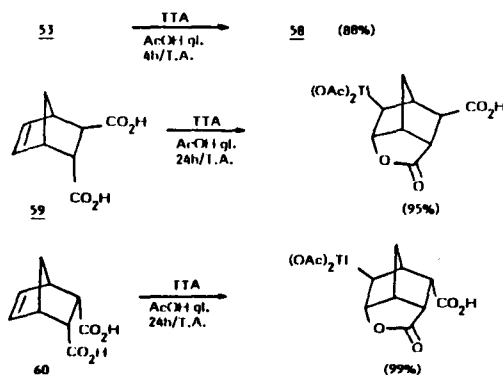


Os autores comparam estes resultados com os obtidos pelo tratamento dos mesmos substratos com tetraacetato de chumbo⁸⁴, e sugerem a formação do aduto oxitaliado 58 como intermediário, embora não tenha sido possível o seu isolamento.



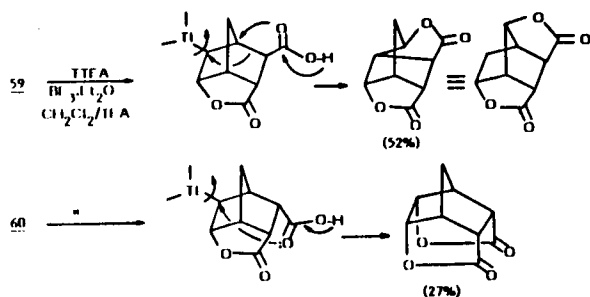
Reinvestigando a reação de 58 com TTA, McKillop e Taylor⁸⁵ observaram que, ao contrário do que havia sido anteriormente relatado¹², o aduto 58 é estável e pode ser isolado; da mesma maneira, os diácidos 59 e 60 fornecem os adutos correspondentes com ótimos rendimentos (ESQUEMA XXII).

ESQUEMA XXII



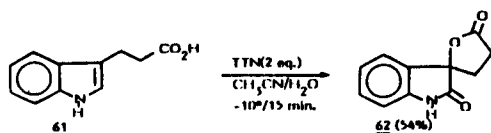
Mais tarde, Uemura et al.⁴⁷ também isolaram e caracterizaram o aduto 58, por reação de 53 com TTA em MeOH, CH₂Cl₂ ou CHCl₃.

Tratamento dos ácidos norborneno-dicarboxílicos 59 e 60 com TTFA, por sua vez, não fornece adutos estáveis, levando diretamente às bis-lactonas correspondentes⁸⁶.



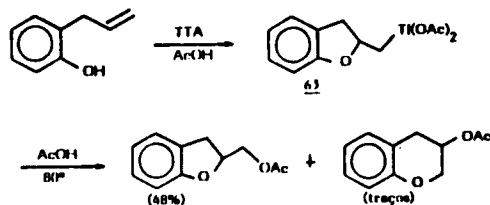
Lactonas foram obtidas também pela reação de triciclo-decadieno 41 com TTA e TTN⁷² (cf. Tabela III).

A oxidação do derivado indólico 61 com 2 equivalentes de TTN forneceu a espiro-lactona 62 com rendimento de 54%⁸⁷.

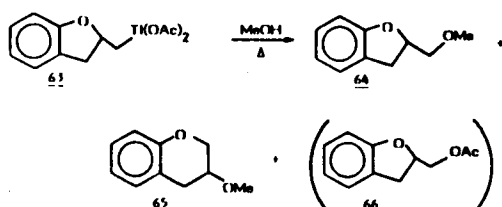


Esta reação foi aplicada com sucesso à síntese da triptiquivalina G⁸⁷.

A formação de éteres cíclicos por tratamento de orto-alilfenol com TTA foi observada pela primeira vez por Kabbe²⁰, que isolou o aduto de tálio intermediário 63:

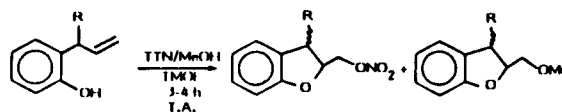


Mais tarde, esta reação foi reinvestigada por Lethbridge et al.⁸⁸, em um estudo comparativo sobre a oxidação do orto-alilfenol com sais de mercúrio, chumbo e tálio. O aduto 63, isolado em 55% de rendimento, levou predominantemente aos ésteres cíclicos 64 e 65 (1 : 1), com traços de 66, (1 : 1), com traços de 66, quando aquecido a refluxo em MeOH. Os rendimentos não foram fornecidos.

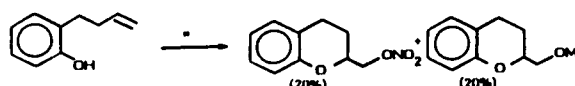


Uma extensão desta reação a orto-alil-fenóis substituídos foi recentemente relatada⁸⁹: tratamento dos alilfenóis 67, 68 e 69 com TTN/MeOH, em presença de TMOF, forneceu uma mistura dos éteres cíclicos de 5 membros, embora com baixos rendimentos; da mesma maneira, orto-3-butenil-fenol forneceu os benzopiranos correspondentes (ESQUEMA XXIII).

ESQUEMA XXIII

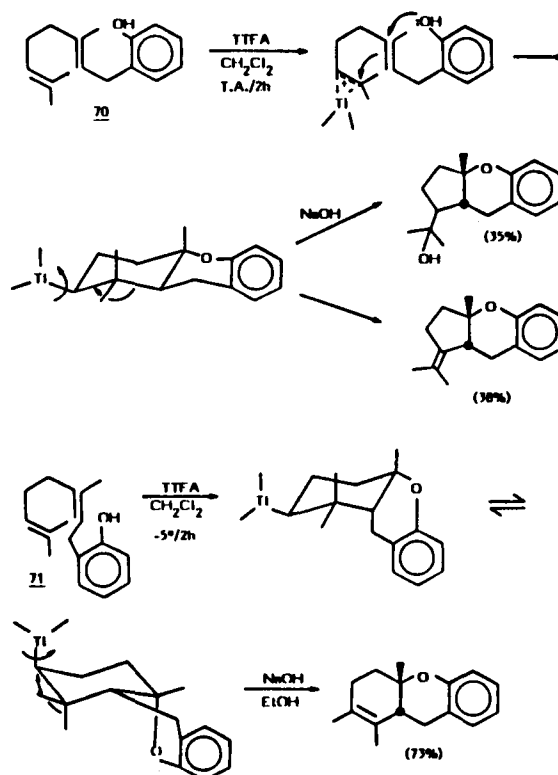


67, R = H	67a (30%)	67b (30%)
68, R = Me	68a (20%)	68b (10%)
69, R = ϕ	69a (25%)	69b (25%)

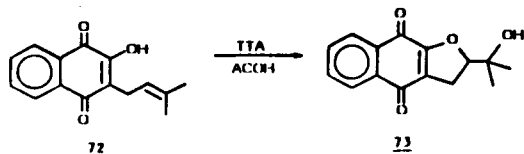


A reação dos orto-prenilfenóis 70 e 71 com TTFA, por sua vez, leva à formação de derivados benzopirânicos, conforme se mostra no ESQUEMA XXIV⁹⁰; a formação do anel carbocíclico de 5 ou 6 membros vai depender de esteoquímica da ligação dupla que sofre o ataque intramolecular.

ESQUEMA XXIV

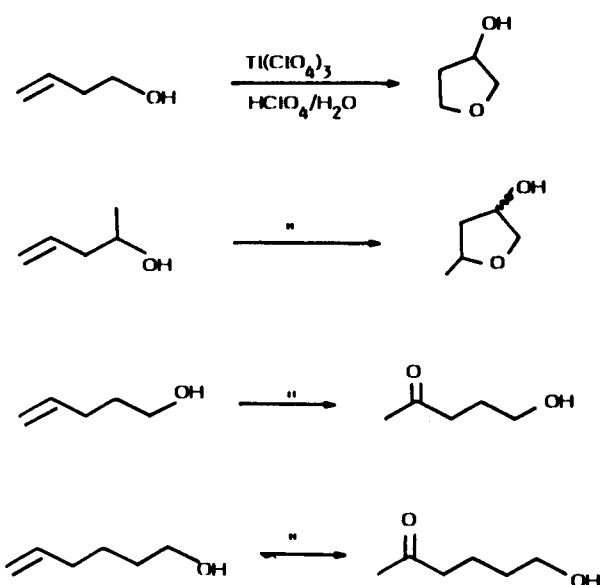


Estudando a reação do lapachol 72 com TTA em ácido acético, sob diversas condições experimentais, observamos a formação de uma mistura de produtos, com predominância do derivado naftofurânico 73⁹¹.

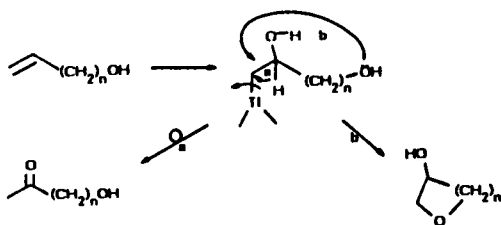


A reação de alguns álcoois insaturados alifáticos com sais de tálio (III) foi estudada por Byrd e Halpern¹³, que obtiveram os resultados mostrados no ESQUEMA XXV.

ESQUEMA XXV

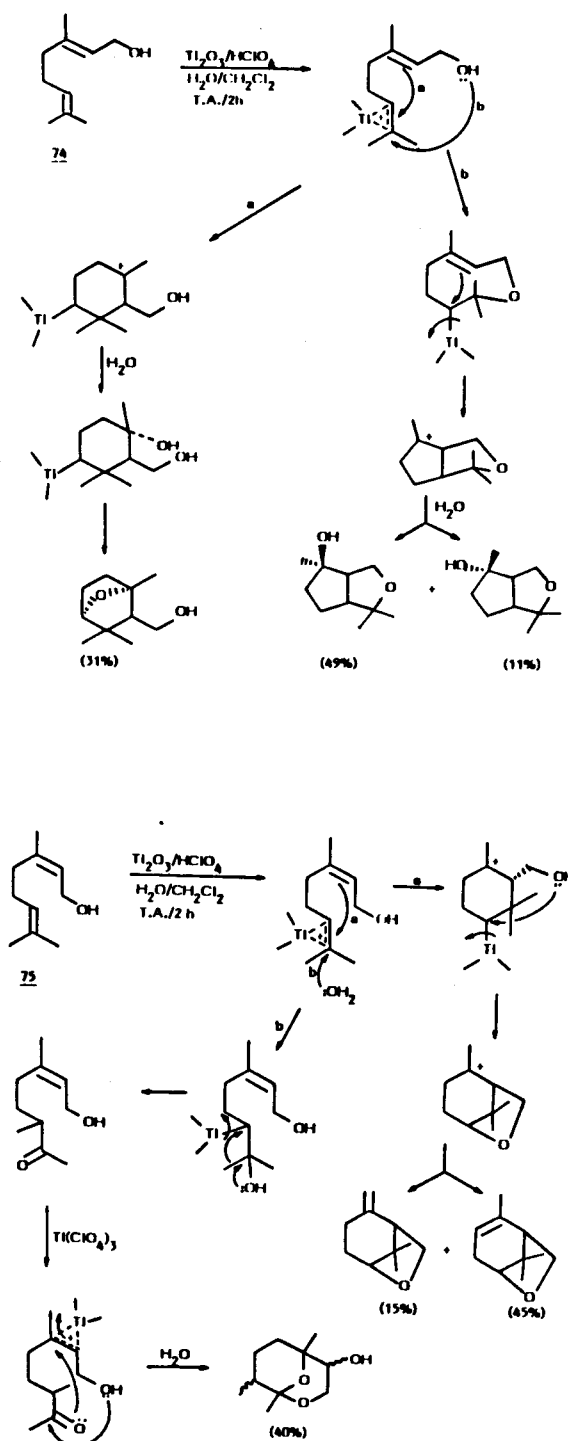


Tais resultados fazem supor que nestes casos a primeira etapa da reação seja a formação de um aduto oxitaliado sem participação do nucleófilo interno; numa segunda etapa é que haveria, então, a ciclização ou o rearranjo oxidativo, aparentemente em função do tamanho da cadeia carbônica:



Yamada et al., estudaram a reação dos monoterpênos isoméricos geraniol 74⁹² e nerol 75⁹³ com $Ti(ClO_4)_3$, chegando aos resultados apresentados no ESQUEMA XXVI.

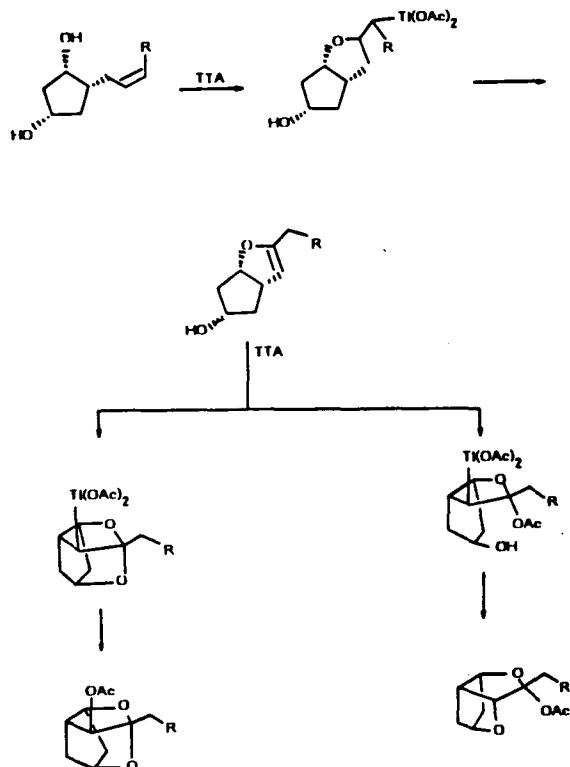
ESQUEMA XXVI



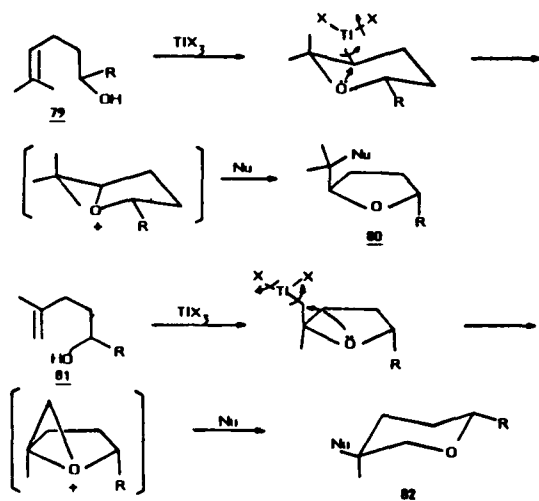
A obtenção de diferentes produtos depende, portanto, das diferentes geometrias da dupla ligação em 74 e 75.

A reação de derivados da $PGF_{2\alpha}$ com TTA foi estudada cuidadosamente por Simonides et al.^{94,95}, que propõem a seqüência mostrada no ESQUEMA XXVII para explicar a formação dos diferentes produtos obtidos.

ESQUEMA XXVII

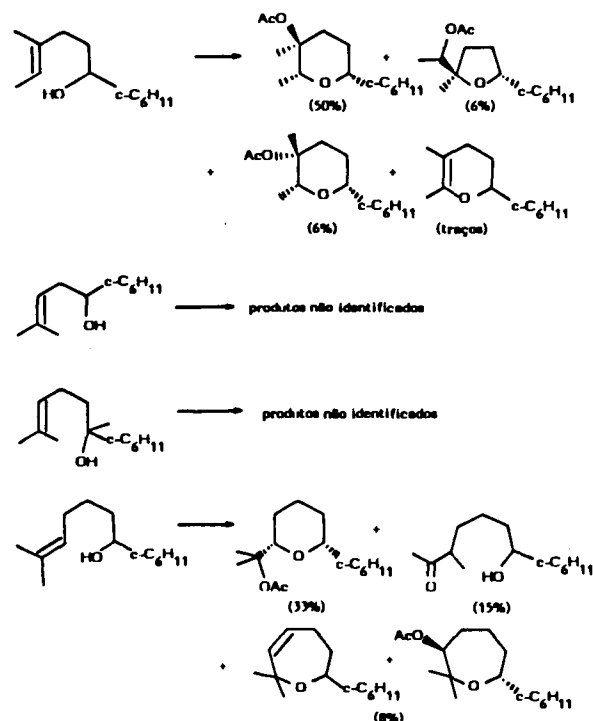


A reação de diversos 3-alquenóis substituídos com TTN e TTA foi recentemente estudada por Bartlett et al.⁹⁶. Dependendo do padrão de substituição da dupla ligação, bem como do carbono que contém a hidroxila, são obtidos derivados tetrahidrofurânicos ou tetrahidropirânicos. Os autores sugerem que o aduto taliado cíclico inicialmente formado sofre um rearranjo, com participação do oxigênio do anel, levando a produtos de contração ou expansão de ciclo. Os dois exemplos mostrados a seguir são ilustrativos do mecanismo proposto.

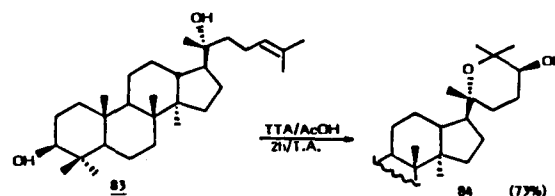


Embora o método funcione bem para a formação estereosseletiva de derivados tetrahidrofurânicos trans-2,5-dissubstituídos (p. ex., 79 → 80), sua aplicabilidade não é geral, como se vê nos exemplos mostrados no ESQUEMA XXVIII.

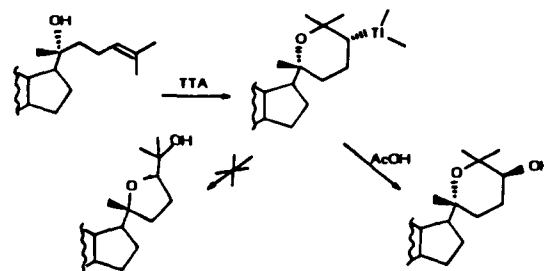
ESQUEMA XXVIII



Estudando a reação do triterpeno 83 com TTA/AcOH, observamos a formação do derivado tetrahidropirânico 84 como principal produto⁹⁷, contrariando os resultados descritos por Bartlett et al.⁹⁶.

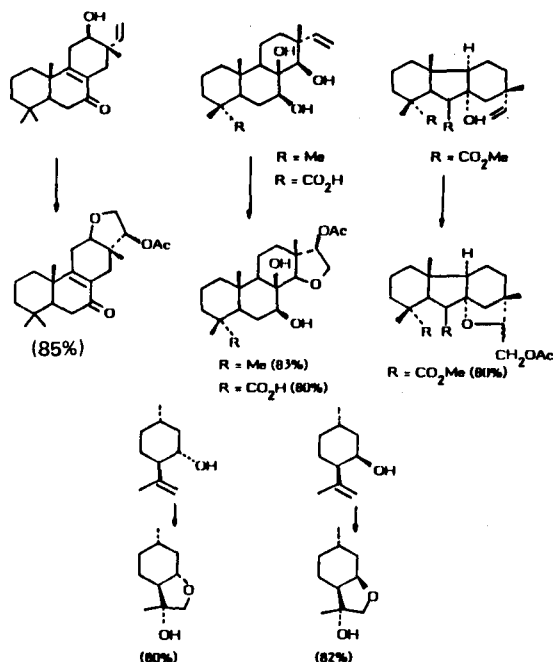


Acreditamos que a reação se processe através do mesmo mecanismo proposto por Bartlett, porém que a solvólise do aduto taliado ocorra antes do rearranjo, devido ao maior impedimento estérico existente neste caso:

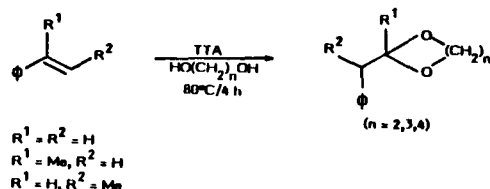


Recentemente, demonstramos a viabilidade da ciclização de 3-alquenóis, pelo seu tratamento com TTA⁹⁸. Em todos os exemplos estudados, como se vê no ESQUEMA XXIX, a reação se processa de maneira estereosseletiva e com bons rendimentos.

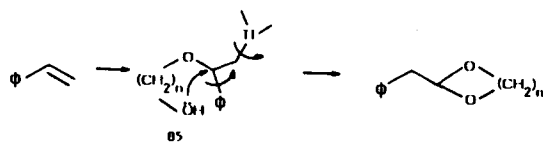
ESQUEMA XXIX



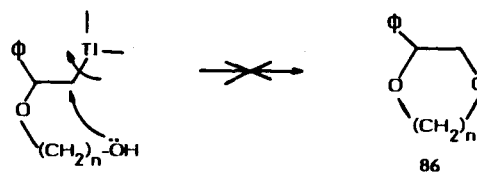
A reação de estireno e α - e β -metilestireno com TTA, usando-se dióis como solventes, leva também a produtos cíclicos⁹⁹:



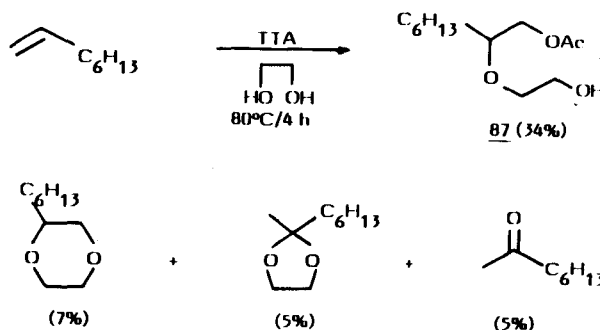
A obtenção destes cetais cíclicos é explicada através de um rearranjo, com concomitante ciclização, do aduto oxidado 85:



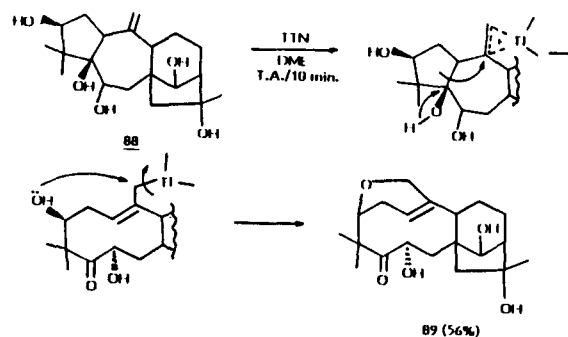
Deve-se notar que não houve formação do produto 86, proveniente de um ataque direto da hidroxila ao carbono contendo o tálio:



Por outro lado, substituindo-se o grupamento fenila por alquila, que possui menor aptidão migratória, observou-se a formação de uma mistura de produtos, onde predomina a derivado acíclico 87:



A reação de graianotoxina-II 88 com TTN levou ao produto de rearranjo oxidativo/ciclização 89, através do mecanismo proposto a seguir¹⁰⁰:



AGRADECIMENTOS

Ao prof. Angelo C. Pinto pelo incentivo durante a redação deste trabalho; aos prof. Nicola Petragani e J. V. Comassetto pela leitura crítica do manuscrito.

Ao Carlos Alberto Brandt pela execução dos desenhos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McKillop, A. e Taylor, E. C.; Adv. Organomet. (1973) 9, 4.
- McKillop, A. e Taylor, E.C.; Adv. Organomet. Chem. (1973) 11, 147.

- ³ Taylor, E. C. e McKillop, A.; *Aldrichimica Acta* (1970) 3, 4.
- ⁴ Taylor, E. C. e McKillop, A.; *Acc. Chem. Res.* (1970) 3, 338.
- ⁵ a) Yasuda, Y. e Okawara, R.; *Organomet. Chem. Rev.* (1967) 2, 225.
b) Kurosawa, H. e Okawara, R.; *Organomet. Chem. Rev. (A)* (1970) 6, 65.
c) Lee, A. G.; *Quart. Rev.* (1970) 24, 310.
d) Okawara, R.; *Pure Appl. Chem.* (1972) 30, 499.
e) Weidlein, J.; *J. Organomet. Chem.* (1973) 49, 257.
f) Beletskaya, I. P. et al.; *J. Organomet. Chem.* (1973) 59, 1.
g) Lee, A. G.; *Organomet. React.* (1975) 5, 1.
- ⁶ McKillop, A. e Taylor, E. C.; "Compounds of Thallium in Organic Synthesis", in *Comprehensive Organometallic Chemistry*; G. Wilkinson et al., Ed.; Pergamon Press, Oxford; (1982) Vol. 7.
- ⁷ McKillop, A. et al.; *Tetrahedron Lett.* (1970) 5275.
- ⁸ McKillop, A.; Swann, B. P. e Taylor, E. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 4919.
- ⁹ McKillop, A.; Swann, B. P. e Taylor, E. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 3340.
- ¹⁰ Abley, P.; Byrd, J. E. e Halpern, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 2591.
- ¹¹ Wiberg, K. B. e Koch, W.; *Tetrahedron Lett.* (1966) 1779.
- ¹² Moriarty, R. M. e Gopal, H.; *Tetrahedron Lett.* (1972) 347.
- ¹³ Byrd, J. E. e Halpern, J.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 2586.
- ¹⁴ McKillop, A. et al.; *J. Am. Chem. Soc.* (1971) 93, 7331.
- ¹⁵ McKillop, A. et al.; *Tetrahedron Lett.* (1969) 2423.
- ¹⁶ McKillop, A. et al.; *Tetrahedron Lett.* (1969) 2427.
- ¹⁷ Criegee, R.; *Angew. Chem.* (1958) 70, 173.
- ¹⁸ Grinstead, R. R.; *J. Org. Chem.* (1961) 26, 238.
- ¹⁹ Lee, J. B. e Price, M.; *tetrahedron Lett.* (1962) 1155.
- ²⁰ Kabbe, H. J.; *Ann.* (1962) 656, 204.
- ²¹ Anderson, C. B. e Winstein, S.; *J. Org. Chem.* (1963) 28, 605.
- ²² Lee, J. B. e Price, M. J.; *Tetrahedron* (1964) 20, 1017.
- ²³ Pande, K. C. e Winstein, S.; *Tetrahedron Lett.* (1964) 3393.
- ²⁴ Henry, P. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1965) 87, 4423.
- ²⁵ Henry, P. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1966) 88, 1597.
- ²⁶ Ouellette, R. J. et al.; *J. Org. Chem.* (1969) 34, 4104.
- ²⁷ Freppel, C. et al.; *Can. J. Chem.* (1971) 49, 2586.
- ²⁸ Kruse, W. e Bednarski, T. M.; *J. Org. Chem.* (1971) 36, 1154.
- ²⁹ McKillop, A. et al.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973) 95, 3635.
- ³⁰ McKillop, A.; *Pure Appl. Chem.* (1975) 43, 463.
- ³¹ McKillop, A. e Taylor, E. C.; *Endeavour* (1976) 35, 88.
- ³² Bertsch, R. J. e Ouellette, R. J.; *J. Org. Chem.* (1974) 39, 2755.
- ³³ Ouellette, R. J. e Bertsch, R. J.; *J. Org. Chem.* (1976), 41, 2782.
- ³⁴ Ochiai, M. e Fujita, E.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* (1975) 967.
- ³⁵ Fujita, E. e Ochiai, M.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1977), 1948.
- ³⁶ Grant, P. K.; Liao, H. T. L. e Low, K. S.; *Aust. J. Chem.* (1975), 28, 903.
- ³⁷ Lethbridge, A.; Norman, R. O. C. e Thomas, C. B.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1974), 1929.
- ³⁸ Lethbridge, A. et al.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1975) 231.
- ³⁹ Ortar, G. e Torrini, I.; *Tetrahedron* (1977) 33, 859.
- ⁴⁰ Emmer, G. e Zbiral, E.; *Tetrahedron* (1977) 33, 1415.
- ⁴¹ Glotter, E. e Schwartz, A.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1976), 1660.
- ⁴² Schwartz, A. e Glotter, E.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1977) 2470.
- ⁴³ Maxa, E.; Schulz, G. e Zbiral, E.; *Ann.* (1974), 933.
- ⁴⁴ Maxa, E et al., *Ann* (1975) 1705.
- ⁴⁵ Emmer, G. e Zbiral, E.; *Ann.* (1979) 796.
- ⁴⁶ Hatam, N. A. R. e Nacy, W. G.; *Tetrahedron Lett.* (1983) 24, 4455.
- ⁴⁷ Uemura, S.; Miyoshi, H. e Okano, M.; *J. Organomet. Chem.*; (1979) 165, 9.
- ⁴⁸ Uemura, S.; Miyoshi, H.; e Okano, M.; *J. Organomet. Chem.* (1979) 171, 131.
- ⁴⁹ Nadon, L.; Tardat, M.; Zador, M. e Fliszár, S.; *Can. J. Chem.* (1973) 51, 2366.
- ⁵⁰ Nadon, L. e Zador, M.; *Can. J. Chem.* (1974) 52, 2667.
- ⁵¹ Grignon, J. e Fliszár, S.; *Can. J. Chem.* (1974) 52, 3209.
- ⁵² Beaudry, C. e Zador, M.; *J. Organomet. Chem.* (1975) 102, 265.
- ⁵³ Nadon, L. e Zador, M.; *Can. J. Chem.* (1977), 55, 3590.
- ⁵⁴ Bloodworth, A. J. e Lapham, D. J.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1981) 3265.
- ⁵⁵ Strasak, M. e Hrusvosky, M.; *J. Org. Chem.* (1977) 42, 685.
- ⁵⁶ Strasak, M. e Majer, J.; *Tetrahedron Lett.* (1978) 5037.
- ⁵⁷ Strasak, M. e Majer, J.; *J. Org. Chem.* (1980) 45, 3580.
- ⁵⁸ Uemura, S. et al.; *Tetrahedron* (1981) 37, 291.
- ⁵⁹ Murakami, M. e Nishida, S.; *Chem. Lett.* (1981) 997.
- ⁶⁰ McQuillin, F. J. e Parker, D. G.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1975) 2092.
- ⁶¹ Yamada, Y.; Sanjoh, H. e Iguchi, K.; *Tetrahedron Lett.* (1979) 423.
- ⁶² Anteunis, M. e De Smet, A.; *Synthesis* (1974) 868.
- ⁶³ Renold, W.; Ohloff, G. e Norin, T.; *Helv. Chem. Acta* (1979) 62, 985.
- ⁶⁴ Yamada, Y. et al.; *Tetrahedron Lett.* (1977) 2407.
- ⁶⁵ Collier, J. R. e Porter A. S.; *J. C. S. Chem. Comm.* (1972) 618.
- ⁶⁶ Bach, R. D. e Holubka, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974) 4059.
- ⁶⁷ Layton, W. J. et al.; *J. Org. Chem.* (1985) 50, 5372.
- ⁶⁸ Sekizaki, H.; Ito, M. e Inoue, S.; *Bull. Chem. Soc. Jap.* (1978) 51, 2439.
- ⁶⁹ Corey, E. J. e Snider, B. S.; *J. Org. Chem.* (1974) 39, 256.
- ⁷⁰ Holick, W.; Jenny, E. F. e Hüsler, K.; *Tetrahedron Lett.* (1973) 3421.
- ⁷¹ Antus S. et al., *Ber.* (1979) 112, 3879.

- ⁷² Sasaki, T. et al.; J. Org. Chem. (1976) *41*, 2231.
- ⁷³ Farcasiu, D.; Schleyer, P. V. R. e Ledlie, D. B.; J. Org. Chem.; (1973) *38*, 3455.
- ⁷⁴ Farcasiu, M. et al.; Tetrahedron Lett. (1974) 4059.
- ⁷⁵ Taylor, E. C.; Chiang, C. S. e McKillop, A.; Tetrahedron Lett. (1977) 1927.
- ⁷⁶ Forcellese, M. L. et al.; J. Org. Chem. (1981) *46*, 3326.
- ⁷⁷ Salaun, J.; Garnier, B. e Conia, J.M.; Tetrahedron (1974) *30*, 1423.
- ⁷⁸ Back, T. G.; Edwards, D. E. e MacAlpine, G. A.; Tetrahedron Lett. (1977) 2651.
- ⁷⁹ Tanner, D. D.; van Bostelen, P. B. e Lai, M.2 Can. J. Chem. (1976) *54*, 2004.
- ⁸⁰ Covey, D. F. e Nickon, A.; J. Org. Chem. (1977) *42*, 794.
- ⁸¹ Katsushima, T. et al.; Bull. Chem. Soc. Jap. (1980) *53*, 7318.
- ⁸² Campbell, H. M. et al.; Can. J. Chem. (1973) *51*, 4167.
- ⁸³ Campbell, H. M. et al.; Can. J. Chem. (1975) *53*, 20.
- ⁸⁴ Moriarty, R. M.; Walsh, H. G. e Gopal, H.; Tetrahedron Lett. (1966) 4363.
- ⁸⁵ McKillop, A.; Foro, M. E. e Taylor, E. C.; J. Org. Chem. (1974) *39*, 2434.
- ⁸⁶ Taylor, E. C.; Jagdmann Jr., G. E. e McKillop, A.; J. Org. Chem. (1980) *45*, 3373.
- ⁸⁷ Ohnuma, T.; Kimura, Y. e Ban, Y.; Tetrahedron Lett.; (1981) *22*, 4969.
- ⁸⁸ Lethbridge, A.; Norman, R. O. C. e Thomas, C. B.; J. Chem. Soc. perkin I, (1975) 2465.
- ⁸⁹ Forcellese, M. L. et al.; Heterocycles (1983) *20*, 1559.
- ⁹⁰ Yamada, Y. et al.; Tetrahedron Lett. (1981) *22*, 1355.
- ⁹¹ Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A.; Ferreira, V. F. e Pinto, A. C.; resultados não publicados.
- ⁹² Yamada, Y.; Sanjoh, H. e Iguchi, K.; J. C. S. Chem. Comm. (1976) 997.
- ⁹³ Yamada, Y.; Sanjoh, H. e Iguchi, K.; Tetrahedron Lett. (1979) 1323.
- ⁹⁴ Simonidesz, V. et al.; J. Am. Chem. Soc. (1978) *100*, 6757.
- ⁹⁵ Simonidesz, V. et al.; H. Chem. Soc. Perkin I, (1980) 2572.
- ⁹⁶ Michael, J. P.; Ting, P. C. e Bartlett, P. A.; J. org. Chem. (1985) *50*, 2416.
- ⁹⁷ Ferraz, H. M. C.; Brandt, C. A. e Pinto, A. C.; Química Nova, no prelo.
- ⁹⁸ Ferraz, H. M. C. et al.; Tetrahedron Lett. (1986) *27*, 811.
- ⁹⁹ Uemura, S. et al.; Bull. Chem. Soc. Jap. (1976) *49*, 3295.
- ¹⁰⁰ Kaiya, T. et al., Tetrahedron Lett. (1979) 4297.

DIVULGAÇÃO

MICROCALORIMETRIA BIOLÓGICA – PARTE I – HISTÓRICO, INSTRUMENTAÇÃO, ASPECTOS FUNDAMENTAIS

Pedro L.O. Volpe

Instituto de Química – UNICAMP; C. Postal 6154; 13081 – Campinas (SP)

Recebido em 20/2/87

RESUMO

Instrumentos e métodos calorimétricos estão no momento num estágio onde eles podem ser usados rotineiramente numa grande variedade de medidas termodinâmicas em sistemas bioquímicos e biológicos. Muito frequentemente tais experimentos fornecem informações analíticas gerais em adição a dados termodinâmicos determinados. O uso de calorímetros em experimentos “não termodinâmicos” em bioquímica e biologia é ainda pouco explorado, mas a microcalorimetria tem se firmado como uma técnica muito promissora com suas mais interessantes aplicações em sistemas de natureza biológica.

INTRODUÇÃO

As variações de calor que ocorrem em processos físicos ou químicos podem ser medidas por técnicas calorimétricas. O termo “calorimetria biológica” é aplicado para a medida de calor em sistemas *in vitro* ou em organismos intactos. O instrumento para medir o calor é chamado de calorímetro. Estas medidas podem ser feitas medindo a variação de temperatura ou diretamente por meio de efeitos termo-elétricos gerados em termoelementos com a passagem do calor.

Calorímetros foram de fato ferramentas muito importantes para cientistas durante o final dos séculos 18 e 19,