

Volume 3



# Química Orgânica Sintética

Brasil 2022

**Editores**

Fernanda Andreia Rosa  
Fernando de Carvalho da Silva  
Giovanni Wilson Amarante  
Kleber Thiago de Oliveira  
Mauricio Moraes Victor  
Silvio do Desterro Cunha

 Sociedade Brasileira de Química

 **FAPERJ**  
Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo  
à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro

**Química  
Orgânica  
Sintética**  
**Brasil 2022**



**Volume 3**



# **Química Orgânica Sintética**

## **Brasil 2022**

Editores

**Fernanda Andreia Rosa**  
**Fernando de Carvalho da Silva**  
**Giovanni Wilson Amarante**  
**Kleber Thiago de Oliveira**  
**Mauricio Moraes Victor**  
**Silvio do Desterro Cunha**

Rio de Janeiro, 2022



© SBQ, 2022.

Todos os direitos reservados a Sociedade Brasileira de Química.  
Impresso no Brasil.

ISBN 978-65-87065-47-2

DOI <https://doi.org/10.48207/9786587065472>

Essa publicação contou com o apoio da FAPERJ.

*Revisão Técnica*

Fernanda Andreia Rosa  
Fernando de Carvalho da Silva  
Giovanni Wilson Amarante  
Kleber Thiago de Oliveira  
Mauricio Moraes Victor  
Silvio do Desterro Cunha

*Revisão Textual e Gramatical*

Responsabilidade dos respectivos autores

*Capa*

Álvaro Takeo Omori

*Revisão e padronização*

Nancy Soares

*Diagramação*

Ana Claudia Ribeiro

Uma publicação da Editora E-papers

E-papers Serviços Editoriais Ltda.

<http://www.e-papers.com.br>

[atendimento@e-papers.com.br](mailto:atendimento@e-papers.com.br)

---

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO  
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

Q61

Química orgânica sintética / editores Fernanda Andreia Rosa ... [et al.]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : E-papers, 2022.

702 p. : il. ; 27 cm.

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-87065-47-2

1. Química orgânica. 2. Síntese orgânica. I. Rosa, Fernanda Andreia.

22-79758

CDD: 547.2

CDU: 547



**A** química no Brasil recebeu um grande impulso no final da década de 60 e início da década de 70 do século passado, com a criação do convênio CNPq/NAS (Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos), com a vinda de jovens pesquisadores daquele país para o Brasil, contando com a participação de grandes nomes da química atuantes naquela época. O coordenador do convênio pelo lado americano foi o Professor Carl Djerassi, criador da pílula anticoncepcional. Vários estudantes brasileiros tiveram sua formação na área da química nesse período. No início dos anos 80, essa jovem comunidade já sentia a necessidade de se aglutinar para traçar seus rumos futuros. Assim sendo, em 1982, o Professor Peter Bakuzis, da Universidade de Brasília, que se estabelecera no Brasil na época mencionada acima, tomou a iniciativa de reunir alguns pesquisadores atuantes na área de síntese orgânica para discutir as linhas de pesquisa existentes no Brasil. Creio que nesse encontro ficou acertado que a iniciativa deveria continuar, pois a partir daí, durante as reuniões anuais da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), discutia-se o assunto. Nunca havia consenso sobre onde e quem deveria organizar o próximo. Na reunião seguinte da SBQ começava tudo de novo..., até que em 1986 perdi a paciência e resolvi agir por conta própria. Aproveitei que nesse ano o Professor Petragani, meu orientador de mestrado e doutorado, e coordenador do convênio CNPq/NAS na USP na área de síntese orgânica, estava se aposentando e organizei um encontro no IQ/USP em sua homenagem. Compareceram cerca de 100 pessoas entre estudantes e professores. Dessa vez convidei qualquer pesquisador que sintetizava compostos de carbono ou que fazia transformações funcionais em moléculas orgânicas. Foi tudo improvisado; os estudantes almoçavam no bandeirão e dormiam em colchões “emprestados” da residência estudantil da USP e colocados em salas de aula por meus alunos de mestrado. Os alunos deviam trazer seus lençóis e toalhas! Os professores foram alojados em quartos duplos em um hotel relativamente barato e almoçavam num restaurante na saída da USP. Estávamos em 1986, época em que o processo inflacionário brasileiro já havia se acelerado e o país estava falido. Em vista da pobreza generalizada do meio

acadêmico e do seu quase abandono pelo poder público da época, essa situação foi considerada normal pelos participantes. O único aporte financeiro veio da Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e de poucas empresas com as quais eu tinha contato. O encontro foi um sucesso, e no último dia reuni os professores participantes, a maioria recém-doutorados, para discutirmos quando e onde seria o próximo. Um jovem docente da UFRGS, que fizera seu doutorado em Madri, o Professor Valter Stefani, topou organizar o evento em Porto Alegre... se eu conseguisse a verba. Combinado! De onde sairia o dinheiro eu não sabia, mas como eu estava com 36 anos, minha autoconfiança era enorme. Vários químicos orgânicos sintéticos que viriam a se destacar nos anos seguintes também embarcaram na empreitada. Combinamos que para não perder o impulso, o próximo encontro deveria ocorrer já em 1987. Em um ano conseguimos, eu a verba e o Valter os locais para o evento, alimentação e alojamento em Porto Alegre. Dessa vez foi tudo infinitamente melhor do que no ano anterior. Até hoje me pergunto como consegui os recursos para subsidiar o alojamento e a ida, a maioria por via aérea, que na época era caríssimo, de um número elevado de participantes de Brasília, Campinas, São Paulo e Rio de Janeiro. No total tivemos cerca de 200 participantes, entre estudantes de graduação, pós-graduação e pesquisadores. Nesse encontro estavam dois palestrantes vindos do estrangeiro. Como parte do evento, decidi editar um livreto com artigos em que os grupos atuantes em síntese orgânica no país relatavam suas linhas de pesquisa, o qual foi financiado pela firma Merck. Foi com grande satisfação que vi esse livreto, após 35 anos, ser descoberto pelos organizadores do presente livro e digitalizado de forma primorosa. Com isso podemos ver hoje o retrato da química orgânica sintética no Brasil em 1987 disponível na página da Divisão de Química Orgânica da SBQ. No final do encontro em Porto Alegre ficou decidido que o evento seguinte seria organizado em São Carlos pelo Professor José Tércio Barbosa Ferreira, também dentro de um ano para não perder o ritmo. Logo a seguir, o Tércio me participou que a língua oficial do encontro seria o inglês. Isso em 1987, quando a comunidade dos químicos brasileiros

ainda discutia se deviam publicar seus resultados em português ou inglês! Comecei a argumentar que parte da comunidade não aceitaria o inglês, mas o Tércio usou um contra-argumento que me convenceu na hora. Infelizmente seu comentário foi politicamente incorreto; não posso reproduzir aqui (naquele tempo comentário politicamente incorreto podia!). E assim foi. O Third Brazilian Meeting on Organic Synthesis, agora batizado de BMOS foi em inglês, contando com 10 conferencistas estrangeiros do mais alto nível, entre os quais o então editor do *The Journal of Organic Chemistry* (JOC), Clayton Heathcock, que fora orientador de pós-doc do Professor Ronaldo Pilli. A partir daí os encontros passaram a ser bienais, mantendo sempre o mais elevado nível. Em 1994 voltei a organizar o BMOS nas dependências da Universidade de São Paulo, ocasião em que o Tércio e eu editamos um novo livreto, desta vez em “inglês do Brasil” que retratava a comunidade dos químicos orgânicos sintéticos brasileiros, sete anos após o primeiro livreto de 1987. Esse livreto foi também digitalizado pelos organizadores do presente livro e encontra-se na página da Divisão de Química Orgânica da SBQ.

Escrevi os comentários acima com o objetivo de mostrar aos estudantes e jovens pesquisadores brasileiros de hoje, que nada foi obtido “de graça”; ousamos, lutamos muito e encontramos muita resistência por parte de alguns colegas. Se alguém se der ao trabalho de ler o prefácio que escrevi no livreto editado em 1987, vai encontrar uma frase algo enigmática: *A química orgânica sintética não pode esperar pelo “século vindouro”*. Eu explico: pouco antes do encontro de Porto Alegre, o Professor Flávio Fava de Moraes, na época diretor científico da FAPESP e posteriormente Reitor da Universidade de São Paulo, convidou alguns membros da comunidade química do Estado de São Paulo para uma reunião, com a finalidade de traçar políticas para a área. Os pesquisadores formaram grupos de trabalho de acordo com suas especialidades. Na área da síntese orgânica, lembro que o Professor Timothy Brocksom e eu fazíamos parte do grupo; infelizmente não lembro o nome dos demais. Fiquei chocado com os comentários feitos por um dos demais grupos, liderado por um químico muito influente na época, o qual dizia que sua área era a que mais necessitava de recursos e que a química orgânica sintética poderia “*esperar pelo século vindouro*” para se desenvolver. Felizmente o grupo dos químicos orgânicos sintéticos foi mais solidário com a comunidade e apontou

os gargalos que impediam o avanço da química como um todo, não só em São Paulo, mas em todo o Brasil. Entre as sugestões que apresentamos estava a criação de “*grants*” de longa duração, com aportes financeiros significativos que permitissem aos pesquisadores se programar para desenvolver pesquisas mais ousadas. Foi com muita satisfação que recebemos a notícia, algum tempo depois, que a FAPESP havia criado os Projetos Temáticos, nos moldes que o grupo de síntese orgânica havia sugerido. Essa foi apenas uma das tentativas de bloquear o progresso da síntese orgânica em nosso país enfrentada por nossa geração. Vá entender a natureza humana!

Hoje enfrentamos uma campanha que tenta negar o valor da ciência, não só no Brasil, mas no mundo todo. Em nosso país, os recursos para a pesquisa em nível federal encolheram a níveis que eu nunca vi nos meus 50 anos de atividade como pesquisador. Não é o momento para esmorecer e desanimar; precisamos enfrentar as adversidades com coragem e determinação. Neste ponto gostaria de lembrar um comentário que li há muitos anos e que guardo até hoje:

*“There are 70 institutions in the western world that have been in continuous existence since the reformation. Of these, two are Catholic and Lutheran Churches. Another two are parliaments of Iceland and the Isle of Man. The remaining 66 are Colleges and Universities. Thus, we academics have a rather remarkable degree of permanence: but evolution, not revolution is the answer”*. C. J. King, *Chemtech*, 14 (1995).

Portanto, há muito a ser feito, os desafios são grandes, mas com união e determinação da comunidade científica, serão superados. Um exemplo é este livro, primorosamente editado por lideranças científicas de nossa área, que mostra como a mesma avançou e se diversificou desde 1987, quando editei o livreto mencionado no texto acima.

Sou muito grato aos colegas que me convidaram para escrever este Prefácio e que resgataram trabalhos que realizamos 35 anos atrás. Parabéns aos mesmos pelo primoroso trabalho realizado, e aos autores dos capítulos que se seguem por compartilhar com a comunidade seus esforços em prol do avanço da síntese orgânica em nosso meio. Boa leitura a todos!

São Carlos, 2 de março de 2022  
João V. Comasseto

## APRESENTAÇÃO

**D**esde os momentos iniciais da organização do 17º BMOS em Salvador, em 2017, acautelamos o projeto de um novo livro da série inaugurada pelo Professor João Valdir Comasseto, da USP, sobre a Síntese Orgânica brasileira. Mal traçamos os primeiros planos e o projeto teve que ser abandonado, ou ao menos assim parecia, pois logo ficou evidente para os organizadores daquele BMOS que a dupla tarefa seria matéria impraticável. Mas, ciosos da relevância do livro, decidimos apenas postergar o projeto.

Havia riscos enormes de insucesso em função do adiamento. Um novo BMOS significa uma nova equipe, e as decisões mudam com os atores do momento. Com o adiamento do 18º BMOS, em função da pandemia da covid-19, vimos a oportunidade de resgatar o projeto. Iniciamos então os rituais da construção. O projeto foi apresentado simultaneamente para a comissão organizadora do 18º BMOS e para a Divisão de Química Orgânica da Sociedade Brasileira de Química (DQO-SBQ), e o acolhimento foi completo, cabendo à DQO a condução da estratégia.

Em função da origem da formulação do projeto ter partido dos organizadores do 17º BMOS, foi natural que a equipe de editores do novo livro fossem os membros da atual direção da Divisão de Química Orgânica da SBQ e os organizadores do 17º BMOS. Todavia, “havia uma pedra no meio do caminho”: um livro a fazer tem seus custos de edição e impressão, mais sua versão digital. Em cenário de escassez de recursos, numa reunião com alguns membros da SBQ para prospectar soluções de financiamento, nos foi apresentada a existência de um edital para publicações de obras científicas da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ. A solução foi acolhida de imediato, bem como o nosso convite para a inserção do proponente ao corpo de Editores.

Parecia que antevíamos a intensidade da tarefa, que o livro não seria da mesma dimensão dos anteriores, o que é compreensível em função do crescimento da Síntese Orgânica brasileira desde a última edição do volume 2 da série, em 1994. De um modesto livro de 107 páginas para um segundo de 260 páginas, o novo volume 3 bate todos os recordes, quer seja em número de

páginas (mais de 700 páginas agora), quer seja em número de autores e de capítulos.

O projeto evoluiu para o resgate dos dois volumes já editados, na intenção de preservar a memória da Síntese Orgânica brasileira. Como foram edições limitadas, o acesso a esses volumes é muito difícil, sendo hoje livros raros. A digitalização passou a ser uma das metas, para disponibilização dos livros na página da DQO-SBQ, tornando perene o acesso a esse acervo da ciência nacional. Contactamos o Professor Comasseto, editor dos dois livros, na expectativa de que um exemplar de cada um dos livros pudesse ser disponibilizado para os Editores. Os dois livros (o volume 2 editado também pelo Professor José Tércio B. Ferreira, da UFSCar) podem agora ser encontrados no endereço <http://www.s bq.org.br/organica/pagina/quimica-organica-sintetica-brasil-livro>. Oportunamente, o volume 3 será adicionado à lista. Com a prolongação da pandemia e o adiamento do 18º BMOS para 2022, a edição do novo livro também mudou de ano.

O Professor Comasseto não só localizou os exemplares na sua biblioteca, disponibilizando-os para nós, como também foi uma fonte de inspiração e entusiasmo. Sua acolhida ao projeto foi muito importante para a motivação dos editores, e se havia alguma nuvem vacilante quanto a pertinência da tarefa, sua receptividade ao projeto foi decisiva para antevermos que a acolhida dos pesquisadores da área poderia ser também entusiasmada. O convite dos editores para que o Professor Comasseto nos brindasse com o Prefácio foi mais que natural, e uma honraria para nós. Os editores também formularam um convite especial para uma contribuição sua com um capítulo para o volume 3 que, por razões adversas, não pode se materializar.

O volume 3 contempla uma variedade de contribuições envolvendo 60 capítulos, sendo um retrato muito fiel do estágio atual da Síntese Orgânica brasileira. Há ausências de grupos importantes, mas a adesão ao projeto do volume 3 foi fantástica. Os editores agradecem a todos os autores que doaram seu tempo na construção dos capítulos, contando não só os aspectos científicos da sua contribuição, mas também alguns aspectos dos elementos subjacentes às carreiras

científicas, suas estratégias para superar as dificuldades e fazer florescer nossa Síntese Orgânica brasileira. Também agradecemos ao Professor Álvaro Takeo Omori, da Universidade Federal do ABC, por sua contribuição com a capa do livro, uma concepção que só um Químico Orgânico Sintético seria capaz.

Como reflexo da maturidade e florescimento da Síntese Orgânica brasileira, há um capítulo especial que descreve a síntese total de vários produtos naturais isolados no Brasil e sintetizados por Químicos Orgânicos atuando em Universidades brasileiras. Há muito o que comemorar neste florescer, mas algumas reflexões sobre o nosso presente e futuro merecem atenção. Há autores que estão presentes nas três edições, mas há também várias estreias, com a expansão da Síntese Orgânica para estados e regiões de pouca tradição, mas ainda há muito por fazer quando se observa a grande assimetria geográfica dos autores dos capítulos. A ausência de contribuição da Região Norte perdura na série dos livros e é um desafio a ser superado no futuro volume 4. Outros desafios, além dos geográficos, existem.

Em 2020, o mundo científico foi sacudido por um ensaio enviesado escrito por um eminente Químico Orgânico Sintético, onde opiniões reprováveis foram expressas e aceitas para publicação numa das mais importantes revistas científicas da área de Química. É necessário atenção para que as diferenças de oportunidades não sejam normalizadas e ter a serenidade de reconhecer que a Síntese Orgânica brasileira ainda é muito masculina, branca e concentrada no sul e sudeste brasileiro. Se houve progresso, e houve, a velocidade da inserção das mulheres, de negros e de minorias como protagonistas na área ainda é motivo de preocupação. Ainda temos que trilhar o caminho com mais inclusão. A pavimentação que nossos pioneiros proporcionaram nos faz vislumbrar que dias mais equânimes estão sendo construídos e, em um capítulo especial, o tema das mulheres na Síntese Orgânica brasileira é abordado com uma análise que aponta caminhos a seguir.

Das contribuições descritas nos capítulos que compõe o presente livro emana uma diversidade de temas que refletem a pluralidade e a atualidade da Síntese Orgânica brasileira. Nossos pioneiros plantaram boa semente, o que nos faz antever a continuidade promissora olhando a safra desse momento. O leitor futuro dos três volumes poderá notar, com relativa facilidade nesse livro em suas mãos, que os que agora dão seus primeiros passos, outros que estão na caminhada, e mesmo os que já estão em maratona, praticamos todos nossa Síntese Orgânica brasileira prenhe da influência dos pioneiros, modernizando-a, dando-lhe vigor e dinâmica.

Como editores desse volume 3 ficamos felizes em ver a adesão ao livro, a possibilidade de o projeto contemplar a transição de uma geração que está deixando a cena, outra que foi formada por esta, e uma terceira que tocará o futuro, todos irmanados na tessitura da história, fazendo acontecer e adensar uma área da ciência sem a qual os males não são abatidos, um povo não se cura, uma nação não edifica.

#### EDITORES

Fernanda Andreia Rosa  
*Universidade Estadual de Maringá*

Fernando de Carvalho da Silva  
*Universidade Federal Fluminense*

Giovanni Wilson Amarante  
*Universidade Federal de Juiz de Fora*

Kleber Thiago de Oliveira  
*Universidade Federal de São Carlos*

Mauricio Moraes Victor  
*Universidade Federal da Bahia*

Silvio do Desterro Cunha  
*Universidade Federal da Bahia*

- 1 SÍNTESES DE PRODUTOS NATURAIS DE OCORRÊNCIA NO BRASIL POR GRUPOS BRASILEIROS**  
*Marcela Campelo R. Silva, Roberto G. S. Berlinck e Ronaldo A. Pilli*
- 19 AS MULHERES E A SÍNTESE ORGÂNICA NO BRASIL**  
*Elaine Chamorro Reis, Fabíola Suelen Santos, Fernanda Andreia Rosa e Rossimiriam Pereira de Freitas*
- 37 SÍNTESE DE CITOSPORONAS E DE ANÁLOGOS BIOATIVOS: UMA CLASSE PROMISSORA DE LIPÍDEOS FENÓLICOS**  
*Adilson Beatriz e Dênis Pires de Lima*
- 47 REAÇÕES DE ATIVAÇÃO C-H E C-O: INGREDIENTES PERFEITOS PARA A SUA RECEITA**  
*Karina P. Del Rio, Edgar Schaeffer, Nathália S. de Oliveira, Juliana C. da Silva e Alcides J. M. da Silva*
- 57 TELURETOS ORGÂNICOS NO PAPEL CENTRAL DA PREPARAÇÃO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS NÃO CONVENCIONAIS E SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS**  
*Beatriz S. Cugnasca, Felipe Wodtke, João L. Petrarca de Albuquerque, Marcos V. L. R. Archilha e Alcindo A. dos Santos*
- 69 CATÁLISE POR PALÁDIO, ESTANHO E LIPASES COMO FERRAMENTA DO DESENHO SINTÉTICO E DA SELETIVIDADE QUÍMICA: DE AMINAS MULTIFUNCIONAIS A POLIÓIS QUIRAIS NÃO RACÊMICOS**  
*Alessandro B. C. Simas e Bárbara S. M. de Jesus*
- 81 BIOCATÁLISE EM SÍNTESE ORGÂNICA: METODOLOGIAS SUSTENTÁVEIS UTILIZANDO ENZIMAS E MICRORGANISMOS**  
*Lucas Lima Zanin, David Esteban Quintero Jimenez, Irlon Maciel Ferreira e André Luiz Meleiro Porto*
- 91 BASES DE SCHIFF E A CONSOLIDAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS EM QUÍMICA ORGÂNICA E BIOLÓGICA (GEQOB) NA UFMG**  
*Adão Aparecido Sabino, Ângelo de Fátima e Cleiton Moreira da Silva*
- 99 A BIOCATÁLISE NA QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA BRASILEIRA**  
*Katherine L. Romero-Orejón e Anita J. Marsaioli*
- 111 LABSELEN: DA FORMAÇÃO À CONSOLIDAÇÃO DE UM GRUPO INTERNACIONALMENTE RECONHECIDO**  
*Antonio Luiz Braga*
- 123 DIAZOCETONAS INSATURADAS: UMA TRAJETÓRIA DE 10 ANOS**  
*Antonio Carlos Bender Burtoloso*
- 133 SÍNTESE DE FEROMÔNIOS PARA O MONITORAMENTO E CONTROLE DE PRAGAS AGRÍCOLAS**  
*Antônio Euzébio Goulart Santana, Henrique Fonseca Goulart, Vanderson Barbosa Bernardo, Ricardo Silva Porto, Dimas José da Paz Lima, Adeildo Junior de Oliveira, Isis Torres Souza, Paulo Henrique Barcellos França, Maria Raquel Ferreira de Lima, Larissa Cavalcante dos Santos Giló, Analú Campos Reis, Jéssica Raimundo da Rocha, Igor Ferreira Pereira da Silva, Renara Kariny Santos de Moraes e Luciara Cavalcante Lima*
- 145 MÉTODOS SINTÉTICOS VERDES: ALGUMAS CONTRIBUIÇÕES DO CERSUSCHEM**  
*Arlene G. Corrêa, Márcio W. Paixão e Ricardo S. Schwab*
- 157 NANOAGREGADOS DERIVADOS DO NÚCLEO 2,1,3-BENZOTIADIAZOLA E O EFEITO AIEE**  
*Brenno A. D. Neto, Elaine R. Sodre, Talita de A. Fernandes e Alexandre A. M. Lapis*

- 167 LABSINT: DOS HETEROCICLOS NITROGENADOS AOS MATERIAIS POROSOS NANOESTRUTURADOS**  
*Leonardo S. A. Carneiro, Verônica D. da Silva, Joseane A. Mendes, Marcelo F. M. F. Azevedo e Camilla D. Buarque*
- 177 REAÇÕES DE HECK-MATSUDA ESTEREOSSELETIVAS COMO ESTRATÉGIAS SIMPLES E EFICIENTES EM SÍNTESE ORGÂNICA**  
*Caio C. Oliveira e Carlos Roque Duarte Correia*
- 187 CONTRIBUIÇÕES DO LAQMS-UNB PARA A ÁREA DE SÍNTESE ORGÂNICA**  
*Carlos Kleber Z. Andrade, Otilie Eichler Vercillo, Rafael Oliveira Rocha e Wender Alves da Silva*
- 199 ELETRÔNICA ORGÂNICA: QUÍMICA ORGÂNICA E ELETRÔNICA TRANSCENDENTES DO SÉCULO XXI COM ALGUMAS CONTRIBUIÇÕES DO LAELORG-LABSTOP DO DQ-UFMG**  
*Hállen D. R. Calado, Maria H. Araujo, Tulio Matencio, Marina Ávila-Costa, Marcus H. de Araújo, Clayton M. Souza, Larissa Alves-Côrrea, Juliana Franco-Braga e Claudio L. Donnici*
- 211 A QUÍMICA DE BENZINO COM TMS-ARIL TRI-FLÚOR-METANOSSULFONATOS NO BRASIL**  
*Bruno H. Rita, Tamiris R. C. Silva e Cristiano Raminelli*
- 223 UTILIZAÇÃO DO EUGENOL E FENÓIS CORRELATOS EM SÍNTESE ORGÂNICA: RELATO DE EXPERIÊNCIA NA GERAÇÃO DE DIVERSIDADE MOLECULAR E NOVAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS**  
*Danielle Ferreira Dias, Thiago Belarmino de Souza e Diogo Teixeira Carvalho*
- 235 A INCANSÁVEL BUSCA DA SIMPLICIDADE COMO CRITÉRIO DE SOFISTICAÇÃO**  
*Dennis Russowsky*
- 247 DEZESSEIS ANOS DO GRUPO DE SÍNTESE ORGÂNICA LIMPA DA UFPEL: A QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA NO EXTREMO SUL DO BRASIL**  
*Eder J. Lenardão, Gelson Perin, Raquel G. Jacob, Diego Alves, Marcio S. Silva e Daniela Hartwig*
- 259 A PERCEPÇÃO FEMININA DO SISTEMA  $\beta$ -ENAMINO DICETONA: UMA MOLÉCULA ELEGANTE E ARTÍSTICA NA SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE AZA-HETEROCICLOS**  
*Karlos E. Pianoski, Michael J. V. da Silva e Fernanda Andreia Rosa*
- 269 EXPLORANDO O POTENCIAL DE 1,2,3-TRIAZÓIS COMO PLATAFORMA SINTÉTICA DE CANDIDATOS A FÁRMACOS: UMA CONTRIBUIÇÃO DO LABSOA-UFF**  
*Luana da S. M. Forezi, Carolina G. S. Lima, Amanda de A. Borges, Vitor F. Ferreira e Fernando de Carvalho da Silva*
- 281 A POTENCIALIDADE DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN NO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS E APLICAÇÕES**  
*Fábio S. Fernandes, Hugo Santos, Lucas A. Zeoly, Manoel T. Rodrigues Jr., Thiago S. Silva e Fernando Coelho*
- 293 DESAFIOS AO LONGO DOS 10 ANOS DO GRUPO DE PESQUISAS EM METODOLOGIAS SINTÉTICAS (GPMS) – UFJF**  
*Pedro P. de Castro e Giovanni Wilson Amarante*
- 303 ESTRATÉGIAS DE FUNCIONALIZAÇÃO SELETIVA DE AROMÁTICOS E HETEROAROMÁTICOS UTILIZANDO REAGENTES ORGANOMETÁLICOS**  
*Caroline B. Pereira, Franco J. Caires e Giuliano C. Clososki*
- 315 ALQUINOS CALCOGÊNICOS: ESTRUTURAS-CHAVES PARA A CONSTRUÇÃO DE NÚCLEOS QUINOLÍNICOS, PROPARGILAMINAS E ÉSTERES VINIL  $\beta$ -BORILADOS VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES**  
*Isadora M. de Oliveira e Hélio A. Stefani*
- 325 ABORDAGENS SINTÉTICAS PARA CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO N-HETEROCICLOS**  
*Aloir A. Merlo, Eduard Westphal e Hugo Gallardo*
- 337 BIOCATÁLISE: UMA FERRAMENTA SINTÉTICA SURFANDO NAS ONDAS DA EVOLUÇÃO TECNOLÓGICA**  
*Cintia D. F. Milagre e Humberto M. S. Milagre*

- 349 CRIAÇÃO DO GRUPO JURBERG E DESENVOLVIMENTO DE SUAS PESQUISAS EM CATÁLISE HOMOGÊNEA, QUÍMICA DE HETEROCICLOS E FOTOQUÍMICA COM LUZ VISÍVEL**  
*Igor D. Jurberg*
- 361 EXPLORANDO OS BENEFÍCIOS DA QUÍMICA EM FLUXO CONTÍNUO EM SÍNTESE ORGÂNICA**  
*Renan de Souza Galaverna e Julio Cezar Pastre*
- 373 SÍNTESE DE HETEROCICLOS APLICADOS EM FOTOPROCESSOS E TECNOLOGIAS DE SÍNTESE EM REGIME DE FLUXO CONTÍNUO: UMA AVENTURA PASSANDO PELA QUÍMICA DE PORFIRINAS E OUTROS FOTOSENSIBILIZADORES**  
*Kleber Thiago de Oliveira*
- 385 FORMAMIDA E RADICAL CARBAMOÍLA: UMA RELAÇÃO SINTÉTICA RELEVANTE PARA A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULAS FUNCIONALIZADAS**  
*Bruce A. L. Sacchelli, Mariane Fantinel, Bianca C. Rocha e Leandro H. Andrade*
- 397 AVANÇOS RECENTES NA QUÍMICA DE NUCLEOSÍDEOS**  
*Leandro S. de M. Miranda*
- 405 RECENTES AVANÇOS NAS ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE  $\gamma$ -ALQUILIDENOBUTENOLÍDEOS**  
*Luiz C. A. Barbosa e Róbson R. Teixeira*
- 417 COMPOSTOS DE NIÓBIO: UMA IMPORTANTE FERRAMENTA NA SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS**  
*Vitor Fernandes Moreno, Giovanni Carvalho dos Santos e Luiz Carlos da Silva-Filho*
- 429 O USO DA REAÇÃO ALDÓLICA NA SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS**  
*Luiz C. Dias, Emilio C. de Lucca Jr. e Marco A. B. Ferreira*
- 441 AZA-HETEROCICLOS: DE SENSORES QUÍMICOS A ANTIMICROBIANOS E MODULADORES DE ANTIBIÓTICOS PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES**  
*Iêda Maria Begnini, Ricardo Andrade Rebelo e Luiz Everson da Silva*
- 449 SAIS DE TÁLIO(III) EM SÍNTESE ORGÂNICA**  
*Luiz S. Longo Jr, Marcus V. Craveiro, Andréa M. Aguilar e Fernanda I. Bombonato*
- 461 SÍNTESE ORGÂNICA NOS MOLHES DA BARRA**  
*Marcelo Gonçalves Montes D'Oca, Renata Fontes Ongaratto, Caroline Da Ros Montes D'Oca e Rafael Centurião Brinkerhoff*
- 473 MINAS-FRANÇA: LA CHIMIE QUI MARCHE! (A QUÍMICA QUE FUNCIONA!)**  
*Rossimiriam Pereira de Freitas e Marcelo Siqueira Valle*
- 483 ÁCIDOS TRIALO-ISOCIANÚRICOS: NOVAS APLICAÇÕES PARA IDEIAS ANTIGAS**  
*Marcio C. S. de Mattos*
- 497 OS 17 ANOS DO GRUPO DE PESQUISA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS NO COMBATE A DOENÇAS TROPICAIS (SSCDT) – FIOCRUZ – RJ**  
*Marcus Vinícius Nora de Souza*
- 507 ANÉIS DE TRÊS MEMBROS: PEQUENOS NO TAMANHO, GIGANTES EM APLICAÇÕES SINTÉTICAS**  
*Marcus M. Sá, Tula B. Bisol, Thaís A. Rossa e Adrielle P. Maximiano*
- 519 LNHC E A QUÍMICA DAS 4-OXOQUINOLINAS**  
*Fernanda da C. S. Boechat, Pedro N. Batalha, Luana da S. M. Forezi, Letícia V. Faro e Maria Cecília B. V. de Souza*
- 531 SÍNTESE ORGÂNICA VERSUS ESTUDO SISTEMÁTICO DE REAÇÕES ORGÂNICAS**  
*Mauricio Gomes Constantino*
- 541 OS DESAFIOS DA SÍNTESE ORGÂNICA NO BRASIL TROPICAL**  
*Mauricio Moraes Victor*

- 551** **REDUÇÃO ENANTIOSELETIVA DE CETONAS E ENONAS CATALISADA POR COMPLEXOS QUIRAIS DE Ru(II)-TsDPEN SOB CONDIÇÕES DE TRANSFERÊNCIA ASSIMÉTRICA DE HIDROGÊNIO: SÍNTESE DE HOMOISOFLAVONOIDES, ISOFLAVONOIDES E 3-ARIL-1-INDANONAS**  
*Guilherme S. Caleffi, Francisco V. Gaspar, Felipe C. Demidoff, Jorge L. O. Domingos e Paulo R. R. Costa*
- 563** **COMPOSTOS ORGÂNICOS FUNCIONALIZADOS COM CALCOGÊNIO: SÍNTESE ASSIMÉTRICA E MATERIAIS ORGÂNICOS FUNCIONAIS**  
*Paulo Henrique Schneider*
- 573** **SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE FEROMÔNIOS DE INSETOS**  
*Diogo Montes Vidal e Paulo Henrique Gorgatti Zarbin*
- 583** **PROCESSOS CONTÍNUOS COMO UMA FERRAMENTA PARA SÍNTESE DE INGREDIENTES FARMACÊUTICOS ATIVOS**  
*Rodrigo O. M. A. de Souza*
- 591** **UMA JORNADA DE 25 ANOS PELA QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA**  
*Ronaldo A. Pilli e Marcela Campelo R. Silva*
- 605** **LABSINTO UFMG-20 ANOS: UMA INCURSÃO NA QUÍMICA DE CARBOIDRATOS, SAIS DE PIRIDÍNIO, FULERENO E HETEROCICLOS. E AFINAL, QUEM É ROSE E QUEM É ROSSI?**  
*Rosemeire Brondi Alves e Rossimiriam Pereira de Freitas*
- 617** **DO DESENVOLVIMENTO DE AUXILIARES E CATALISADORES QUIRAIS À SÍNTESE DE NOVOS PEPTIDEOMIMÉTICOS E TRIAZÓIS BIOATIVOS**  
*Sergio Pinheiro e Estela Maris Freitas Muri*
- 629** **SÍNTESE ORGÂNICA TEMPERADA COM DENDÊ: REFLEXÕES SOBRE A REATIVIDADE DE SUBSTÂNCIAS POLIFUNCIONALIZADAS E O DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS SINTÉTICOS APLICADOS EM SÍNTESES FORMAL E TOTAL**  
*Silvio do Desterro Cunha*
- 643** **A EVOLUÇÃO CONTEMPORÂNEA DE PESQUISAS EM SÍNTESE ORGÂNICA PARA A FORMAÇÃO DE NOVAS LIGAÇÕES CARBONO – CARBONO E CARBONO – HETEROÁTOMO**  
*Simon J. Garden*
- 655** **SÍNTESE ORGÂNICA NO LQBO DA UFSCAR**  
*Timothy John Brocksom e Gabriel Hiroshi Seki Rosa*
- 667** **ORGANOCALCOGÊNIOS E PILAR[N]ARENOS: CONTRIBUIÇÕES PARA CONSOLIDAÇÃO DE UM GRUPO DE PESQUISA**  
*Vanessa Nascimento*
- 675** **SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS UTILIZANDO ORTO-QUINONAS METÍDIOS**  
*Fernando de Carvalho da Silva, Sabrina B. Ferreira, David R. Rocha e Vitor F. Ferreira*
- 687** **ÍNDICE DE AUTORES**

## SÍNTESES DE PRODUTOS NATURAIS DE OCORRÊNCIA NO BRASIL POR GRUPOS BRASILEIROS

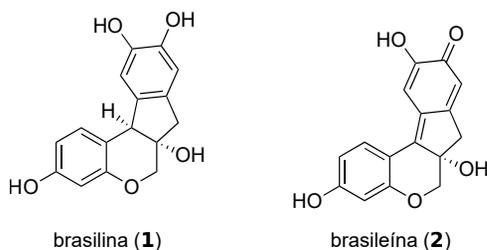
Marcela Campelo R. Silva<sup>a</sup>, Roberto G. S. Berlinck<sup>b</sup> e Ronaldo A. Pilli<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** síntese total; produtos naturais; Brasil

### INTRODUÇÃO

Desde os tempos do Brasil Colônia, a Química de Produtos Naturais destacou-se entre as atividades de pesquisa dos investigadores da época. A partir de meados do século 20, a Química de Produtos Naturais cresceu no Brasil com a implantação de diversos grupos de pesquisa em várias regiões do país, sendo uma das áreas da Química com maior número de pesquisadores em atuação, de acordo com dados da Sociedade Brasileira de Química.<sup>1,2</sup>

Estima-se que o patrimônio genético em nosso território seja de cerca de 20% do total do planeta, particularmente em espécies vegetais (22% do total mundial), sem contar insetos, aves, mamíferos, anfíbios e espécies de água doce e salgada, além da diversidade de micro-organismos, para a qual ainda não existem estimativas.<sup>3</sup> Durante os primeiros anos da colonização portuguesa, o pau-brasil (*Paubrasilia echinata*, anteriormente denominada *Caesalpinia echinata*) foi o principal produto comercializado e dele se extraía a brasilina (**1**).<sup>4,5</sup> Extratos de pau-brasil foram empregados por décadas como corante natural na indústria têxtil, sendo que a sua coloração característica é atribuída à estrutura da brasileína (**2**), produto de oxidação por exposição ao ar da brasilina. Assim, é surpreendente que a síntese dessa família de produtos naturais não tenha sido objeto de interesse de nenhum laboratório brasileiro, uma vez que apresentam atividade citotóxica diante de diferentes tipos de células de câncer.<sup>6,7</sup>



**Figura 1.** Estruturas químicas da brasilina (**1**) e brasileína (**2**).

A área de Síntese Orgânica, que também conta com um número expressivo de filiados junto à Divisão de Química Orgânica da Sociedade Brasileira de Química, começou a se estabelecer no Brasil em meados do século passado com as contribuições de Nicola Petragnani, Blanka Wladislaw e Marcelo Moura Campos, na USP. Ganhou impulso a partir dos anos 70, com a consolidação de grupos de pesquisa em Campinas, Brasília e Rio de Janeiro, entre outros, tendo à frente pioneiros como Peter Bakuzis, Hugo Monteiro e Jaswant Rai Mahajan, em Brasília, Timothy J. Brocksom, Joseph Miller, Albert J. Kascheres e Edmundo A. Rúveda, no estado de São Paulo, e Warner B. Kover, no Rio de Janeiro.

Considerando-se a necessária complementaridade entre as áreas de isolamento e determinação estrutural de produtos naturais e a possibilidade de prepará-los em laboratório, em particular para aqueles de baixa abundância natural, assim como seus análogos e derivados, este capítulo objetiva apresentar uma visão geral das contribuições de pesquisadores filiados às instituições brasileiras e que publicaram trabalhos de síntese total de produtos naturais encontrados em espécies de ocorrência no

<sup>a</sup> Instituto de Química, UNICAMP

<sup>b</sup> Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo

território nacional, sejam elas endêmicas ou exóticas. Para tal, consultou-se a base de dados *Web of Science/Clarivate* empregando-se como termos de busca: “*natural products + synthesis + Brazil*” e também “*total synthesis + Brazil*”, além de termos recorridos à memória dos autores e a consulta a alguns colegas, em caso de dúvidas. Em 2017, Victor ofereceu um panorama geral da área de síntese de produtos naturais no Brasil desde a fundação da Sociedade Brasileira de Química.<sup>8</sup> Este capítulo visa complementar essa contribuição, focando especificamente na síntese de produtos naturais encontrados em nosso território e que tenham sido objeto de síntese por grupos filiados a instituições brasileiras.

As seções deste capítulo foram divididas de acordo com as famílias de produtos naturais isolados de espécies para as quais foram encontradas informações de sua existência no território nacional. Nos casos em que os autores das sínteses não destacaram esta última característica, procuramos rastrear informações que a confirmassem. Qualquer omissão nesse sentido é, obviamente, não intencional. Por limitação de espaço, não foi possível incluir uma discussão das etapas sintéticas, bem como artigos de revisão, estudos envolvendo sínteses formais, síntese de artefatos, derivados ou de análogos de produtos naturais, exceto quando tal informação mostrou-se relevante para contextualizar a discussão, ainda que reconheçamos que uma das grandes virtudes da síntese química seja viabilizar a preparação de análogos e derivados, parte essencial da descoberta de novos fármacos.

## 1. FEROMÔNIOS

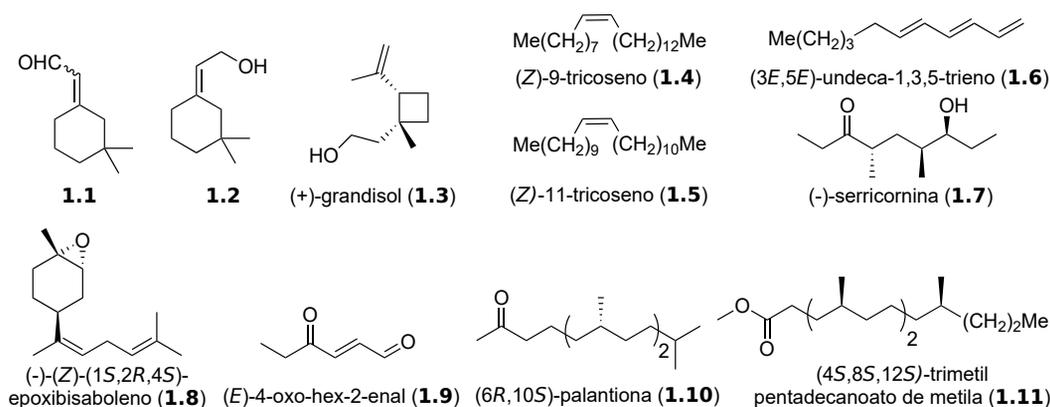
Semioquímicos são compostos liberados por organismos que afetam o comportamento de indivíduos da mesma ou de outras espécies. O interesse no controle integrado de pragas empregando-se semioquímicos atraiu a atenção da comunidade de químicos orgânicos, em particular os feromônios de insetos que apresentam ação intraespecífica e causam mudanças de comportamento ou de desenvolvimento. Para uma revisão completa sobre as sínteses de feromônios de insetos desenvolvidas e publicadas por grupos de pesquisa brasileiros, recomenda-se a revisão por Zarbin *et al.*<sup>9</sup> Neste capítulo, não foram consideradas as sínteses de misturas de estereoisômeros que não resultaram no isolamento e caracterização do feromônio ou trabalhos em que os compostos sintetizados não estavam firmemente caracterizados como feromônio de espécie presente em nosso território, requerendo assim estudos adicionais.

A primeira síntese desenvolvida nessa área no país descreveu a preparação da mistura feromonal emitida pelos machos do bicudo-do-algodoeiro (*Anthonomus grandis* Boheman), reportado pela primeira vez no Brasil em 1983, na região de Campinas (SP). De Souza e Gonçalves sintetizaram a mistura de (*E*)- e (*Z*)-2-(3,3-dimetilcicloexilideno) acetaldeídos **1.1** e seus respectivos álcoois, sendo que os dois aldeídos e o álcool **1.2** de geometria *Z* mostraram-se presentes na mistura feromonal.<sup>10,11</sup> Outro componente da mistura feromonal de *A. grandis* Boheman que recebeu a atenção de químicos brasileiros foi o (+)-grandisol (**1.3**), cuja síntese formal foi descrita por Monteiro em 1996, a partir do (*R*)-(+)-citronelol,<sup>12</sup> e a da forma racêmica, em 2001, por Monteiro e Stefani.<sup>13</sup>

A síntese de feromônios de insetos no Brasil teve grande impulso graças aos trabalhos desenvolvidos pelo prof. José Tércio B. Ferreira (UFSCar), precocemente interrompidos com seu falecimento em 1997, e resultaram na formação de vários grupos de pesquisa voltados para a área de ecologia química. Em 1994, Ferreira *et al.* descreveram um aperfeiçoamento do processo Kolbe para a síntese do (*Z*)-9-tricoseno (**1.4**), feromônio sexual da mosca doméstica (*Musca domestica*), a partir da determinação das constantes de dimerização dos ácidos oleico e heptanoico após otimização das condições reacionais.<sup>14</sup> Em 2016, o (*Z*)-11-tricoseno (**1.5**) foi identificado e sintetizado por Zarbin *et al.* como sendo o feromônio produzido por machos do besouro *Chauliognathus fallax* que ocorre no sudeste do Brasil junto com outras espécies do mesmo gênero.<sup>15</sup>

Em 2010, Dabdoub *et al.* empregaram a reação de hidroteluração estereosseletiva de alcinos para preparar (3*E*,5*E*)-undeca-1,3,5-trieno (**1.6**), componente do feromônio da alga *Dictyopteria plagiogramma*, entre outros.<sup>16</sup>

Em 1994, os grupos do prof. Ferreira e do prof. J. P. Marino publicaram seus resultados sobre a síntese formal e enantiosseletiva da serricornina (**1.7**),<sup>17</sup> feromônio sexual isolado de *Lasioderma serricornis* F., conhecida no Brasil como bicho-do-fumo, praga cosmopolita que se desenvolve em produtos armazenados, como folhas de fumo, frutos secos, farinhas, rações e, mais recentemente, em soja armazenada, afetando a qualidade deles. Este feromônio já havia sido sintetizado, em 1988, por Pilli e Murta em sua forma racêmica.<sup>18,19</sup> As sínteses formal e total do enantiômero natural foram publicadas por Pilli e colaboradores, em 1994 e 1998, respectivamente.<sup>20,21</sup>



**Figura 2.** Estruturas de feromônios sintetizados no Brasil.

A importância da cultura de soja para nosso país levou vários pesquisadores a se interessarem pelo controle de pragas dessa lavoura através do uso de feromônios. Em 1994, Baptistella e Aleixo descreveram a síntese do (-)-(Z)-(1S,2R,4S)-epoxibisaboleno (**1.8**), o componente mais ativo da mistura feromonal de *Nezara viridula* (L.), conhecida como maria-fedida ou percevejo-da-soja, a partir do álcool (-)-(S)-perílico.<sup>22</sup>

Em 2000, Zarbin *et al.* investigaram a composição química do feromônio de alarme do percevejo-verde-pequeno da soja (*Piezodorus guildinii*) composto por uma mistura de (E)-hex-2-enal e (E)-4-oxo-hex-2-enal (**1.9**), este último sintetizado a partir de (E)-1,4-buten-2-diol, além de outros hidrocarbonetos característicos.<sup>23</sup> Posteriormente, o mesmo grupo, em colaboração com pesquisadores do Japão e dos EUA, descreveu a elucidação estrutural do feromônio sexual produzido por machos de *Pallantia macunaima*, uma espécie de percevejo que exala odor desagradável e é outra praga da cultura de soja no Brasil. O composto foi denominado palantiona [(6R,10S)-6,10,13-trimetiltetradecan-2-ona] (**1.10**) e sua configuração absoluta foi determinada após a síntese dos quatro estereoisômeros, a partir de dois blocos quirais preparados a partir do (R)- e (S)-óxido de propileno.<sup>24</sup> O trabalho completo referente à parte sintética foi publicado no mesmo ano, em colaboração com o grupo japonês.<sup>25</sup> Em 2018, o mesmo grupo descreveu uma nova abordagem enantiosseletiva para a síntese dos quatro estereoisômeros da palantiona empregando (R)- e (S)-citronelol e (S)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila como precursores quirais.<sup>26</sup>

Recentemente, Zarbin *et al.* descreveram a síntese de quatro estereoisômeros do 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila, identificado como o feromônio sexual produzido pelo macho da espécie *Edessa mediatubunda*, conhecida como percevejo-asa-preta da soja. Embora a configuração absoluta do feromônio ainda permaneça indefinida, os autores propuseram que o mesmo apresenta a configuração (4R,8R,12R) ou (4S,8S,12S)-**1.11**, considerando a estereoquímica de feromônios produzidos por outras espécies de percevejos que apresentam cadeias ramificadas com grupos metilas.<sup>27</sup>

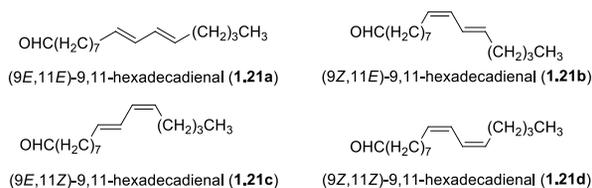
Em 1997, Mahajan e Resck relataram a síntese do acetato de decila (**1.12**) e do acetato de hexadecila (**1.13**), componentes do feromônio de *Agrotis segetum* conhecida como lagarta-do-cartucho do milho e de *Lycorea ceres*, a partir de lactonas acetilênicas.<sup>28</sup>

No ano seguinte, Simonelli *et al.* alcançaram a síntese do acetato de (3E,5Z)-dodecadienila (**1.14**), feromônio sexual de *Bonagota cranaodes* (lagarta-enroladeira da maçã), em três etapas a partir do acoplamento de cuprato alquênico de geometria Z com 4-iodo-3-butin-1-ol<sup>29</sup> e, no mesmo ano, Zarbin, Cruz e Ferreira descreveram a síntese de dois dos estereoisômeros do 4,8-dimetildecanal, i.e. [(4R,8S)-**1.15a** e (4S,8S)-**1.15b**], este último componente do feromônio de agregação de *Tribolium* spp.<sup>30</sup> Posteriormente, Zarbin, Corrêa e Santangelo realizaram a síntese dos estereoisômeros (4S,8R)-**1.15c** e (4R,8R)-**1.15d**, este último identificado como feromônio de *T. castaneum* e *T. confusum*, pragas de farinhas, farelos, frutos e grãos armazenados.<sup>31</sup>

A síntese da forma racêmica do feromônio de agregação de *S. oryzae* L. e *S. zeamais* M., carunchos do arroz e do milho, respectivamente, e conhecido como sitofilure (**1.16**), foi descrita por Pilli *et al.*, em 1991, em três etapas a partir da reação entre o enolato de lítio de uma etilcetona e, em uma etapa, a partir do enolato de boro correspondente.<sup>32</sup> A forma natural desse feromônio,



extraídos da glândula feromonal de *Phyllocnistis citrella*, conhecida como larva mineradora de citros, através de eletroantenografia e CG-EM da mistura e também por síntese dos componentes, sendo o primeiro deles identificado como um novo feromônio da espécie.<sup>41</sup>



**Figura 5.** Estruturas dos isômeros geométricos do feromônio sexual de *D. saccharalis* (**1.21a-d**).

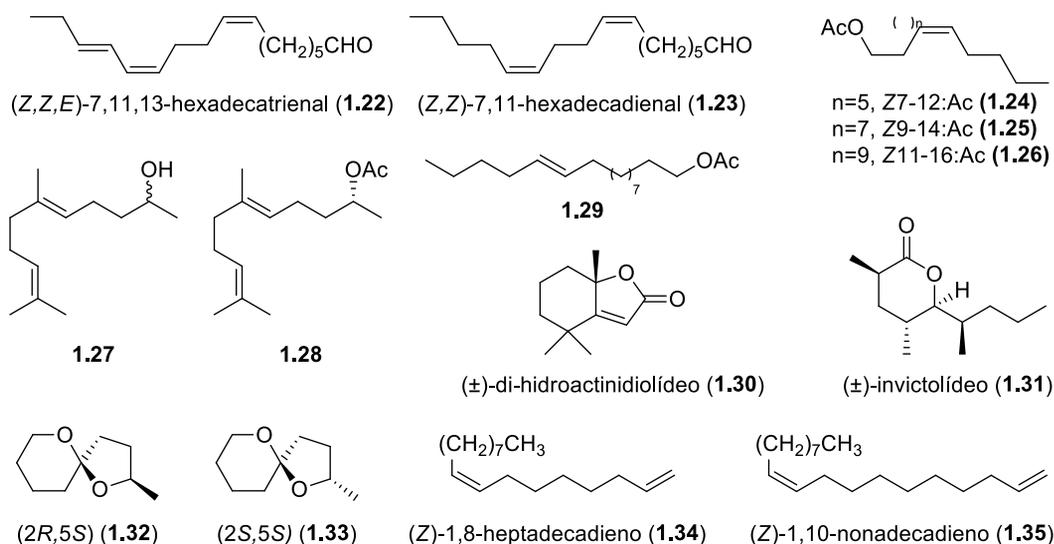
No mesmo ano, Corrêa *et al.* descreveram o isolamento, identificação, síntese e avaliação de campo do feromônio sexual isolado da população de *Spodoptera frugiperda* que causa danos substanciais a várias culturas, como cana-de-açúcar, sorgo e milho, sendo a praga mais importante nas lavouras desta última. O extrato de glândulas de fêmeas virgens apresentou os acetatos de (*Z*)-7-dodecenila (*Z*7-12:Ac, **1.24**), (*E*)-7-dodecenila (*E*7-12:Ac), dodecenila, (*Z*)-9-dodecenila, (*Z*)-9-tetradecenila (*Z*9-14:Ac, **1.25**), (*Z*)-10-tetradecenila, tetradecenila/(*Z*)-11-tetradecenila (*Z*11-16:Ac, **1.26**) e (*Z*)-11-hexadecenila, sendo o componente majoritário o acetato de (*Z*)-9-tetradecenila (*Z*9-14:Ac, **1.25**) enquanto o acetato de (*E*)-7-dodecenila (*E*7-12:Ac) foi, pela primeira vez, descrito como componente feromonal dessa espécie.<sup>42</sup>

Em 2010, Zarbin *et al.* identificaram a mistura de três componentes secretados pelos machos de *Hedypathes betulinus*, a principal praga do cultivo da erva-mate (*Ilex paraguayensis*), composta por geranilacetona, o álcool e o acetato (componente principal) correspondentes.<sup>43</sup> No mesmo ano, o grupo ainda descreveu a síntese dos dois enantiômeros do acetato de (*E*)-6,10-dimetil-5,9-undecadienila e do respectivo álcool. Análise comparativa por cromatografia gasosa demonstrou que os constituintes naturais eram uma mistura dos dois enantiômeros do álcool **1.27** e o acetato de configuração *R* (**1.28**).<sup>44</sup>

Zarbin *et al.* também estudaram o feromônio sexual produzido por fêmeas de *Lonomia obliqua* Walker, uma lagarta de hábito urbano que secreta toxinas capazes de provocar queimaduras em contato com a pele. Através de bioensaios, cromatografia gasosa acoplada à eletroantenografia e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, propuseram tratar-se do acetato de (11*E*)-hexadecenila (**1.29**) que teve sua configuração estabelecida por síntese dos dois diastereoisômeros.<sup>45</sup>

O di-hidroactinidiolídeo (**1.30**), um composto volátil isolado das folhas de *Actinidia polygama*, foi identificado como componente do aroma de várias plantas, entre elas chá e tabaco, e também como um componente do feromônio da formiga-lava-pés (*Solenopsis invicta*). A síntese da forma racêmica do di-hidroactinidiolídeo (**1.30**) foi descrita por Dabdoub *et al.*, em 2009, empregando uma reação de lactonização entre  $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -fenilselenoacetato de etila e 1,3,3-trimetilcicloexeno, seguida de eliminação do selenóxido intermediário.<sup>46</sup> Em 1993, Pilli e Murta já haviam alcançado a síntese da forma racêmica do invictolídeo (**1.31**), outro componente do feromônio de reconhecimento da rainha da espécie *S. invicta*, empregando uma reação aldólica do tipo Mukaiyama promovida por TiCl<sub>4</sub> para o controle dos três centros estereogênicos contíguos presentes na estrutura do produto natural.<sup>47</sup>

Em 2013, Zarbin *et al.* descreveram a síntese de uma mistura de 2-metil-1,6-oxaesp[iro[4.5]decanos (**1.32** e **1.33**), que se mostrou analiticamente idêntica àquela presente no feromônio da vespa comum (*Paravespula vulgaris*).<sup>48</sup> No mesmo ano, uma combinação de (*Z*)-1,8-heptadecadieno (**1.34**) (principal) e 1-heptadeceno (minoritário) foi identificada por Zarbin *et al.* como produzida especificamente por machos do besouro *Oxelytrum discicolle*, da subfamília Silphidae à qual pertencem besouros necrófagos que podem auxiliar como indicadores forenses para estimar intervalo *post mortem*, pois são encontrados em cadáveres em estado de decomposição. A identificação do componente majoritário da mistura foi realizada através de técnicas de CG/EM, CG/IV, microderivatizações e síntese de **1.34**, enquanto a do componente minoritário foi alcançada através de coinjeção com amostra padrão comercial.<sup>49</sup> Em 2015, o mesmo grupo descreveu o isolamento, identificação e síntese de (*Z*)-1,10-nonadecadieno (**1.35**) (principal) e 1-nonadeceno (minoritário), dois compostos voláteis produzidos por machos da espécie *Oxelytrum erythrum* (Coleoptera: Silphidae) que foram sugeridos como componentes do feromônio sexual dessa espécie.<sup>50</sup>



**Figura 6.** Estruturas de feromônios sintetizados no Brasil (cont.).

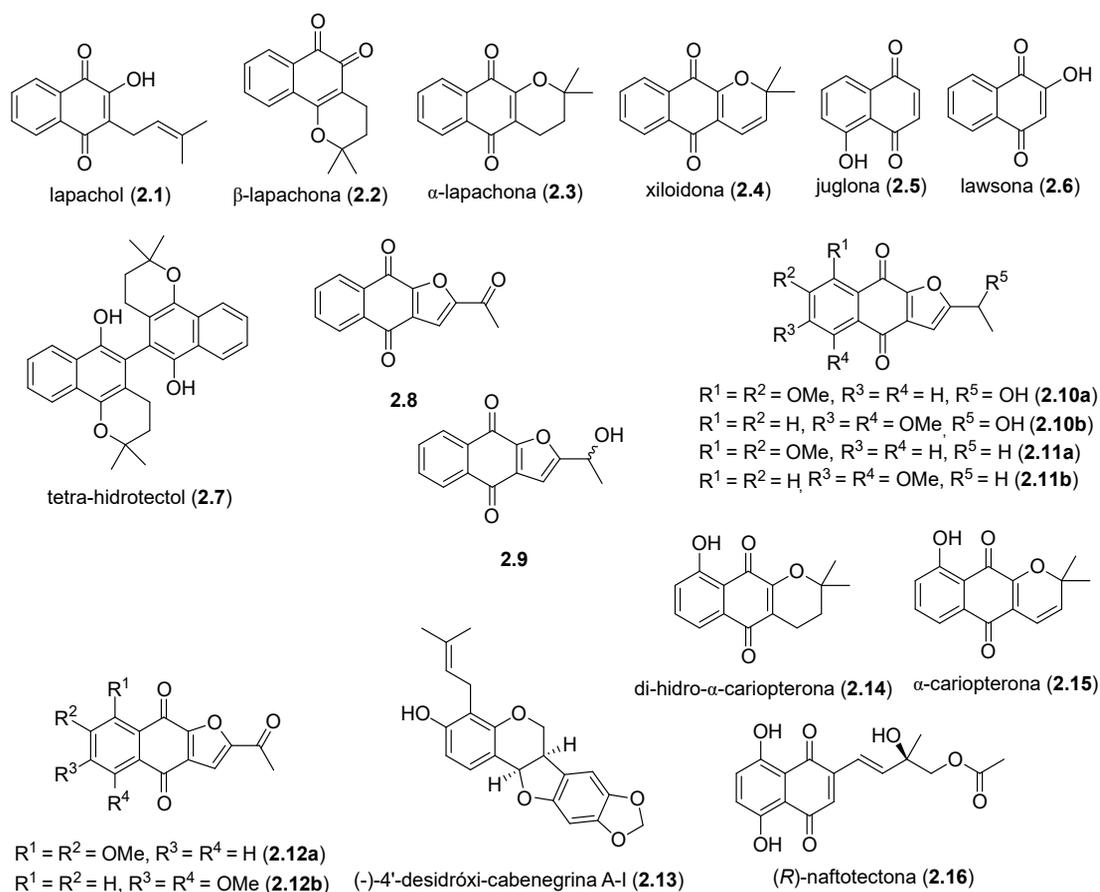
## 2. QUINONAS

As quinonas compreendem uma família de produtos naturais que, desde cedo, atraíram a atenção de muitos pesquisadores brasileiros. Algumas quinonas, como o lapachol (**2.1**) e a  $\beta$ -lapachona (**2.2**), foram isoladas de espécies de ipês (*Tabebuia* spp.), entre outras, e foram objeto de estudo de vários grupos de pesquisa brasileiros.<sup>51-55</sup>

As  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas (**2.3** e **2.2**, respectivamente) podem ser preparadas mediante ciclização do lapachol em meio ácido,<sup>56</sup> a partir de naftóis<sup>57</sup> ou da lawsona (**2.6**).<sup>58</sup> Em 1992, Barnes e Amaral descreveram a síntese da  $\beta$ -lapachona (**2.2**) em 23% de rendimento a partir do  $\alpha$ -naftol.<sup>59</sup> A desidro- $\alpha$ -lapachona, conhecida como xiloidona (**2.4**) e extraída de *T. avellanae* (ipê-roxo), também foi obtida a partir do lapachol.<sup>60-63</sup> A síntese de outras naftoquinonas, como a juglona (**2.5**) encontrada em várias espécies produtoras de nozes e castanhas, incluindo a castanha-do-pará,<sup>64</sup> e a lawsona (**2.6**), um pigmento natural encontrado em espécies do gênero *Lawsonia*, entre outros,<sup>65</sup> também foi objeto de estudo. Em 2009, o grupo de A. V. Pinto descreveu a síntese do tetra-hidrotectol (**2.7**), entre outros, a partir do lapachol.<sup>66</sup> Em 1984, Pinto, Costa *et al.* descreveram a síntese de duas furano-4,9-dionas (**2.8** e **2.9**) isoladas de *T. cassinoides*, conhecida como caixeta, a partir de anidrido ftálico e do 2-lítio furano.<sup>67</sup> Posteriormente, Costa *et al.* descreveram a síntese de três pares de furano-naftoquinonas isoméricas (**2.10a,b**; **2.11a,b**; **2.12a,b**), isoladas de espécies do gênero *Tabebuia*, a partir de derivados da vanilina.<sup>68</sup> Em 2011, o mesmo grupo relatou a síntese da forma racêmica da 4'-desidroxibenegrina A-I (**2.13**), isolada por Silveira *et al.* de *Harpalyce brasiliana*.<sup>69,70</sup>

Em 1988, de Oliveira *et al.* descreveram a síntese da di-hidro- $\alpha$ -cariopterona (**2.14**), uma naftoquinona que foi isolada pelo mesmo grupo do tronco da espécie *Lundia densiflora* (Pyr) encontrada na região amazônica, bem como de seu análogo desidrogenado  $\alpha$ -cariopterona (**2.15**), a partir da juglona (**2.5**) obtida por oxidação do 1,5-di-hidroxi-naftaleno.<sup>71</sup> Em 1993, o mesmo grupo, em colaboração com V. Snieckus, alcançou, entre outros, a síntese da  $\beta$ -lapachona (**2.2**) a partir de uma reação de metalação *orto*-dirigida, seguida de acoplamento cruzado de Suzuki.<sup>72</sup>

Os dois enantiômeros da naftotectona (**2.16**), uma quinona isoprenoídica isolada de *Tectona grandis*, espécie cultivada no Brasil para o comércio de madeira, foram sintetizados por Andrade *et al.* A reação de Sonogashira entre a forma protegida de uma bromo hidroquinona preparada a partir do 5,8-di-hidroxi-naftaleno-1,4-diona e as formas enantiopuras do 2-metilbut-3-ino-1,2-diol e 5,8-di-hidroxi-naftaleno-1,4-diona, seguida de redução estereosseletiva da ligação tripla com Red-Al® e oxidação anódica para regenerar a quinona, permitiu preparar os dois enantiômeros da naftotectona estabelecendo a configuração absoluta *R* para o produto natural.<sup>73</sup>



**Figura 7.** Estruturas de quinonas sintetizadas.

### 3. TERPENÓIDES E CAROTENÓIDES

Em 1976, Bakuzis *et al.* descreveram a síntese das formas racêmicas dos sesquiterpenos sativeno (3.1), encontrado em *Eugenia uniflora* (pitanga), e copacanfeno (3.2), um dos constituintes químicos presentes em *Hymenea courbaril* (L.), popularmente conhecida como jatobá, empregando como etapa-chave uma ciclização radicalar 6-*exo*-trig, aplicação pioneira do uso de reações radicalares na síntese de produtos naturais.<sup>74</sup>

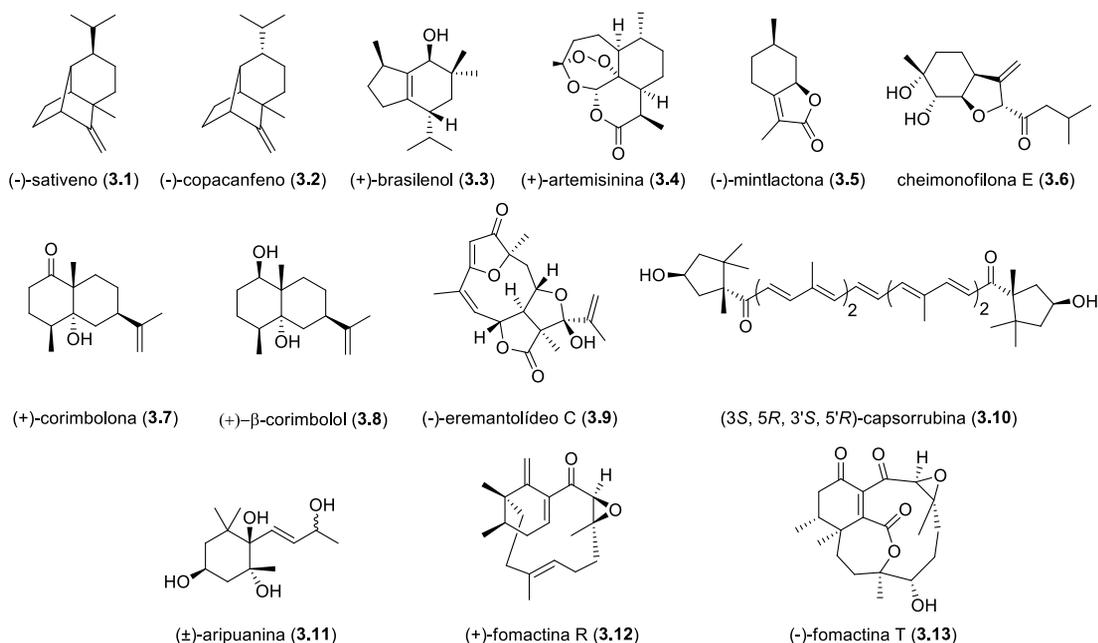
Em 1986, Coelho, Barreiro e Costa, em colaboração com A. E. Greene, desenvolveram a síntese racêmica do sesquiterpenoide brasilenol (3.3), isolado do molusco *Aplysia brasiliiana* e da alga *Lau-rencia obtusa*, confirmando a configuração relativa proposta para esse produto natural quando de seu isolamento com base em estudos espectroscópicos.<sup>75</sup> No ano seguinte, o mesmo grupo descreveu uma síntese mais eficiente da forma racêmica desse produto, bem como a primeira síntese da forma natural.<sup>76</sup>

Em 1996, Constantino *et al.* publicaram a síntese total da (+)-artemisinina (3.4), produto natural que apresenta potente atividade contra a malária, isolado de *Artemisia annua*, planta de origem chinesa que foi aclimatada no Brasil. Para tal, esses pesquisadores empregaram o (-)-isopulegol como matéria-prima e uma reação de foto-oxigenação do ácido di-hidroartemisinínico e de seu regioisômero na etapa final.<sup>77</sup>

Em 2000, Ferraz *et al.* relataram a síntese da lactona monoterpênica (-)-mintlactona (3.5) encontrada em espécies do gênero *Mentha*, empregando uma reação promovida por tálio (III) a partir do (-)-isopulegol.<sup>78</sup>

Brocksom *et al.*, em 2005, descreveram a síntese de dois bisabolenos sesquiterpênicos, lepitirona e cheimonofilona E (3.6), esta última isolada do basidiomiceto *Cheimonophyllum candidissimum* com relatos de ocorrência no sul do país, a partir do (+)-2-careno.<sup>79</sup>

Em 2006, Ferraz *et al.* alcançaram a síntese das formas racêmicas da corimbolona (3.7) e do álcool correspondente de configuração  $\beta$  (3.8), sesquiterpenos eudesmânicos encontrados em espécies do gênero *Cyperus* como *C. articulatus*, conhecida na região amazônica como priproica, a partir da cetona de Wieland-Miescher.<sup>80</sup>



**Figura 8.** Estruturas dos terpenoides e carotenoides sintetizados no Brasil.

Constantino *et al.*, em 2008, relataram a conversão biomimética do 15-desoxigoiazensolídeo, cujo isolamento fora descrito de *Vanillosmopsis erythropappa*, no eremantolideo C (3.9) encontrado em *Lychnophora trichocarpa* (Spreng), conhecida em nosso país como arnica. O tratamento desse furanoheliangolídeo natural com o reagente de Stryker promoveu, de forma sequencial, uma adição conjugada de hidreto seguida de adição intramolecular do carbânion gerado resultando no eremantolideo C, isolado de *Eremanthus goyazensis*.<sup>81</sup>

No ano seguinte, Constantino *et al.* alcançaram a síntese da forma enantiomericamente enriquecida da (3S, 5R, 3'S, 5'R)-capsorrubina (3.10), carotenóide que é o componente principal da páprica (*Capsicum annuum*). A síntese envolveu a condensação de uma metilcetona obtida a partir da redução enantiosseletiva da isoforona e posterior condensação aldólica com o crocetindial, um aldeído poliênico preparado anteriormente pelo mesmo grupo.<sup>82,83</sup>

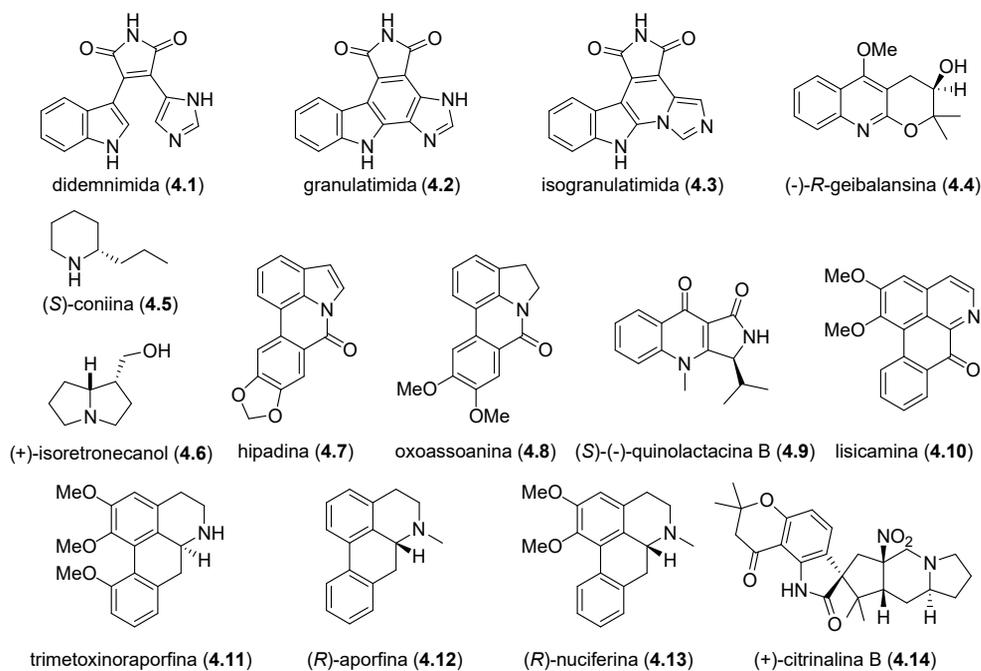
Em 2012, Donate *et al.* relataram a primeira síntese da forma racêmica da aripuanina (3.11), uma megastigmiana de *Ficus aripuanensis* C. C. Berg encontrada na região amazônica, a partir da isoforona, sob a forma de uma mistura de epímeros no álcool alílico da cadeia lateral<sup>84</sup> e, em 2015, empregaram a  $\beta$ -ionona para a síntese da referida mistura.<sup>85</sup>

Em 2018, os grupos de Berlinck, Andersen e Sarpong descreveram o isolamento de novas fomactinas a partir de extratos de cultura do fungo *Biatriospora* sp. (CBMAI 1333), fungo isolado de uma esponja marinha coletada na costa brasileira. O grupo desenvolveu a síntese bioinspirada de várias fomactinas, incluindo as fomactinas R (3.12) e T (3.13), empregando como material de partida a (S)-(+)-carvona e envolvendo a abertura, seguida de protonação, de um álcool ciclobutilico catalisada por ródio, para formar um intermediário sintético comum a várias fomactinas que foram obtidas através de modificações em estágio tardio da síntese.<sup>86</sup>

## 4. ALCALOIDES

Em 1998, Berlinck *et al.* isolaram do extrato metanólico de *Didemnum granulatum*, ascídia coletada no litoral brasileiro, um alcaloide com propriedade de inibição do ponto de checagem G2 do ciclo celular. O mesmo foi sintetizado a partir de fotólise da didemnimida A (4.1), outro produto natural isolado da mesma espécie de ascídia, e obtido em quatro etapas a partir de 2-tiofenil-*N*-MOM imidazol. A síntese forneceu a granulativida (4.2) e a isogranulativida (4.3), sendo que a última foi confirmada como sendo o produto natural isolado de *D. granulatum* que apresentou a propriedade de inibição do ponto de checagem G2.<sup>87,88</sup>

Em 2001, Morel *et al.* estudaram a composição química de *Zanthoxylum hyemale*, conhecida popularmente como temberatu, culantrilo ou coentrilho, e isolaram o alcaloide denominado geibalansina (4.4). Em 2004, o mesmo grupo descreveu a síntese de seus dois enantiômeros a partir da oxidação assimétrica de uma cromenoquinolina pelo método de Jacobsen, seguida de abertura reductiva do epóxido formado para fornecer o produto natural levorrotatório ou seu enantiômero.<sup>89</sup>



**Figura 9.** Estruturas dos alcaloides sintetizados no Brasil.

Alcaloides pirrolizidínicos e indolizidínicos de ocorrência em espécies existentes no Brasil também foram sintetizados por Pilli *et al.* Em 2001, esses autores alcançaram a síntese da forma enantiomericamente enriquecida da (*S*)-coniina (4.5) encontrada em *Conium maculatum*, popularmente conhecida como cicuta, empregando-se a adição de aliltrimetilssilano a íon *N*-acilimínio quiral derivado (-)-8-fenilmentol.<sup>90</sup> Embora os alcaloides pirrolizidínicos sejam comumente encontrados na forma de seus ésteres, Trigo *et al.* descreveram a presença de bases necínicas em *Pleurothallis johannensis*, *P. teres*, *P. ochreatea* e *P. fabiobarrosi* e, com base em estudos de CG-EM, sugeriram a presença de 1-hidroxi metil pirrolizidinas, entre elas o isoretrotronecanol (4.6), nas flores e folhas dessas espécies.<sup>91</sup> A forma dextrorrotatória do isoretrotronecanol (4.6), que ocorre na natureza em ambas as formas enantioméricas, foi sintetizada a partir da adição de enolato de titânio derivado da *N*-4-clorobutanoil-1,3-tiazolidin-2-tiona quiral.<sup>92,93</sup>

Em 2004, Garden *et al.* relataram a síntese de vários alcaloides da família Amaryllidaceae, entre eles hipadina (4.7) e oxoassoanina (4.8), a partir de precursores do tipo *N*-benzil isatina empregando uma reação de acoplamento intramolecular catalisada por paládio para a formação do sistema tetracíclico pirrolofenantridínico característico desses alcaloides, vários deles encontrados em espécies da família Amaryllidaceae no Brasil.<sup>94</sup>

A (-)-quinolactacina B (4.9), pirroloquinolona isolada por Berlinck *et al.* de culturas do fungo *Penicillium citrinum* DLM212, simbiote da ascídia *Didemnum ligulum*,<sup>95</sup> foi sintetizada por Santos *et*

*al.*, em 2008. O centro estereogênico presente na estrutura do produto natural foi estabelecido através de redução assimétrica de imina por transferência de hidrogênio (>90% *ee*) e também por redução catalisada por paládio de um íon *N*-acilímínio quirais derivado do 8-fenilmentol (75% *ee*), seguida de uma oxidação de Winterfeld para obter o precursor pirroloquinolônico de **4.9**.<sup>96</sup>

A síntese de vários alcaloides aporfínicos como lisicamina (**4.10**) e (±)-trimetoxinoraporfina (**4.11**), alguns deles isolados de *Annona hypoglauca* e conhecida na região amazônica como beribá, foi descrita por Raminelli *et al.* A síntese envolveu a reação de cicloadição entre um derivado 1-metilenoinsoquinolínico com o benzino gerado *in situ* a partir do triflato de 2-trimetilsililfenol para a formação do núcleo aporfínico característico desses alcaloides.<sup>97</sup> Essa mesma estratégia sintética foi empregada pelo grupo para a preparação da (*R*)-aporfina (**4.12**), isolada de *Guatteria friesiana*, empregando-se um procedimento de resolução em pequena escala.<sup>98</sup>

Recentemente, o mesmo grupo publicou a síntese dos dois enantiômeros da nuciferina (**4.13**), isolada de *Guatteria pogonopus* Mart., através da reação de cicloadição entre um benzino e uma 1-metilenoinsoquinolina quirais derivada da *L*-prolina que forneceu uma mistura diastereoisomérica de proporção 2,3:1. Os isômeros foram separados por CLAE preparativa e empregados para a síntese dos dois enantiômeros da nornuciferina e, mediante *N*-alquilação, dos dois enantiômeros da nuciferina (**4.13**).<sup>99</sup>

Em 2010, Berlinck *et al.* empregaram uma abordagem experimental amparada em métodos estatísticos para aumentar o crescimento e a produção de metabólitos secundários de duas linhagens de fungos de origem marinha, *Penicillium oxalicum* e *P. citrinum*. A partir de culturas de *P. citrinum* foram isolados dois alcaloides inéditos denominados citrinalinas A e B. A configuração absoluta da citrinalina A foi estabelecida por difração de raios-X enquanto a da citrinalina B foi proposta por análises espectroscópicas e espectrométricas.<sup>100</sup> Em 2014, esses grupos, em colaboração com os grupos dos professores R. Sarpong, D. J. Tantillo e S. J. Miller, descreveram a síntese total do enantiômero da citrinalina B (**4.14**) que resultou na sua revisão estrutural. Foi também proposta uma rota de biossíntese para a formação das citrinalinas a partir de um precursor biciclo[2.2.2]diazaoctano após a realização de experimentos de incorporação de [<sup>13</sup>C]ornitina, [<sup>13</sup>C]antranilato e [1-<sup>13</sup>C]acetato.<sup>101</sup>

## 5. POLICETÍDEOS E COMPOSTOS RELACIONADOS

Em 1998, Pilli e Victor alcançaram a síntese da (-)-decarestrictina D (**5.1**), isolada de cultura de *Penicillium simplicissimum* e *P. corylophilum*, este último com relatos de sua existência em solos da região do Recife.<sup>102,103</sup> A estratégia sintética envolveu a formação da lactona de 10 membros através do uso da versão intramolecular e estereosseletiva da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi para controlar o centro estereogênico em C-8.<sup>104,105</sup> Em 2000, Pilli, Victor e de Meijere descreveram a primeira síntese da aspinolideo B (**5.2**), uma lactona de 10 membros isolada do fungo *Aspergillus ochraceus* encontrado em cultura de café, empregando a mesma metodologia para formação do anel lactônico.<sup>106</sup> Em 2002, Pilli e Sabino descreveram a síntese total da fitotoxina herbarumina I (**5.3**), isolada do fungo *Phoma herbarium*, a partir da *L*-arabinose empregando a versão intermolecular da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi que forneceu majoritariamente o produto Felkin, seguida de lactonização pelo método de Yamaguchi.<sup>107</sup>

Em 2009, Marsaioli *et al.* isolaram lactonas homosserrínicas aciladas com grupos acila de cadeia longa de um fungo endofítico (*Methylobacterium mesophilicum*) encontrado em laranjeiras infectadas com clorose variegada dos citros, também conhecida como amarelinho, uma das mais importantes doenças dos laranjais no Brasil. Os autores determinaram a configuração 3*S* dessas lactonas (**5.4** e **5.5**) e realizaram a síntese total das mesmas.<sup>108</sup>

Pilli e de Fátima descreveram as sínteses assimétricas das  $\delta$ -valerolactonas (*R*)-argentilactona (**5.6**), isolada de *Arystolochia argentina* e (*R*)-goniotalamina (**5.7**), isolada de *Cryptocarya caloneura* e de *C. mandiocanna* (anteriormente denominada de *C. moschata*), entre outras, empregando a alilação assimétrica de Maruoka, seguida de uma reação de metátese de olefinas para fechamento do anel da lactona.<sup>109</sup> A goniotalamina (**5.7**) mostrou atividade tripanocida diante da forma tripomastigota de *T. cruzi*<sup>110</sup> e promissora atividade citotóxica *in vitro* e *in vivo* diante de diferentes linhagens celulares de câncer.<sup>111</sup> Um processo em fluxo desenvolvido por Pastre *et al.* envolveu a adição de brometo de alilmagnésio ao (*E*)-cinamaldeído, seguida de acilação com anidrido crotônico, integrado à reação de metátese de olefinas em regime de batelada, permitiu a obtenção de 20,9 g do precursor da

(±)-goniotalamina (5.7), em 96% de rendimento, após três horas de operação (produtividade de 7 g.h<sup>-1</sup>). O emprego da metodologia de alilação assimétrica de Brown em regime de fluxo contínuo levou à obtenção de 0.39 g do álcool homoalílico em 98% de rendimento e 91,5% de excesso enantiomérico, após apenas 15 minutos de operação. A reação de fechamento de anel por metátese de olefinas em regime de fluxo, empregando-se 5 mol% do catalisador de Grubbs II, levou à formação exclusiva da goniotalamina (5.7) racêmica em até 75% de rendimento mas com conversão de apenas 80%, enquanto outras condições resultaram em conversão completa mas com formação de subprodutos. Em razão dessas dificuldades, a síntese em escala preparativa da goniotalamina (5.7) foi realizada integrando-se as duas primeiras etapas (alilação de Grignard e crotonilação) em fluxo à reação de metátese de fechamento de anel em batelada.<sup>112</sup>

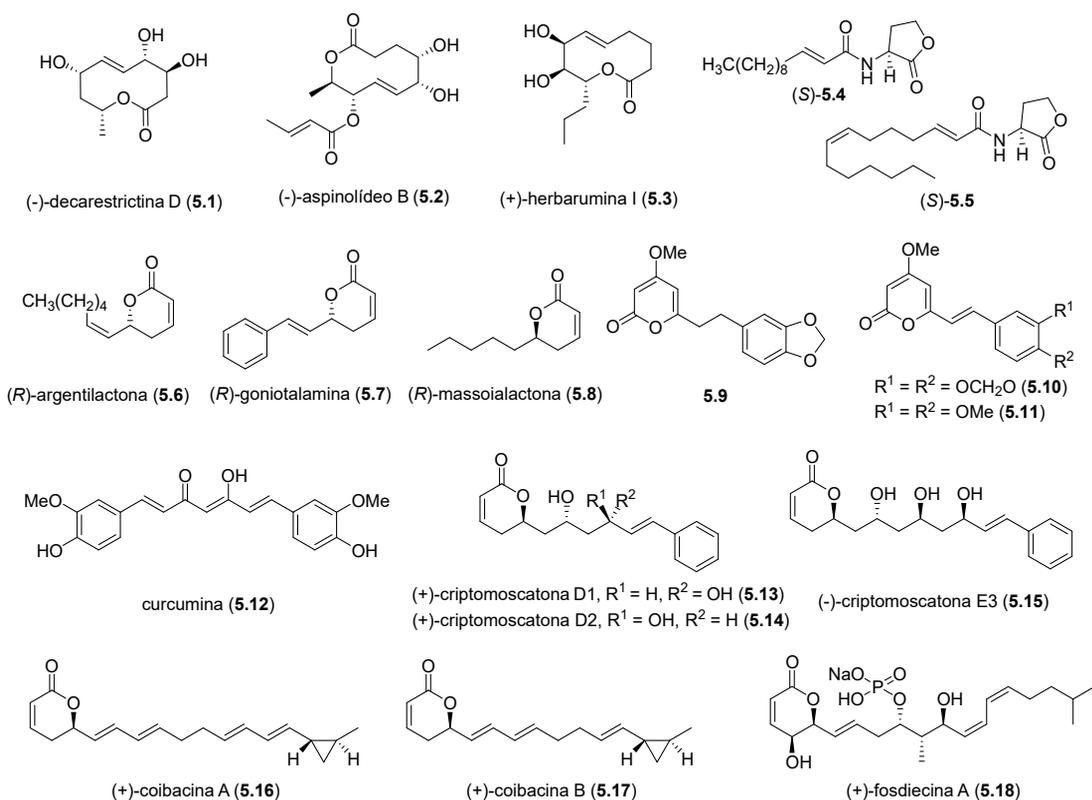
Menezes *et al.* empregaram a hidroteluração Z-seletiva de éteres de silício derivado do álcool propargílico para preparar δ-lactonas α,β-insaturadas. A litição dos teluretos vinílicos, seguida de reação com epóxidos permitiu a preparação, entre outras, da (R)-massoialactona (5.8) isolada de *Aeolanthus suaveolens*.<sup>113,114</sup>

Em 2012, Correia *et al.* sintetizaram as pironas bioativas 5.9, 5.10 e 5.11, isoladas de *Polygala sabulosa*, uma espécie amplamente distribuída no sul do Brasil e empregada na medicina popular como anestésico de uso tópico. A síntese envolveu o uso da reação de Heck-Matsuda entre 4-metoxi-6-vinil-2-piranona e diferentes sais de diazônio aromáticos.<sup>115</sup>

Em 2017, de Oliveira *et al.* descreveram um processo em fluxo para preparar a curcumina (5.12) e outros curcuminoides, que envolveu a preparação em batelada de um complexo de boro da acetilactona, para posterior condensação aldólica com a vanilina em regime de fluxo contínuo, seguida de descomplexação do produto final mediante tratamento aquoso ácido.<sup>116</sup>

Em 2014, Pilli *et al.* descreveram as sínteses das criptomoscatonas D1 e D2 (5.13 e 5.14, respectivamente), produtos naturais isolados de *Cryptocaria mandiocanna* por Cavalheiro *et al.*<sup>117</sup> A reação de alilação enantiosseletiva desenvolvida por Keck *et al.* foi empregada para estabelecer a configuração absoluta do centro estereogênico presente na lactona que foi formada através de reação de metátese de olefinas para fechamento de anel. Os quatro estereoisômeros com diferentes configurações nos centros estereogênicos da cadeia lateral dos produtos naturais foram obtidos de maneira estereodivergente empregando-se a reação de Mukaiyama e redução estereocontrolada do grupo carbonila. A síntese dos quatro estereoisômeros, todos de configuração R no centro estereogênico da lactona, permitiu estabelecer a configuração absoluta da (+)-criptomoscatoína D1 (5.13) e confirmar a estereoquímica para a (+)-criptomoscatoína D2 (5.14). O mesmo grupo, em colaboração com A. Sarotti, desenvolveu a síntese da criptomoscatoína E3 (5.15), também isolada por Cavalheiro *et al.* de *C. mandiocanna* que haviam sugerido apenas a configuração R para o centro estereogênico da lactona com base em estudos de dicroísmo circular.<sup>118</sup> Comparação dos espectros de RMN do produto natural e dos espectros calculados pela teoria do funcional de densidade para os oito estereoisômeros remanescentes, apontou que a maior probabilidade determinada pelo método DP4 foi obtida para o isômero de configuração 6R,8R,10R,12R. A síntese total foi então alcançada empregando-se a mesma estratégia sintética utilizada para a síntese das criptomoscatonas D1 e D2 (5.13 e 5.14, respectivamente) e permitiu confirmar a configuração absoluta da criptomoscatoína E3 (5.15) antecipada pelo uso de métodos computacionais.

As di-hidropiranonas denominadas coibacinas foram isoladas por Gerwick *et al.* da cianobactéria *Oscillatoria* sp. também encontrada em manguezais de Pernambuco. Pilli *et al.* realizaram a síntese total e revisão estrutural das coibacinas A e B (5.16 e 5.17, respectivamente) empregando uma reação de ciclopropanação enantiosseletiva e uma reação de Julia modificada para incorporar o fragmento ciclopropânico. Após comparação dos estereoisômeros com amostra autêntica do produto natural, a estereoquímica 5R,16S,18S para a coibacina A (5.16) foi confirmada. Uma abordagem análoga permitiu a síntese enantiosseletiva da coibacina B (5.17).<sup>119</sup>



**Figura 10.** Estruturas de policetídeos e compostos relacionados.

Em 2019, Pilli, Sarotti e Della-Felice, em colaboração com M. J. Krische, descreveram a síntese e validação da estrutura proposta para a fosdiecina A (5.18), um policetídeo fosforilado isolado, em 2016, a partir da fermentação de *Streptomyces* sp. SS99BA-2 coletada na região de São Sebastião, em São Paulo.<sup>120</sup> A síntese do produto natural com a estereoquímica idêntica à da fostriecina que já teve sua configuração absoluta confirmada por sínteses totais, envolveu a reação de di-hidroxilação assimétrica de Sharpless, acompanhada de resolução cinética (reação de Achmatowicz) de um álcool furfúrico racêmico para produzir uma  $\delta$ -lactona vinílica. Esta foi empregada em uma reação de metátese cruzada com um brometo vinílico contendo três centros estereogênicos, preparado em oito etapas (*rd* 15:1) através das metodologias de crotilação e alilação enantiosseletiva de Krische. Acoplamento de Suzuki-Miyaura do intermediário obtido com o pinacolato de boro adequado (obtido por hidroboração catalisada por ródio do 5-metil-1-heptino) forneceu o precursor com todos os átomos de carbono requeridos para o sal monossódico da fosdiecina A (5.18). Após fosforilação com *N,N*-di-isopropilfosforamido de alila, a configuração absoluta do produto natural antecipada pelos autores do seu isolamento foi confirmada.<sup>121</sup>

## 6. OUTROS

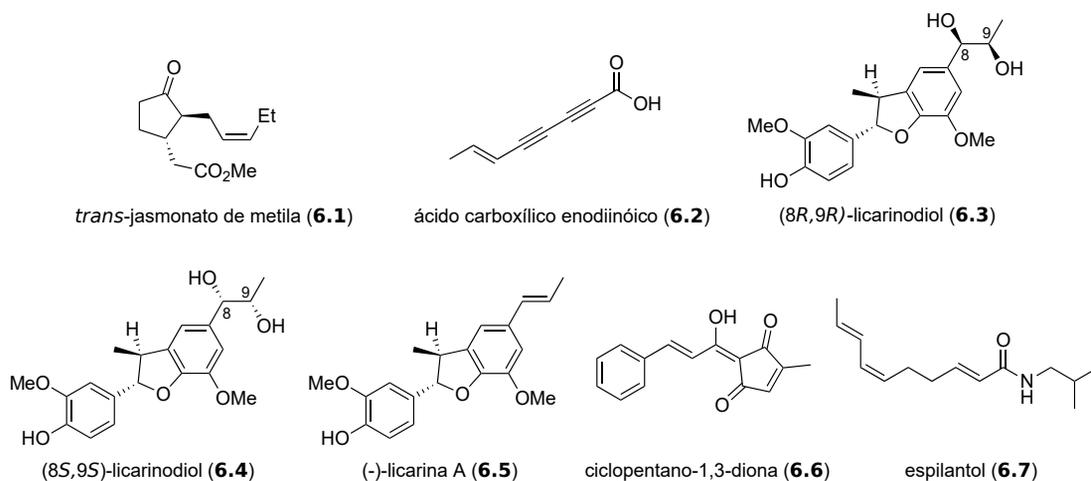
O *trans*-jasmonato de metila (6.1) é um produto natural amplamente distribuído no reino vegetal, particularmente em óleos essenciais do gênero *Jasminum*, onde desempenha importante papel no mecanismo de defesa, germinação, crescimento de raízes, amadurecimento de frutos e senescência. Em 1976, Monteiro descreveu a síntese da forma racêmica do *trans*-desidrojasmonato de metila através da reação de Michael entre malonato de metila e 2-tiofenil-2-ciclopentenona, seguida de descarboxilação e alquilação com brometo de 2-pentinila e clivagem reductiva do grupo tiofenila.<sup>122</sup> Posteriormente, Simonelli *et al.* alcançaram a síntese racêmica do jasmonato de metila a partir da adição do cianocoprato derivado de uma oxazolona à ciclopentenona (proporção *cis/trans* não especificada), seguida de alquilação com 1-iodo-2-pentino e redução de Lindlar para formar a dupla ligação de geometria *Z*.<sup>123</sup>

Em 1990, Magalhães *et al.* descreveram o isolamento de um ácido carboxílico enodiinóico (**6.2**) de configuração *E* da raiz de *Siphocampylus sulfureus* e, posteriormente, realizaram a síntese dos isômeros *E* e *Z* dos ésteres metílicos correspondentes confirmando a configuração *E* por comparação com amostra obtida a partir do produto natural.<sup>124,125</sup>

Em 1999, Nascimento e Lopes isolaram novas neolignananas de *Aristolochia pubescens*<sup>126,127</sup> incluindo dois dióis (**6.3** e **6.4**) e, em colaboração com N. G. Lewis, desenvolveram suas sínteses utilizando a di-hidroxilação assimétrica de Sharpless do éter de silício (TBS) da(-)-licarina (**6.5**), preparada a partir do (*E*)-isoeugenol. O estudo permitiu atribuir as configurações *8R,9R* e *8S,9S* aos licarinodióis isolados de *A. pubescens*.<sup>128</sup>

Em 2005, Dias *et al.* descreveram a síntese de uma ciclopentano-1,3-diona natural (**6.6**), isolada anteriormente por Braz Filho *et al.* de *Piper carniconnectivum*,<sup>129</sup> a partir do 2-acetilfurano.<sup>130</sup>

O espilantol (**6.7**) é uma *N*-isobutilamida poliênica isolada de várias espécies vegetais, dentre outras o jambu (*Acmella oleracea*), utilizada na medicina popular e apresenta propriedades anestésicas. Em 2018, Pastre *et al.* relataram a síntese do espilantol a partir do acoplamento de Sonogashira entre 4-pentin-1-ol e 1-bromo-1-propeno (mistura *E:Z* = 60:40) que forneceu o álcool esperado com seletividade *E:Z* = 93:7 até >95:5 quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, em DMF e na presença de di-isopropilamina. Após homologação do aldeído correspondente via reação de Horner-Wadsworth-Emmons obteve-se o espilantol em quatro etapas e *ca.* de 20% de rendimento total.<sup>131</sup>



**Figura 11.** Estruturas de produtos naturais diversos.

## 7. CONCLUSÕES

Os produtos naturais, particularmente os metabólitos secundários, apresentam uma riqueza estrutural que é consequência de anos de evolução responsável pelo papel biológico que desempenham. A humanidade, desde cedo, valeu-se de várias dessas espécies para fins de remediação ou tratamento de doenças, além de desfrutar de suas essências e aromas.

A natureza aperfeiçoou sua maquinaria genética para produzir metabólitos que lhe oferecessem alguma vantagem adaptativa e a humanidade buscou se apropriar deles para fins de sobrevivência. Devemos, no entanto, lembrar que a natureza não produz seus metabólitos com o propósito de servir à espécie humana, sendo necessário, na maioria dos casos, intervenção para que um produto natural possa servir às finalidades que deles esperamos.

O interesse dos químicos orgânicos pela natureza foi, desde cedo, uma força motriz importante para o desenvolvimento de metodologias sintéticas essenciais para a produção em escala de produtos naturais e derivados, uma vez que, quase sempre, o produto natural selecionado não apresenta o perfil farmacológico mais adequado para uso medicinal, sendo necessárias intervenções sintéticas para sua modificação estrutural. Frequentemente ainda, os metabólitos secundários de interesse são

encontrados em quantidade muito pequena na natureza, insuficiente para garantir estudos detalhados de sua atividade biológica ou, se explorados de forma predatória, pode colocar em risco a sobrevivência das espécies que os produzem.

As atividades de pesquisa na área de Produtos Naturais no Brasil são anteriores ao estabelecimento de grupos com interesse em Síntese Orgânica. No entanto, o gradual crescimento do número de pesquisadores nessas duas áreas, que hoje formam duas das divisões da Sociedade Brasileira de Química com maior número de filiados, vem levando a uma convergência de interesses que espera-se que venha ser ampliada, a fim de assegurarmos acesso em quantidades adequadas a produtos naturais de nossa vasta biodiversidade, bem como análogos e derivados, e assim podermos almejar estudos mais amplos de suas propriedades farmacológicas.

Ao longo dos últimos 40 anos vem sendo observado, dentro da comunidade de químicos orgânicos, um paulatino aumento do interesse pela síntese de produtos naturais, sendo, no entanto, necessária uma maior integração com os pesquisadores da área de Produtos Naturais para incluirmos em nosso portfólio a síntese de produtos naturais isolados de espécies existentes em nosso país. Ainda que não seja o caso de restringir os estudos sintéticos apenas aos metabólitos de espécies com esse perfil, uma integração maior entre as comunidades que se dedicam ao isolamento e à determinação estrutural de produtos naturais e aquela voltada para a síntese química permitiria avançar nos estudos de suas atividades biológicas, com consequências importantes para a área de Química Medicinal, outra interface importante e necessária. Para tal, é preciso atrair, motivar e desenvolver um trabalho contínuo de mentoria científica com as novas gerações de pesquisadores a fim de demonstrar a riqueza de oportunidades e conhecimentos que as áreas de Produtos Naturais, Síntese Orgânica e Química Medicinal lhes oferecem. Estes temas devem ser integrados à rotina de pesquisa e de discussão em nossos laboratórios para que possamos vislumbrar as oportunidades de colaboração. Desnecessário ressaltar que nenhum esforço nesse sentido surtirá os efeitos desejados se não resgatarmos os investimentos em Ciência em nosso país. O estado pré-falimentar atual das agências federais põe em risco todo o esforço feito pelo estado brasileiro ao longo das últimas décadas de colocar o país como protagonista no avanço do conhecimento e da inovação. Esperamos que este trabalho possa contribuir para essa tarefa!

Por fim, os autores gostariam de dedicar este capítulo à memória de Angelo da Cunha Pinto por suas importantes contribuições à área de Produtos Naturais, seu entusiasmo pelas áreas de Síntese Orgânica e Química Medicinal e pelo trabalho de divulgação da história da Química, particularmente da Química Orgânica, em nosso país.

## AGRADECIMENTOS

RGSB e RAP agradecem a todos os estudantes de graduação, pós-graduação e colaboradores de pós-doutorado com quem tiveram e têm a oportunidade de aprender, ensinar, discutir e, particularmente, sentirem-se sempre mentalmente jovens, ainda que a seta do tempo teime em apontar o contrário. Todos esses anos representaram uma aventura intelectual muito estimulante!

MCRS agradece ao CNPq por sua bolsa de Doutorado, RGSB e RAP às agências de fomento pelos auxílios recebidos.

## REFERÊNCIAS

1. Berlinck, R. G. de S. *Cienc. Cult.* **2012**, *64*(3), 27-30.
2. Borges, W. de S.; Berlinck, R. G. S.; Scotti, M. T.; Vieira, P. C. *Quim. Nova* **2017**.
3. a) Pinto, A. C.; Silva, D. H. S.; Bolzani, V. D. S.; Lopes, N. P.; Epifanio, R. D. A. *Quim. Nova* **2002**, *25*, 45-61. Para um banco de dados sobre produtos naturais isolados da biodiversidade brasileira, ver: b) Valli, M.; dos Santos, R. N.; Figueira, L. D.; Nakjima, C. H.; Castro-Gamboa, I.; Andricopulo, A. D.; Bolzani, V. S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 439; c) Pilon, A. C.; Valli, M.; Dametoo, A. C.; Pinto, M. E. F.; Freire, R. T.; Castro-Gamboa, I.; Andricopulo, A. D. Bolzani, V. S., *Sci Rep* **2017**, *7*, 7215 .
4. Warren, D. *A Ferro e Fogo*. São Paulo: Companhia das Letras, 1996.
5. Pinto, A. C. *Química Nova*. 1995, p. 608-615.
6. Kim, S. H.; Lyu, H. N.; Kim, Y. S.; Jeon, Y. H.; Kim, W.; Kim, S.; Lim, J. K.; Lee, H. W.; Baek, N. I.; Choi, K. Y.; Lee, J.; Kim, K. T. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, *352*(1), 175-184.

7. Jenie, R. I.; Handayani, S.; Susidarti, R. A.; Udin, L. Z.; Meiyanto, E. *Adv. Pharm. Bull.* **2018**, *8* (3), 507-516.
8. Victor, M. M. *Quim. Nov.* **2017**, *40* (6), 701-705.
9. Zarbin, P. H. G.; Villar, J. A. F. P.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18* (6), 1100-1124.
10. de Souza, J. P.; Gonçalves, A. M. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (10), 2068-2069.
11. Gondim, D. M. C.; Jean-Louis, B.; Silvie, P.; Peiti, N. *Manual de Identificação das Pragas, Doenças, Deficiências Mineraias e Injúrias do Algodoeiro no Brasil*. 3. ed. COODETEC/CIRAD-CA, 1999.
12. Monteiro, H. J.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron* **1996**, *52* (11), 3879-3888.
13. Monteiro, H. J.; Stefani, H. A. *European J. Org. Chem.* **2001**, No. 14, 2659-2663.
14. Marquez, E. A.; Zara, A. J.; Ferreira, J. T. B.; Bulhões, L. O. d. S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1994**, *26* (6), 680-682.
15. Vidal, D. M.; Fávaro, C. F.; Guimarães, M. M.; Zarbin, P. H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27* (8), 1506-1511.
16. Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Baroni, A. C. M.; Hurtado, G. R.; Barbosa, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (13), 1666-1670.
17. Tércio, J.; Ferreira, B.; Marques, J. A.; Marino, J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5* (4), 641-648.
18. Pilli, R. A.; Murta, M. M. *Synth. Commun.* **1988**, *18* (9), 981-993.
19. Pilli, Ronaldo A.; Murta, M. M. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **1991**, *86* (11), 117-120.
20. Pilli, R. A.; De Andrade, C. K. Z. *Synth. Commun.* **1994**, *24* (2), 233-241.
21. Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9* (6), 571-576.
22. Baptistella, L. H. B.; Aleixo, A. M. *Liebigs Ann. der Chemie* **1994**, *1994* (8), 785-789.
23. Zarbin, P. H. G.; Borges, M.; Dos Santos, A. A.; De Oliveira, A. R. M.; Simonelli, F.; Marques, F. D. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11* (4), 424-428.
24. Fávaro, C. F.; Soldi, R. A.; Ando, T.; Aldrich, J. R.; Zarbin, P. H. G. *Org. Lett.* **2013**, *15* (8), 1822-1825.
25. Muraki, Y.; Taguri, T.; Yamamoto, M.; Zarbin, P. H. G.; Ando, T. *European J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (11), 2209-2215.
26. Soldi, R. A.; Szczerbowski, D.; Zarbin, P. H. G. *Tetrahedron* **2018**, *74* (1), 88-95.
27. Szczerbowski, D.; Schulz, S.; Zarbin, P. H. G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (26), 5034-5044.
28. Mahajan, J. R.; Resck, I. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **1997**, *8* (4), 383-390.
29. Simonelli, F.; Oliveira, A. R. M.; Marques, F. A.; Silva, D. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9* (4), 371-373.
30. Zarbin, P. H. G.; Cruz, W. D. O.; Ferreira, J. T. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9* (5), 511-513.
31. Santangelo, E. M.; Corrêa, A. G.; Zarbin, P. H. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (29), 5135-5137.
32. Pilli, R. A.; Murta, M. M.; Russowsk, D.; Boeckelmann, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1991**, *2* (3), 121-123.
33. Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10* (5), 363-368.
34. Reis, A. C.; Neta, P. L. S.; Jordão, J. P.; Moura, J. I. L.; Vidal, D. M.; Zarbin, P. H. G.; Fávaro, C. F. *J. Chem. Ecol.* **2018**, *44* (5), 463-470.
35. Navarro, D. M. do A. F.; Murta, M. M.; Duarte, A. G.; Lima, I. S. de; Nascimento, R. R. do; Sant'Ana, A. E. G. *Quim. Nova* **2002**, *25* (1), 32-36.
36. Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, *57* (32), 6901-6908.
37. Santangelo, E. M.; Zarbin, P. H. G.; Cass, Q. B.; Ferreira, J. T. B.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.* **2001**, *31* (23), 3685-3698.
38. Baraldi, P. T.; Zarbin, P. H. G.; Vieira, P. C.; Corrêa, A. G. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13* (6), 621-624.
39. Zarbin, P. H. G.; Princival, J. L.; Santos, A. A.; Oliveira, A. R. M. De *J. Brazilian Chem. Soc.* **2004**, *15* (2), 331-334.
40. Santangelo, E. M.; Coracini, M.; Witzgall, P.; Correa, A. G.; Unelius, C. R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65* (6), 909-915.
41. Leal, W. S.; Parra-Pedrazzoli, A. L.; Cossé, A. A.; Murata, Y.; Bento, J. M. S.; Vilela, E. F. *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32* (1), 155-168.
42. Batista-Pereira, L. G.; Stein, K.; De Paula, A. F.; Moreira, J. A.; Cruz, I.; Figueiredo, M. D. L. C.; Perri, J.; Corrêa, A. G. *J. Chem. Ecol.* **2006**, *32* (5), 1085-1099.
43. Fonseca, M. G.; Vidal, D. M.; Zarbin, P. H. G. *J. Chem. Ecol.* **2010**, *36* (10), 1132-1139.
44. Vidal, D. M.; Fonseca, M. G.; Zarbin, P. H. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (51), 6704-6706.
45. Zarbin, P. H. G.; Lorini, L. M.; Ambrogi, B. G.; Vidal, D. M.; Lima, E. R. *J. Chem. Ecol.* **2007**, *33* (3), 555-565.
46. Dabdoub, M. J.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Guerrero, P. G.; Viana, L. H.; Kawasoko, C. Y.; Baroni, A. C. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (40), 5569-5571.
47. Pilli, R. A.; Murta, M. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (2), 338-342.
48. Zarbin, P. H. G.; De Oliveira, A. R. M.; Delay, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (36), 6849-6851.
49. Fockink, D. H.; Mise, K. M.; Zarbin, P. H. G. *J. Chem. Ecol.* **2013**, *39* (8), 1056-1065.

50. Fockink, D. H.; Martins, C. B. C.; Zarbin, P. H. G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56 (39), 5353-5356.
51. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. de L.; Ferreira, V. F. *Rev. Virtual Química* **2010**, 2 (2), 140-160.
52. Silva, M. N. da; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. de. *Quim. Nova* **2003**, 26 (3), 407-416.
53. de Carvalho da Silva, F.; Francisco Ferreira, V. *Curr. Org. Synth.* **2015**, 13 (3), 334-371.
54. Ferreira, S.B.; Da Rocha, D.R.; Carneiro, J.W.M. M.; Santos, W.C.; Ferreira, V. *Pedido Pat. PI 1003106-5* **2010**.
55. Marquez, E. A.; Zara, A. J.; Ferreira, J. T. B.; Bulhões, L. O. d. S. *Pedido Pat. PI 0088499* **2008**.
56. Barbosa, T. P.; Diniz Neto, H. *Quim. Nova* **2013**, 36 (2), 331-334.
57. Alves, G. B. C. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, 1999 (11), 1875-1877.
58. Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F. *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, 41 (3), 211-215.
59. Amaral, A. C. F.; Barnes, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29 (6), 1457-1460.
60. de Lima, O. G.; Albuquerque, I. L.; Borba, M. A. P.; Mello, J. F. *Inst. Antibiot. Univ. Fed. Pernambuco* **1966**, 6, 23-34.
61. Pinto, M. C. R.; Pinto, A. V.; de Oliveira, C. G. T. *An. Acad. Bras. Cienc.* **1980**, 52, 481-482.
62. de Oliveira, A. B.; Soares Raslan, D.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (47), 6873-6876.
63. Ribeiro, C. M. R.; Souza, P. P. de; Ferreira, L. L. D. M.; Pinto, L. A.; Almeida, L. S. de; Jesus, J. G. de. *Quim. Nova* **2008**, 31 (4), 759-762.
64. Pinto, A. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, M. do C. F. R. *Synth. Commun.* **1985**, 15 (13), 1177-1180.
65. Jordão, A. K.; Vargas, M. D.; Pinto, A. C.; Da Silva, F. D. C.; Ferreira, V. F. *RSC Adv.* **2015**, 5 (83), 67909-67943.
66. da Silva Júnior, E. N.; de Simone, C. A.; de Souza, A. C. B.; Pinto, C. N.; Guimarães, T. T.; Pinto, M. do C. F. R.; Pinto, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (14), 1550-1553.
67. Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Pinto, A. V.; Costa, P. R. R. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21 (2), 621-622.
68. Lopes, C. C.; Lima, E. L. S.; Monteiro, A. J.; Costa, P. R. R. *Synth. Commun.* **1988**, 18 (14), 1731-1742.
69. Simas, A. B. C.; Da Silva, A. J. M.; Coelho, A. L.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42 (25), 4111-4113.
70. Da Silva, G. L.; de Abreu Matos, F. J.; Silveira, E. R. *Phytochemistry* **1997**, 46 (6), 1059-1062.
71. de Oliveira, A. B.; Ferreira, D. T.; Raslan, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (2), 155-158.
72. Brandão, M. A. F.; de Oliveira, A. B.; Sneickus, V. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (15), 2437-2440.
73. a) Guerrero-Vásquez, G. A.; Andrade, C. K. Z.; Molinillo, J. M. G.; Macias, F. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2013** (27), 6175-6180; b) Guerrero-Vásquez, G. A.; Galarza, F.; Molinillo, J. M. G.; Andrade, C. K. Z.; Macias, F. A., *Eur. J. Org. Chem.* **2016** (8), 1599-1604.
74. Bakuzis, P.; Campos, O. O. S.; Bakuzis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (20), 3261-3264.
75. Greene, A. E.; Coelho, F.; Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51 (22), 4250-4253.
76. Greene, A.; Serra, A. A.; Barreiro, E. J.; Costa, P. R. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52 (6), 1169-1170.
77. Constantino, M. G.; Beltrame, M.; da Silva, G. V. J.; Zukerman-Schpector, J. *Synth. Commun.* **1996**, 26 (2), 321-329.
78. Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (8), 2606-2607.
79. Brocksom, T. J.; Zanutto, P. R.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46 (14), 2397-2398.
80. Ferraz, H. M. C.; Souza, A. J. C.; Tenius, B. S. M.; Bianco, G. G. *Tetrahedron* **2006**, 62 (39), 9232-9236.
81. Sass, D. C.; Heleno, V. G. C.; Lopes, J. L. C.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49 (24), 3877-3880.
82. Frederico, D.; Donate, P. M.; Constantino, M. G.; Bronze, E. S.; Sairre, M. I. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (23), 9126-9128.
83. Frederico, D.; Constantino, M. G.; Donate, P. M. *J. Braz. Chem. Soc* **2009**, 20 (5), 888-894.
84. Nascimento, A. F.; Constantino, M. G.; Donate, P. M. *Orbital Electron. J. Chem.* **2012**, 4 (4), 253-262.
85. Lazaro, A. S.; Ribeiro, P. H. Z.; Sairre, M. I.; Donate, P. M. *Synth. Commun.* **2015**, 45 (11), 1374-1378.
86. Kuroda, Y.; Nicacio, K. J.; da Silva-Jr, I. A.; Leger, P. R.; Chang, S.; Gubiani, J. R.; Deflon, V. M.; Nagashima, N.; Rode, A.; Blackford, K.; Ferreira, A. G.; Sette, L. D.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Jancar, S.; Berlinck, R. G. S.; Sarpong, R. *Nat. Chem.* **2018**, 10 (9), 938-945.
87. Roberge, M.; Berlinck, R. G. S.; Xu, L.; Anderson, H. J.; Lim, L. Y.; Curman, D.; Stringer, C. M.; Friend, S. H.; Davies, P.; Vincent, I.; Haggarty, S. J.; Kelly, M. T.; Britton, R.; Piers, E.; Andersen, R. *Cancer Res.* **1998**, 58, 5701-5706.
88. Berlinck, R. G. S.; Britton, R.; Piers, E.; Lim, L.; Roberge, M.; Moreira da Rocha, R.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63 (26), 9850-9856.
89. Morel, A. F.; Larghi, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15 (1), 9-10.
90. D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Pardini, V. L.; Curi, D.; Comminos, F. C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12 (4), 507-513.
91. Borba, E. L.; Trigo, J. R.; Semir, J. *Biochem. Syst. Ecol.* **2001**, 29 (1), 45-52.

92. Pereira, E.; De Fátima Alves, C.; Böckelmann, M. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (15), 2691-2693.
93. Pereira, E.; Alves, C. D. F.; Böckelmann, M. A.; Pilli, R. A. *Quim. Nova* **2008**, *31* (4), 771-775.
94. Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J. *Tetrahedron* **2004**, *60* (44), 9889-9900.
95. Ióca, L. P.; Romminger, S.; Santos, M. F. C.; Bandeira, K. F.; Rodrigues, F. T.; Kossuga, M. H.; Nicacio, K. J.; Ferreira, E. L. F.; Morais-Urano, R. P.; Passos, M. S.; Kohn, L. K.; Arns, C. W.; Sette, L. D.; Berlinck, R. G. S. *Quim. Nova* **2016**, *39* (6), 720-731.
96. Shankaraiah, N.; da Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Santos, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (27), 4289-4291.
97. Rossini, A. F. C.; Muraca, A. C. A.; Casagrande, G. A.; Raminelli, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10033-10040.
98. Perecim, G. P.; Rodrigues, A.; Raminelli, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (49), 6848-6851.
99. Perecim, G. P.; Deflon, V. M.; Martins, G. R.; Pinto, L. M. C.; Casagrande, G. A.; Oliveira-Silva, D.; Raminelli, C. *Tetrahedron* **2020**, *76* (38), 131461.
100. Pimenta, E. F.; Vita-Marques, A. M.; Tininis, A.; Selegim, M. H. R.; Sette, L. D.; Veloso, K.; Ferreira, A. G.; Williams, D. E.; Patrick, B. O.; Dalisay, D. S.; Andersen, R. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73* (11), 1821-1832.
101. Mercado-Marin, E. V.; Garcia-Reynaga, P.; Romminger, S.; Pimenta, E. F.; Romney, D. K.; Lodewyk, M. W.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Miller, S. J.; Tantillo, D. J.; Berlinck, R. G. S.; Sarpong, R. *Nature* **2014**, *509* (7500), 318-324.
102. De Araújo Pinto, I. M. de A. P. M.; Cavillcánti, M. A. Q.; De Oliveira Passavante, J. Z. de O. P. Z. *Boletín Micológico* **2018**, *7*, 39-45.
103. Oliveira, L. G.; Cavalcanti, M. A. de Q.; Passavante, J. Z. de O.; Fernandes, M. J. dos S.; Lima, D. M. de M. *Hoehnea* **2011**, *38* (2), 215-220.
104. Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (25), 4421-4424.
105. Pilli, R. A.; Victor, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12* (3), 373-385.
106. Pilli, R. A.; Victor, M. M.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (19), 5910-5916.
107. Sabino, A. A.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43* (15), 2819-2821.
108. Pomini, A. M.; Cruz, P. L. R.; Gai, C.; Araújo, W. L.; Marsaioli, A. J. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72* (12), 2125-2129.
109. de Fátima, Â.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (48), 8721-8724.
110. de Fátima, Â.; Marquissolo, C.; de Albuquerque, S.; Carraro-Abrahão, A. A.; Pilli, R. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41* (10), 1210-1213.
111. de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorganic Med. Chem.* **2005**, *13* (8), 2927-2933.
112. Pastre, J. C.; Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Brancaglioni, G. A.; Galaverna, R. S.; Pilli, R. A.; Ley, S. V. *ACS Omega* **2020**, *5* (29), 18472-18483.
113. Oliveira, J. M.; Juliano, J. C.; Comasseto, J. V.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2011**, *67* (16), 3003-3009.
114. Simionatto, E.; Porto, C.; Stüker, C. Z.; Dalcol, I. I.; Silva, U. F. da. *Quim. Nova* **2007**, *30* (8), 1923-1925.
115. Soldi, C.; Moro, A. V.; Pizzolatti, M. G.; Correia, C. R. D. *European J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3607-3616.
116. Carmona-Vargas, C. C.; de C. Alves, L.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2* (3), 366-374.
117. a) Cavaleiro, A. J.; Yoshida, M., *Phytochem.* **2000**, *53*(7), 811-819; b) Novaes, L. F. T., Drekenner, R., L., Avila, C. M., Pilli, R. A., *Tetrahedron* **2014**, *70* (37), 6467-6473.
118. Novaes, L. F. T., Sarotti, A. M., Pilli, R. A., *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (24), 12027-12037.
119. Carneiro, V. M. T., Avila, C. M., Balunas, M. J., Gerwick, W. H., Pilli, R. A., *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (2), 630-642.
120. Thomasi, S. S.; Ladeira, C.; Ferreira, D.; da Fontoura Sprenger, R.; Badino, A. C.; Ferreira, A. G.; Venâncio, T. *Helv. Chim. Acta* **2016**, *99* (4), 281-285.
121. Della-Felice, F.; Sarotti, A. M.; Krische, M. J.; Pilli, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (35), 13778-13782.
122. Monteiro, H. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42* (13), 2324-2326.
123. Santos, A. A. Dos; Clososki, G. C.; Simonelli, F.; Oliveira, A. R. M. de; Marques, F. D. A.; Zarbin, P. H. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12* (5), 673-679.
124. Magalhães, A. F.; Vieira, D. M.; Magalhães, E. G. *Quim. Nova* **1990**, *13*, 65.
125. Magalhães, A. F.; Magalhães, E. G.; Custodio, R.; Marques, M. O. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, *6* (4), 361-364.
126. Nascimento, I. R.; Lopes, L. M. X. *Phytochemistry* **1999**, *52* (2), 345-350.
127. Nascimento, I. R.; Lopes, L. M. X. *Phytochemistry* **2000**, *53* (5), 621.
128. Nascimento, I. R.; Lopes, L. M. X.; Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Tetrahedron* **2000**, *56* (47), 9181-9193.
129. Facundo, V. A.; Sá, A. L.; Silva, S. A. F.; Morais, S. M.; Matos, C. R. R.; Braz-Filho, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15* (1), 140-145.
130. Dias, L. C.; Shimokomaki, S. B.; Shiota, R. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16* (3 A), 482-489.
131. Alonso, I. G.; Yamane, L. T.; de Freitas-Blanco, V. S.; Novaes, L. F. T.; Franz-Montan, M.; de Paula, E.; Rodrigues, M. V. N.; Rodrigues, R. A. F.; Pastre, J. C. *Tetrahedron* **2018**, *74* (38), 5192-5199.



## AS MULHERES E A SÍNTESE ORGÂNICA NO BRASIL

Elaine Chamorro Reis<sup>a</sup>, Fabíola Suelen Santos<sup>b</sup>, Fernanda Andreia Rosa<sup>a</sup> e Rossimiriam Pereira de Freitas<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** mulheres; síntese orgânica; igualdade de gênero

### INTRODUÇÃO

A igualdade de gênero faz atualmente parte da agenda global da Organização das Nações Unidas e é colocada como uma das metas a serem atingidas em 2030 para que vivamos em um mundo mais sustentável. O tema é extremamente recorrente e tem sido destaque em diversos fóruns de discussão realizados em todo o mundo nos últimos anos, incluindo no meio acadêmico. No campo das ciências, inúmeros têm sido os esforços de cientistas, sejam eles homens ou mulheres, para compreender as razões da desigualdade e combater a sua existência. Na área da química, diversos trabalhos têm chamado a atenção para um progresso significativo em direção à paridade de gênero nos cursos de graduação, pós-graduação e nas primeiras etapas da carreira feminina, mas há ainda surpreendente ausência de mulheres em posições de liderança. Na área específica da síntese orgânica (SO), o problema parece ser ainda mais grave e, embora no Brasil ele esteja bastante presente, não é uma exclusividade nacional. Todos(as) nós, com trajetória em síntese orgânica, temos como inspiração cientistas que povoaram nossa formação com sínteses espetaculares e trabalhos inesquecíveis. Quantos nomes de mulheres veem à nossa lembrança quando pensamos nesses cientistas? Todos(as) nós frequentamos congressos nacionais e internacionais importantes na área, com apresentações de grande impacto. Quantas mulheres estiveram, por exemplo, como conferencistas de abertura nesses eventos? Mas então as mulheres não se interessam por síntese orgânica? Se não, qual a razão? Se elas se interessam e existem, onde elas estão? Se são muitas, por que seriam ou se tornaram “invisíveis”? Enfrentaram problemas que as fizeram desistir? Este capítulo, escrito a convite dos Editores, intenciona lançar luz sobre a participação das mulheres na síntese orgânica no Brasil ao longo das décadas e refletir sobre essas questões, fornecendo material para fomentar discussões atuais e futuras que permitam um melhor entendimento sobre o tema.

Faz-se um resgate histórico, rendendo reconhecimento a diversas mulheres pioneiras em síntese orgânica no país, em diferentes regiões e estados. Para isso, foram consideradas pesquisadoras renomadas – cujas identidades foram obtidas por meio de entrevistas com pesquisadores seniores – que obtiveram seu doutoramento entre os anos de 1950 e 1990 (primeiros 40 anos) e que contribuíram de forma relevante para a área, seja por meio de publicações importantes, presença em sociedades científicas ou formação de grande número de orientados(as).<sup>1</sup> Após uma reflexão sobre a atuação de pesquisadores e pesquisadoras em síntese orgânica e do panorama da área no país no final do século XX e início do XXI, o capítulo apresenta dados obtidos junto à comunidade científica para analisar o perfil e o destino das mulheres que tiveram formação acadêmica específica nessa importante área do conhecimento para a ciência contemporânea. A análise detalhada dos dados busca a compreensão do papel da mulher no passado, no presente e as perspectivas para sua participação no futuro na síntese orgânica brasileira.

a Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá

b Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais

## PIONEIRAS

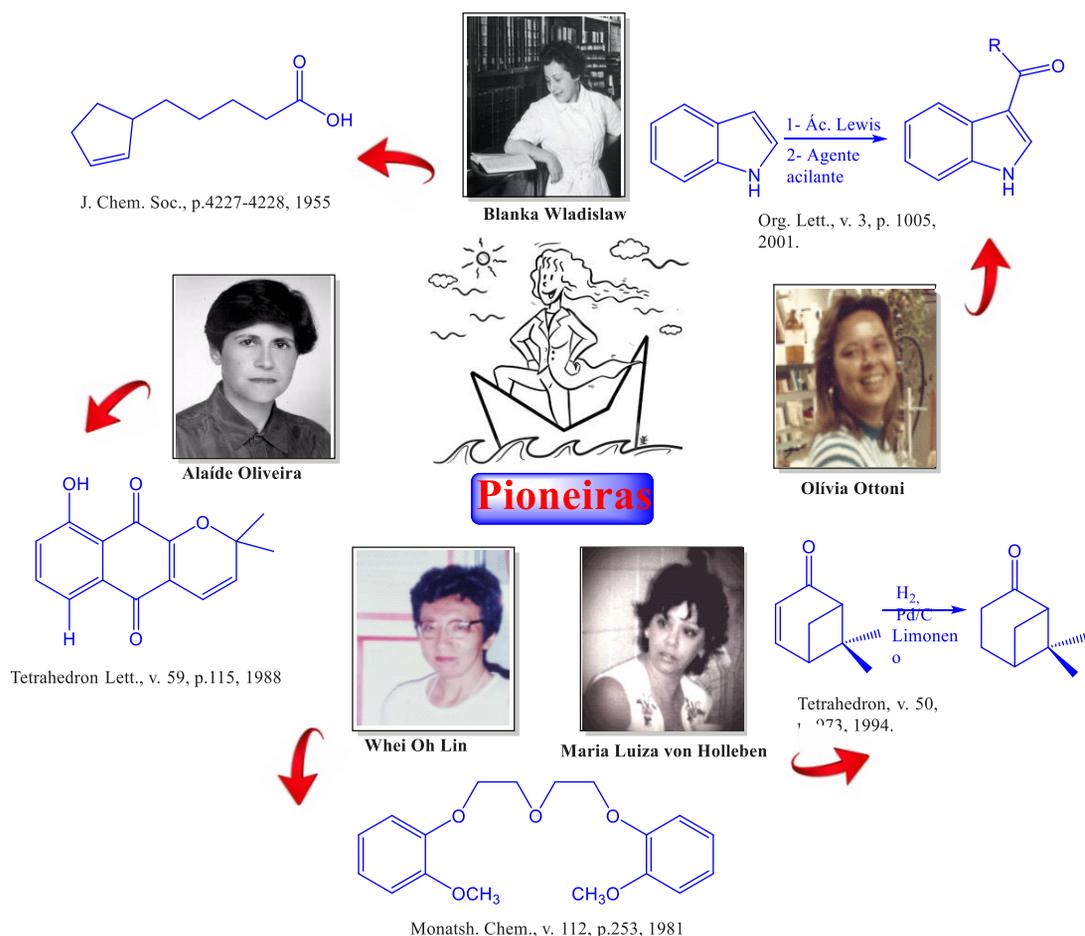
Se podemos destacar uma importante pesquisadora da área de síntese orgânica entre as mulheres pioneiras em ciências no Brasil, seu nome é Blanka Wladislaw. Nascida na Polônia em 1917, a Professora Blanka veio para o Brasil com a família aos 14 anos e formou-se como química na Universidade de São Paulo, em 1945. Após trabalhar por pouco tempo nas Indústrias Matarazzo, retornou à vida acadêmica, e fez seu doutorado com o Professor alemão Heinrich Hauptmann, um dos fundadores do Departamento de Química da antiga Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo (USP). Estudando a reatividade de compostos sulfurados, terminou seu doutoramento em 1949 e, no ano de 1950, publicou seu primeiro artigo no *Journal of the American Chemical Society*,<sup>1</sup> sobre a ação do níquel de Raney em compostos de enxofre. Blanka tornou-se professora da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da USP em 1953 e seguiu muito produtiva. Na sua primeira década de atividade científica como professora publicou diversos artigos, muitas vezes como autora única, em importantes jornais, como por exemplo “Synthesis of 6,8-diphenyloctanoic acid”, reportado no *Journal of Organic Chemistry*, em 1961.<sup>2</sup> Sua primeira orientação de doutorado foi defendida no final da década de 1960, em 1969. Com mais de 100 artigos publicados ao longo de sua carreira, a Professora Blanka orientou importantes nomes, homens e mulheres, que se dedicaram principalmente à química do enxofre. Foram 29 orientações na pós-graduação, no período de 1969-2004, sendo sete orientadas e, dessas, quatro realizaram seus trabalhos especificamente em síntese orgânica.

Nos anos 1960, mais precisamente em 1967, duas químicas que viriam a impactar fortemente a expansão da síntese orgânica com suas ações em pesquisa e ensino, obtiveram seus doutorados na área de produtos naturais, sob orientação do Prof. Otto Gottlieb, na Universidade Federal de Minas Gerais: as Professoras Alaíde Braga de Oliveira e Marília Ottoni da Silva Pereira. Embora tenham começado os primeiros anos de suas carreiras com trabalhos e orientações na área de produtos naturais, as duas implementaram linhas de pesquisa importantes na área de síntese no Programa de Pós-Graduação em Química da UFMG. A Professora Marília Ottoni trabalhou na área de fotoquímica, tendo se dedicado especialmente ao ensino, principalmente após seu retorno dos EUA, onde teve a oportunidade de realizar vários cursos e trabalhar com o Dr. Ernest Wenkert, na Universidade de Indiana, antes do doutorado. Além disso, tornou-se a primeira coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Química da UFMG. Já a Professora Alaíde Braga de Oliveira teve a primeira dissertação de mestrado na área de síntese defendida sob sua orientação em 1978, com o título “Síntese de 2-Arilbenzofuranas isoflavanoídicas”. Entre suas mais de 80 orientações de trabalhos de pós-graduação até o momento, 11 mestres e 21 doutores foram formados em síntese orgânica, sendo 12 mulheres. Seus principais interesses na área de síntese eram a obtenção de produtos naturais (especialmente naftoquinonas, furanonaftoquinonas, antraquinonas, entre outros), além da química de carboidratos, alcaloides e, mais recentemente, heterociclos. Sobre as duas, o Professor Otto Gottlieb teria dito em uma entrevista:<sup>3</sup> “Existe em Belo Horizonte duas pessoas que considero entre os melhores professores de Química Orgânica do Brasil. Uma chama-se Alaíde Braga de Oliveira e a outra Marília Ottoni da Silva Pereira. Não deixam a dever nada aos melhores professores da USP. Essas duas moças sabem mesmo Química Orgânica, e só tem um problema, são de Minas, o que significa dizer, são incrivelmente fechadas”. A Professora Marília orientou uma outra mulher pioneira na área de síntese orgânica e de Ressonância Magnética Nuclear no país, a Professora Dorila Piló Veloso. Com dois títulos de doutorado, um obtido no Brasil em 1973 e outro na França (onde exilou-se juntamente com seu marido por perseguição política da ditadura militar) em 1978, Dorila orientou mais de 60 alunos de pós-graduação, sendo que 24 trabalharam com síntese, incluindo 6 mulheres. Seus principais interesses na área de síntese foram a modificação química de produtos naturais abundantes, síntese de mercaptoalcanaminas e de peptídeos, entre outros.

No Rio de Janeiro cabe à Professora Whei Oh Lin o pioneirismo na síntese orgânica “feminina”. Formada no Instituto de Tecnologia de Taipei em 1968 e com doutorado na Universidade de Massachusetts Amherst (1975), a Professora Whei veio para o Instituto Militar de Engenharia (IME) em 1976, dentro de um programa do governo brasileiro para trazer doutores estrangeiros ao país. Uma das responsáveis pela criação do Curso de Pós-Graduação em Química do IME – um dos pioneiros no país – a Professora Whei veio para ficar dois anos no Brasil, mas acabou se dedicando à síntese orgânica por 33 anos,<sup>4</sup> principalmente na área de organofosforados e síntese de agentes complexantes, como éteres de coroa. Orientou 20 trabalhos de pós-graduação, sendo 9 realizados por mulheres, muitas das quais viriam repetir o seu sucesso na formação de mulheres em síntese.

Na região sul do país, Maria Luiza Ambros von Holleben surge como pioneira nos trabalhos de síntese orgânica na UFRGS. Formada em Farmácia e Bioquímica na Faculdade de Farmácia dessa instituição em 1967, iniciou seu mestrado com o Professor Mathias Schmitz na mesma Faculdade em 1970, trabalhando na síntese de fármacos a partir de frutas cítricas. “Naquela época poucas meninas se aventuravam a se dedicar a uma carreira, menos ainda à carreira científica. A pouca atividade em química aqui no Rio Grande do Sul era exclusivamente masculina”. Mestre em 1973, tornou-se professora do Instituto de Química da UFRGS. Foi a primeira mulher a lecionar Química Orgânica na Instituição. O doutorado foi feito no Instituto de Química da UFRJ, sob orientação do Dr. Warner Bruce Kover e foi iniciado em 1976. Após seu retorno à UFRGS, a Professora Maria Luiza orientou dezenas de alunas de IC, além de oito trabalhos de pós-graduação, sempre envolvendo utilização de matéria-prima vegetal para a síntese de moléculas biologicamente ativas.

Também formada na UFMG em 1969 e com defesa de doutorado pleno em síntese orgânica no ano de 1978 na Universidade de Wisconsin, a Professora Olivia Ottoni de Souza Campos foi a pioneira feminina do centro-oeste na área de síntese orgânica. Trabalhando na UnB de 1970 a 2004 – o Programa de Pós-Graduação dessa universidade foi fundado em 1974, com o curso de mestrado, em um ambiente de forte competição por orientações –, Olívia orientou dezenas de estudantes de iniciação científica em síntese e 6 trabalhos de pós-graduação, sendo 5 desses realizados por mulheres, sempre com interesse no desenvolvimento de novos métodos sintéticos para formação da ligação C-C e funcionalização de sistemas indolólicos, além de dedicar-se à síntese de alcaloides indólicos e cantinônicos. A Professora Olívia também foi coordenadora do Programa de Pós-Graduação local e uma das pioneiras responsáveis pelo fortalecimento desse programa.



**Figura 1.** A química de algumas das mulheres pioneiras em síntese orgânica em diferentes instituições no país.

A Figura 1 reúne algumas estruturas químicas de moléculas representativas da química sintética realizada por essas pioneiras, que obtiveram seus doutorados até 1975 ou foram pioneiras nas diferentes regiões do país, em um momento certamente desafiador para mulheres na ciência, considerando o contexto social existente à época e o próprio cenário da pesquisa na área de química nas instituições do país. Foram sem dúvida desbravadoras cientistas e já provavam, com seus percursos e contribuições científicas, a pluralidade da síntese orgânica. Um dado interessante é que todas essas mulheres foram orientadas por pesquisadores estrangeiros, no país ou no exterior, uma vez que a área era ainda bastante incipiente no panorama nacional.

## A EXPANSÃO DA PRESENÇA FEMININA NA SÍNTESE ORGÂNICA NO BRASIL

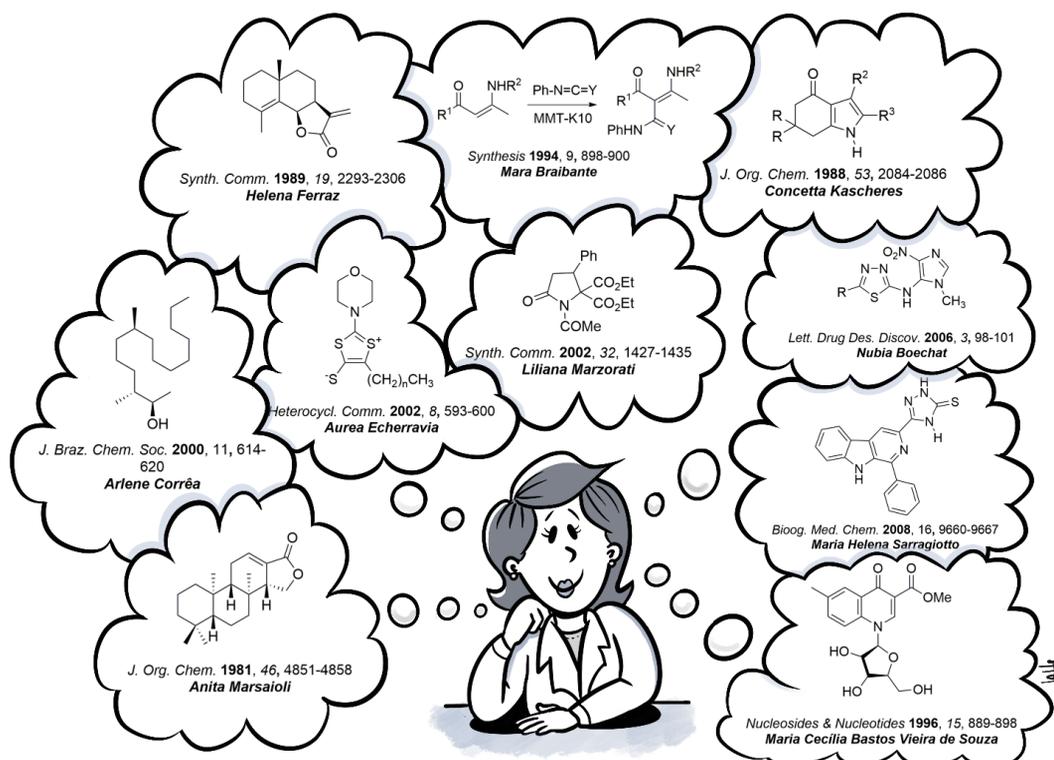
Os anos 1970 conheceram um importante crescimento e renovação de quadros nas universidades públicas do país, com a consolidação de diversos programas de pós-graduação, principalmente na região sudeste. Essa região acolhia então, e concentrava, a formação de pesquisadores na área de química. Acordos científicos bilaterais como o CNPq/NAS (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/Academia Nacional de Ciências, dos Estados Unidos) traziam cada vez mais pesquisadores estrangeiros ao país e um grande número de doutores(as) começaram a ser formados na área de síntese orgânica. Na segunda metade da década de 1970, duas mulheres que originariam uma verdadeira “árvore genealógica sintética” se formaram no estado de São Paulo: no ano de 1978 Anita Jocelyne Marsaioli obtinha seu doutorado pela Universidade Estadual de Campinas, e Helena Maria Carvalho Ferraz se tornava doutora pela Universidade de São Paulo, em 1979. A Professora Anita graduou-se em engenharia química, na Universidade Federal do Paraná (1969) e, tendo feito mestrado em produtos naturais, iniciou seus trabalhos de síntese orgânica durante o doutorado, com interesse na obtenção de alcaloides isoquinolínicos. Com uma carreira extremamente produtiva, a Professora Anita teve, até o momento, mais de 80 orientações de pós-graduação, sendo 17 na área específica de síntese orgânica. Entre os trabalhos orientados, 49 foram realizados por mulheres, sendo talvez a pesquisadora que mais teve orientadas na área de química no país. Seus principais interesses em síntese voltaram-se para a obtenção de produtos naturais, principalmente terpenos e alcaloides, além do desenvolvimento de metodologias em síntese assimétrica, entre outros. A Professora Helena, formada em farmácia na UFMG (1972), fez o seu mestrado (1976) e doutorado em síntese orgânica (1979), sob orientação do Professor Nicola Petragnani. Em sua curta e produtiva carreira (Professora Helena faleceu em 2007), concluiu a orientação de 29 trabalhos de pós-graduação, todos voltados para a síntese total de produtos naturais (principalmente terpenos) e/ou para o desenvolvimento de metodologias usando reagentes de selênio, telúrio ou iodo hipervalente. Em função do seu importante papel na área de síntese orgânica e em reconhecimento à sua atuação como Editora de *Química Nova*, a revista publicou um número especial dedicado a ela em 2008.<sup>5</sup>

Ainda na década de 1970, cabe destacar também o doutoramento da Professora Liliana Marzorati (1976), sob orientação da Professora Blanka Wladislaw, na USP. Liliana dedicou-se à química de compostos sulfurados, catálise de transferência de fase, sais de piridínio e praticamente todas as suas orientações de pós-graduação (24 até o momento, sendo 11 mulheres) envolveram trabalhos de síntese orgânica. Cabe ainda destacar nessa década a presença de uma “estrangeira” atuando em síntese orgânica no Brasil, a americana Concetta Kasheres. Tendo se graduado em Nova York (Universidade do Estado de Nova York) e orientada no doutorado no Brasil pela Professora Rueiss Van Fossen Bravo na Universidade Estadual de Campinas, a Professora Connie, como é conhecida, se dedicou principalmente à espectrometria de massas, tendo entretanto diversos artigos publicados na área de síntese orgânica, e formou importantes nomes da espectrometria de massas conhecidos no cenário brasileiro. Entre as mulheres que se doutoraram até 1980 e que tiveram diversas publicações e orientações na área de síntese orgânica temos ainda as Professoras Vera Pardini (1974, USP, orientada da Professora Blanka) e Úrsula Brockson (1980, USP, com orientação em síntese orgânica no mestrado pelo Professor Nicolas Petragnani).

Entre o final dos anos 1970 e o final dos anos 1980, vários nomes que se tornaram conhecidos da comunidade sintética orgânica no Brasil também foram formados: no IME, as Professoras Maria Cecília Bastos Vieira de Souza e Alice Maria Rolim Bernardino tornaram-se mestres (1978 e 1979) e doutoras (1985), tendo sido a primeira, orientada pela pioneira Professora Whei Oh Lin. A Professora Maria Cecília orientou até hoje 53 trabalhos de pós-graduação, sendo 35 mulheres, todas formadas em síntese orgânica e com importante produção científica na área de quinonas, nucleosídeos, heterociclos

e carboidratos, entre outras. Outras duas pesquisadoras que viriam a atuar de forma muito importante no estado do Rio de Janeiro em síntese orgânica e na formação de mestres e doutores foram as Professoras Áurea Echevarria Aznar Neves Lima (formada mestre em 1977 na UNICAMP e doutora em 1986 na USP, sob orientação do professor Joseph Miller) e Núbia Boechat Andrade (formada mestre na área de síntese orgânica na UFRJ, em 1982, sob orientação do Professor Roderick Arthur Barnes e doutora em 1996, na mesma instituição, sob orientação dos Professores Angelo da Cunha Pinto e James Clark). Essas duas mulheres tiveram forte atuação em química sintética e, posteriormente, em química medicinal, com produção importante na área até os dias atuais. Juntas, elas somam mais de 90 orientações de pós-graduação até o momento, sendo 58 trabalhos realizados por orientadas mulheres, uma contribuição impressionante.

Com doutorado na Universidade de Londres, obtido em 1981, a Professora Quezia Bezerra Cass, da Universidade Federal de São Carlos, é outra mulher atuando no estado de São Paulo, com grande contribuição na área de cromatografia líquida e com produção científica na área de síntese orgânica. Na sequência, formam-se na UNICAMP, também na área de síntese orgânica, mais três mulheres com percurso acadêmico de destaque que viriam a atuar no sul do Brasil, as Professoras Maria da Graça Nascimento (doutorado em 1982, sob orientação de Joseph Miller), Maria Helena Sarragiotto (mestre em 1981 e doutora em 1987, ambos sob orientação da Professora Anita) e Mara Elisa Fortes Braibante (mestre em 1984 e doutora em 1987, sob orientação do Professor Roberto Rittner Neto). Todas elas retornam, após suas formações, ao sul do país, tornando-se professoras da UFSC, UEM e UFSM, respectivamente. Ainda na UNICAMP, forma-se Lúcia Helena Brito Baptistella (doutora em 1987, sob orientação de Anita Jocelyne Marsaioli e Gabor Lukacs) que se torna professora da instituição, atuando também em síntese orgânica. Finalmente, antes de 1990, na UFSCAR, forma-se mestre a Professora Arlene Gonçalves Correa em 1988, sob orientação da Professora Ursula Brocksom, tornando-se doutora na mesma instituição em 1991 (sob orientação da Timothy Brocksom e Andrew E. Greene). A Professora Arlene tem uma carreira fortemente voltada para a produção de conhecimento e formação de recursos humanos na área específica de síntese orgânica no país. A Figura 2 apresenta estruturas químicas de moléculas sintetizadas por algumas das mulheres formadas até o ano de 1990 em síntese orgânica.



**Figura 2.** Moléculas sintetizadas e relacionadas com a atuação profissional de mulheres que concluíram a pós-graduação no período de 1975-1990.

É importante ressaltar que dezenas de mulheres se tornaram mestres e doutoras nesse período (final dos anos 1970 até o início da década de 1990), orientadas por grandes nomes da síntese orgânica no país (masculinos e femininos) e com grandes contribuições científicas no meio acadêmico e nas indústrias. Foi aqui dada ênfase às mulheres que permaneceram na academia, foram formadas nesses primeiros 40 anos da história da síntese orgânica no Brasil e multiplicaram a formação recebida, tendo sido citadas por pares durante o primeiro levantamento efetuado para a redação deste capítulo.

## FINAL DO SÉCULO XX E INÍCIO DO SÉCULO XXI

Nos anos 1990, a química orgânica começa a se capilarizar entre as diversas regiões do país. Muitos programas de pós-graduação começam a se consolidar fora do eixo sudeste e pesquisadores(as) formados(as) migram para diversas instituições importantes. Além disso, uma expansão no financiamento para a realização de doutorados plenos e sanduiches no exterior é incentivada pelos principais órgãos de fomento no país. É também um período de grande demanda por mão de obra qualificada tanto nas universidades quanto nas indústrias que passam a absorver pesquisadores, como a química, a farmacêutica, etc. Observa-se um grande crescimento da área de síntese orgânica no Brasil, principalmente quando olhamos para a formação de mestres e doutores nessa área (um aumento de mais de 300% quando comparado com as formações até a década de 1980). Também, observamos um aumento de mulheres que se formaram na pós-graduação na área de SO, quase equiparado ao número de homens (45% mulheres e 55% homens). Quando entramos no século XXI, observamos um crescimento exponencial da área de síntese orgânica, e a consolidação de diversos grupos de pesquisas atuantes nessa área, em diferentes regiões do nosso país. Também, constatamos um contínuo interesse dos(as) pesquisadores(as) pela área de síntese orgânica, que buscam desenvolver seus trabalhos com inovação e/ou aplicação, contribuindo significativamente com o avanço da ciência mundial. A área de síntese orgânica tem despertado um grande interesse por parte dos profissionais formados em Química e áreas correlatas, o que é expresso pelo número de mestres e doutores formados nessa área durante o século XXI, sendo, entre esses, 52% homens e 48% mulheres.

Em uma tentativa de mapearmos essa formação por amostragem, e obtermos um panorama geral e representativo, incluindo o destino das pesquisadoras formadas, foram analisados dados de 100 pesquisadores(as) que contribuíram ou que contribuem significativamente com essa linha de pesquisa no Brasil. Para essa seleção, foram adotados os seguintes critérios: pioneiros(as) na SO no país; pesquisadores(as) brasileiros(as) que proferiram palestras nas 17 edições do Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS), atuais pesquisadores(as) bolsistas de produtividade nível 1A e 1B do CNPq atuando na área de síntese orgânica e também químicos(as) orgânicos que se envolveram em cargos de diretoria e conselho da Sociedade Brasileira de Química (SBQ) desde sua fundação em 1977 e de sua Divisão de Química Orgânica, desde sua criação oficial em 1994.<sup>6</sup> Utilizando esses critérios, dos 100 pesquisadores selecionados, 79 são homens e 21 são mulheres. Na visão das autoras, os critérios de seleção são muito representativos, pois conseguem abranger o início dos esforços para implantação da área no país (pioneiros), o reconhecimento do trabalho pela comunidade sintética brasileira/pares (BMOS), o atendimento a critérios de excelência estabelecidos por órgãos de fomento nacionais (CNPq) e o envolvimento de pesquisadores que atuam no fortalecimento da maior sociedade científica de química da América Latina e que sempre possuiu uma divisão científica de química orgânica reconhecidamente forte e atuante. Após a seleção, observamos que as mulheres são sempre a minoria em todos os critérios escolhidos.

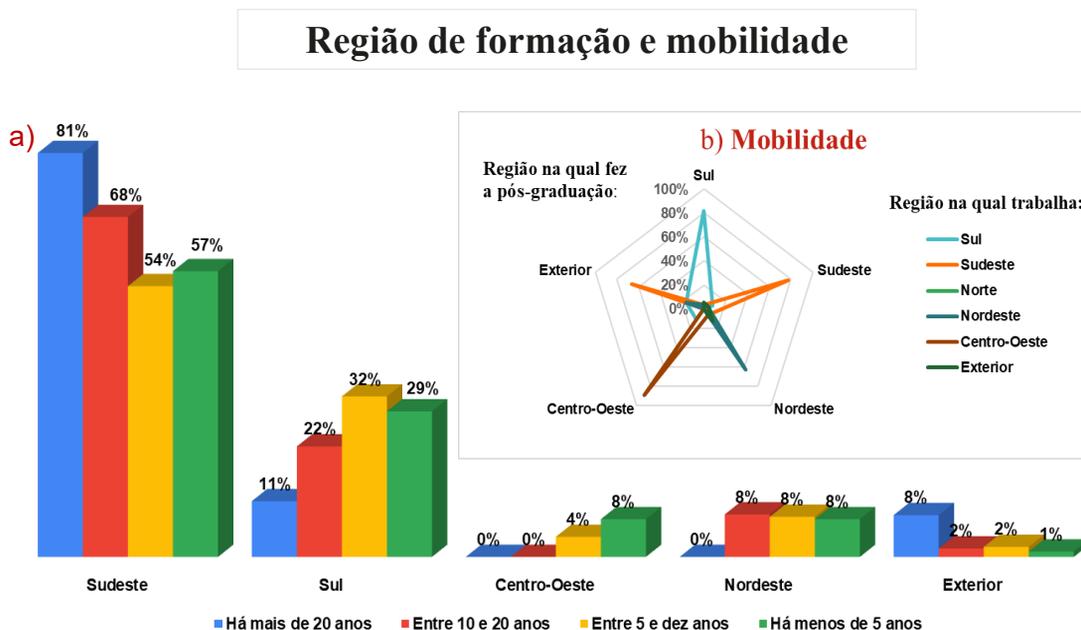
## ENTENDENDO AS MULHERES FORMADAS EM SÍNTESE ORGÂNICA

Após análise dos dados obtidos a partir do CV *Lattes* dos(as) pesquisadores(as) com experiência reconhecida em SO selecionados(as), segundo os critérios já apresentados, observamos que um total de 1.481 homens e 1.326 mulheres foram formados no nível de pós-graduação por eles(as), no período considerado, 1980 até 2020, sendo esses números bastante expressivos no século XXI (1.128 homens e 1.034 mulheres). Ou seja, o número de mulheres formadas em síntese orgânica é muito significativo. Com o intuito de compreender essa disparidade na expressiva formação *versus* atuação/

reconhecimento de mulheres na síntese orgânica, convidamos as mulheres orientadas pelo conjunto dos(as) 100 pesquisadores(as) para fazerem parte de uma pesquisa, realizada por meio da aplicação de um questionário eletrônico. Tal questionário foi elaborado pelas autoras deste capítulo contendo questões de cunho pessoal e profissional, sendo respondido de forma anônima pelas participantes. Em um grande esforço de localização de *e-mails* e pessoas, mais de 600 mulheres foram contatadas e mais de 240 responderam anonimamente ao questionário. A seguir, com base nas respostas do questionário, apresentamos os principais dados que podem nos ajudar na compreensão do percurso e da visibilidade de mulheres atuando na SO no país.

## Formação e mobilidade

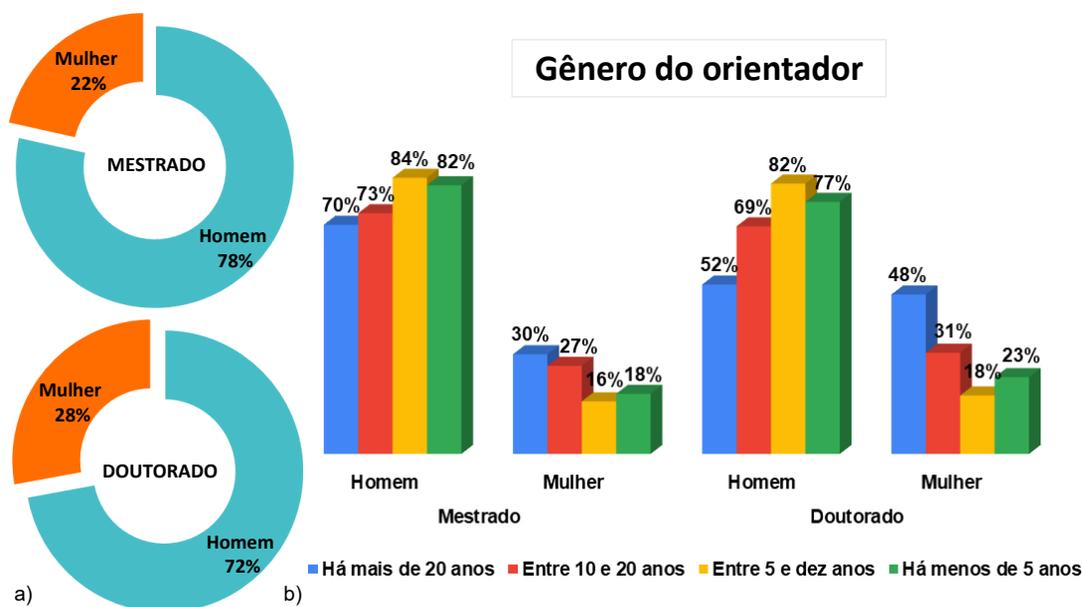
A expansão da área de síntese orgânica ao longo das últimas décadas para além das fronteiras do Sudeste fica clara quando são avaliadas as regiões onde as mulheres se formaram (Figura 3). Há mais de 20 anos, 81% das mulheres pesquisadas se formavam no Sudeste, 11% no Sul e 8% no exterior. Após o ano 2000, as regiões Sul e Nordeste começaram a contribuir bastante com essa formação, sendo juntas responsáveis pela obtenção de títulos no nível de pós-graduação na área de síntese orgânica de 30% das mulheres entre 2000 e 2010, e 40% entre 2010 e 2015. O Centro-Oeste começa a contribuir com essa formação após 2010 e já nos últimos cinco anos atinge um valor de 8%. Percebe-se uma ausência total de mulheres formadas em síntese orgânica na região Norte do país. Observa-se ainda que a saída para o exterior para a obtenção de títulos não tem sido o caminho escolhido por mulheres que se formaram nos últimos 20 anos, provavelmente porque o número de editais lançados pelos órgãos de fomento incentivando o doutorado pleno no exterior diminuiu no país, à medida que cursos de excelência foram sendo consolidados aqui ao longo das últimas décadas. De qualquer forma, a falta de motivação/oportunidades para mobilidade aparece também quando comparamos o local de formação das mulheres com o seu local de trabalho atual. Observamos que a maioria das mulheres trabalha na região geográfica onde obteve seu maior título (Figura 3B). Por exemplo, quase 80% das mulheres que se formaram no Sudeste e/ou Sul trabalham nas mesmas regiões onde se formaram. No caso do Nordeste, cerca de 60% das mestres e doutoras trabalham nessa região, 18% no Centro-Oeste e 11% no exterior. Noventa por cento das formadas no Centro-Oeste ficaram na região, sendo que apenas cerca de 10% moveram-se para o Sul. Das mulheres que se formaram no exterior, a maioria (cerca de 70%) foi trabalhar no Sudeste.



**Figura 3.** a) Relação entre o tempo de obtenção da maior titulação e a região na qual foi obtida; b) Relação entre a região na qual se obteve a maior titulação e a região na qual trabalha atualmente.

### Mulheres formando mulheres: como andamos?

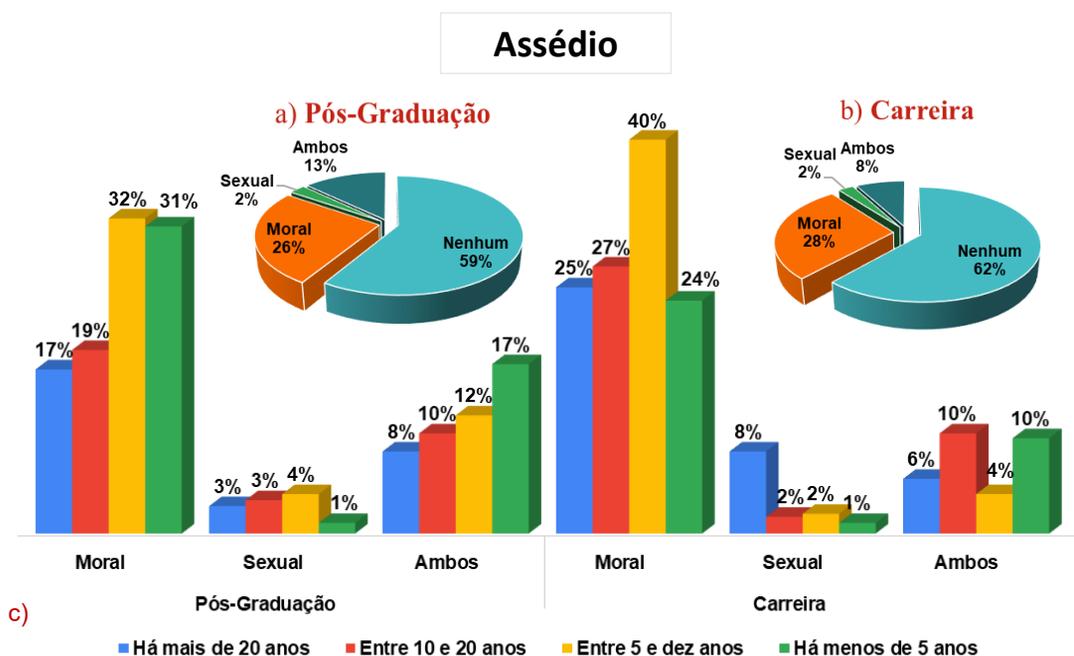
Em 2020, um polêmico artigo, publicado em uma revista de grande impacto, fez uma absurda comparação entre o sucesso da carreira de um(a) pesquisador(a) relacionado ao gênero do orientador, o que gerou forte revolta da comunidade acadêmica, obrigando o artigo a ser retirado.<sup>7</sup> Na nossa amostragem, observamos que a maior parte das mulheres formadas em síntese orgânica são orientadas por homens tanto no mestrado quanto no doutorado, entretanto, no geral, existe uma ligeira tendência das mulheres para procurar uma orientadora no doutorado (Figura 4). Além disso, se consideramos as mulheres formadas há mais tempo (mais de 20 anos), o percentual de orientadas por mulheres no doutorado é maior quando comparado com as orientadas no início do século XXI (por exemplo, considerando o final do século XX, 48% das mulheres foram orientadas por mulheres e 52% por homens, sendo que, nos últimos cinco anos, 77% das mulheres foram ou são orientadas por homens nesse nível de formação).



**Figura 4.** a) Porcentagem de mulheres que foram orientadas por homens e mulheres no mestrado e doutorado; b) Relação entre o tempo de obtenção da maior titulação e o gênero do orientador principal.

### Percepção sobre assédio

Um ponto muito discutido nos fóruns sobre igualdade de gênero é a questão do assédio, moral e/ou sexual, que as mulheres sofrem, o que poderia ser um dos grandes motivos para a não permanência na carreira. Em nosso estudo, percebemos o assédio moral presente na vida das mulheres que se formaram em síntese orgânica, em proporção parecida tanto durante a formação quanto na carreira (Figura 5). Na pós-graduação, por exemplo, 41% das mulheres sofreram algum tipo de assédio, enquanto durante a carreira, foram 38%. O assédio sexual isoladamente não é percebido, ou é relatado apenas em pequena extensão. Um dado interessante a ser relatado é que o assédio moral é mais observado por jovens que se formaram nos últimos cinco anos. Aliás, o aumento do percentual do assédio moral acompanha a linha do tempo, sugerindo que o que aconteceu pode ter sido não o aumento do assédio, mas sim a percepção, com as discussões frequentes sobre o tema nos últimos anos, sobre o que é o assédio moral. É provável que esse assédio tenha sido normatizado pelas antigas gerações.



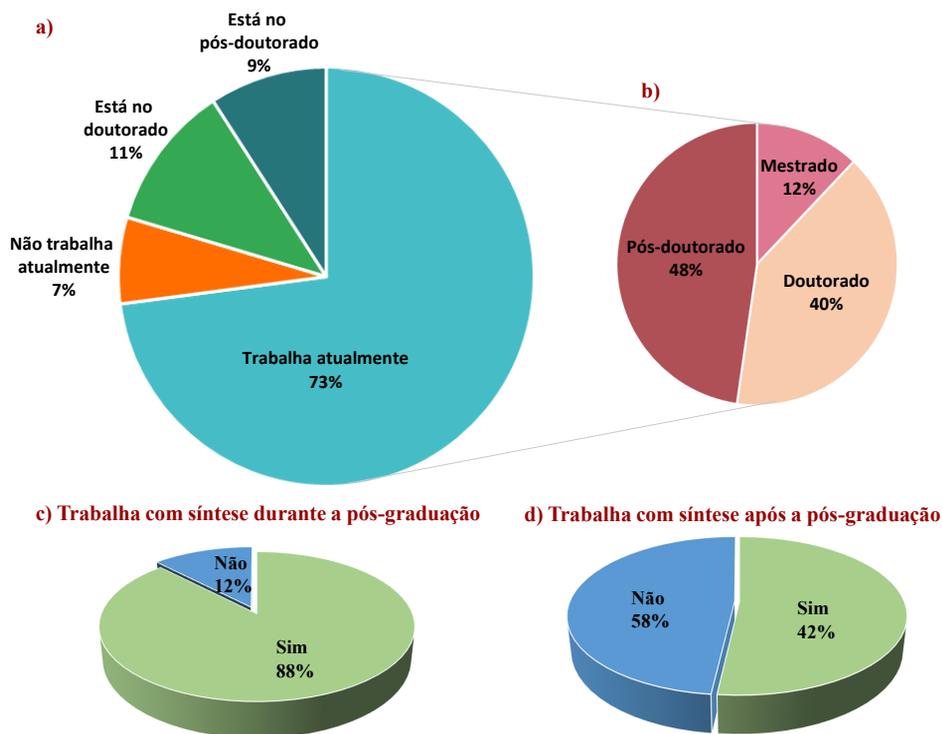
**Figura 5.** a) Porcentagem de mulheres que sofreram ou não assédio moral, sexual ou ambos durante a pós-graduação; b) Porcentagem de mulheres que sofreram ou não assédio moral, sexual ou ambos na carreira; c) Relação entre o tempo de obtenção da maior titulação e o tipo de assédio sofrido.

### Atuação profissional das mulheres formadas em síntese orgânica

No Brasil, a maior parte da produção científica está atrelada às pesquisas realizadas nas Universidades públicas. Dentro da grande área da química, o químico formado na área de síntese orgânica encontra, ainda hoje, poucas oportunidades para trabalhar especificamente nessa área fora da academia no país. Ao analisarmos a ocupação atual das mulheres que declaram ter alguma formação em síntese orgânica (Figura 6), temos que 20% das mulheres estão prosseguindo os seus estudos na pós-graduação, sendo que, entre essas, a grande maioria (88%) continua trabalhando com síntese orgânica no doutorado ou pós-doutorado. Tem-se que 7% das mulheres declararam não possuir ocupação profissional atualmente, enquanto 73% já estão no mercado de trabalho. Vale a pena destacar que, ao observar a titulação máxima das mulheres que declararam estar inseridas no mercado de trabalho, 48% possuem pós-doutorado, mostrando que grande parte das mulheres inicia carreiras independentes com alto grau de especialização. Entre essas, excluindo as que estão na pós-graduação, apenas 42% trabalham com síntese orgânica em suas carreiras independentes.

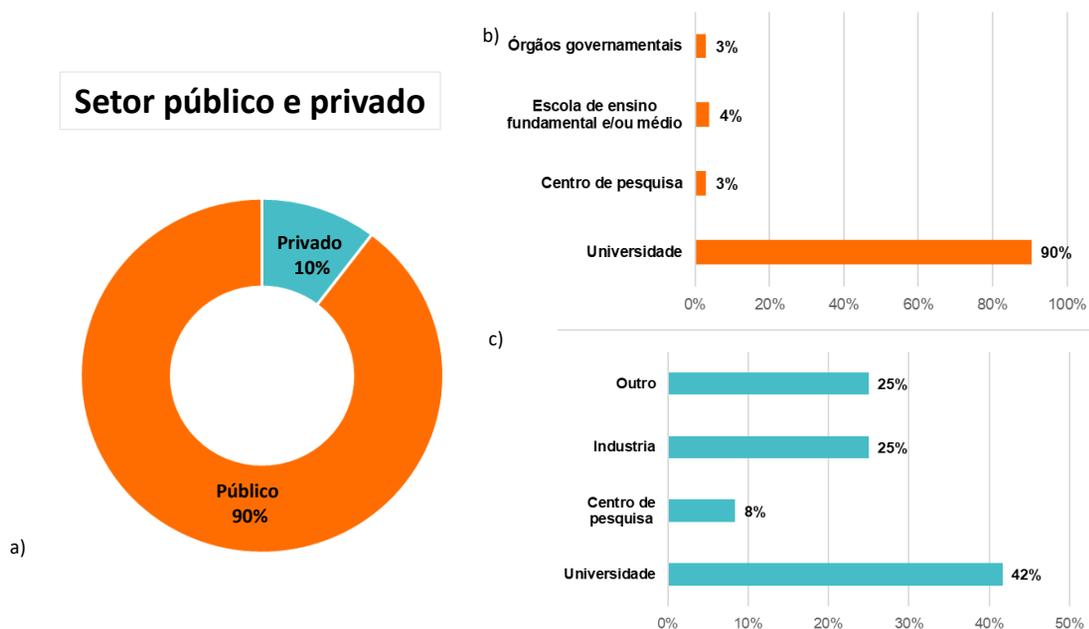
A distribuição das mulheres que trabalham com síntese orgânica nos setores público e privado é mostrada na Figura 7. Noventa por cento das mulheres estão no setor público, mostrando que é o setor que ainda mais gera oportunidades para esse tipo de formação. Isso se deve principalmente ao fato da síntese orgânica, como já citado, estar concentrada no meio acadêmico, sendo que, dentro do setor público, 90% estão trabalhando nas Universidades. Em seguida tem-se 4% das mulheres em escolas de ensino fundamental e/ou médio e 3% em órgãos governamentais, além de centros de pesquisas. O setor privado é responsável por 10% das mulheres que trabalham com síntese orgânica, havendo maior distribuição entre os diferentes tipos de instituições. Nesse setor, 42% das mulheres estão nas Universidades, sendo ainda a maioria, enquanto 25% estão na indústria e 8% em centros de pesquisa.

### Mercado de trabalho



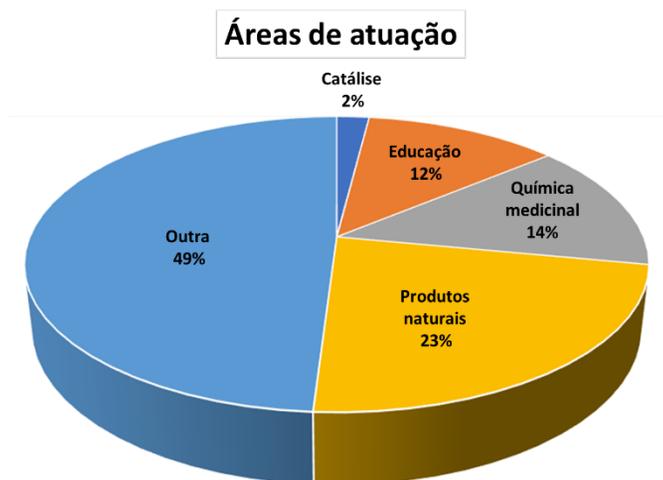
**Figura 6.** a) Ocupação profissional das mulheres; b) Maior grau de titulação das mulheres que trabalham atualmente; c) e d) Porcentagem de mulheres que trabalham com síntese orgânica atualmente durante a pós-graduação e após a pós-graduação.

### Setor público e privado



**Figura 7.** a) Mulheres que atualmente trabalham com SO nos setores público e privado; b) Distribuição das mulheres que trabalham com SO por instituição no setor público; c) Distribuição das mulheres que trabalham com SO no setor privado.

Entre as mulheres que possuem ocupação profissional atualmente, mas que declararam não trabalhar na área de síntese orgânica, temos importantes participações em áreas de fronteiras e/ou correlatas da SO: 23% em produtos naturais, 14% em química medicinal, 12% em educação e 2% tem como principal área de atuação a catálise (Figura 8). Importante ressaltar que 49% trabalham em diferentes linhas de pesquisa, tendo sido por exemplo citadas áreas de atuação como alimentos, cromatografia, farmácia, polímeros, entre outras. Podemos concluir que o número de mulheres que deixam de trabalhar na área em que foram formadas (SO) é muito significativo.



**Figura 8.** Áreas de atuação das mulheres que não trabalham com síntese orgânica atualmente.

### Relação vida pessoal e carreira

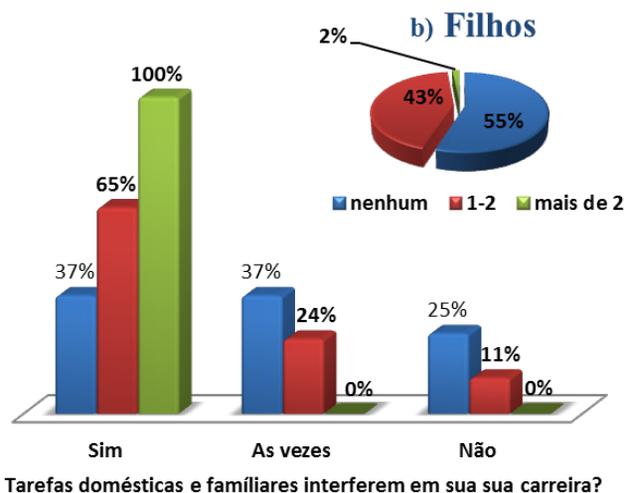
Na busca pelo desenvolvimento de suas carreiras, sobretudo considerando o comprometimento que determinada área de trabalho exige, profissionais são muitas vezes impelidos a dar menos importância para a vida pessoal. Nesse contexto, as mulheres estão mais expostas a vivenciar conflitos e desafios entre o trabalho e a família, devido ao elevado número de papéis que podem vir a desempenhar em suas vidas (trabalho, filhos, cuidados com a casa) e a necessidade de compatibilizar escolhas pessoais e profissionais em certos momentos.<sup>6</sup>

Analisando a Figura 9, é possível observar que mesmo entre as mulheres que não têm filhos, 74% consideram que a rotina pessoal as prejudica profissionalmente em algum momento. Aproximadamente 43% das mulheres consultadas têm entre um e dois filhos e, dessas mulheres, cerca de 73% afirmaram que têm ajuda com as tarefas do lar. Ainda assim, 89% das mulheres mães de um ou dois filhos concordam que as tarefas relacionadas à vida pessoal interferem em suas carreiras. Para as mulheres com mais de dois filhos essa opinião é unânime.

Essas interferências podem ser atribuídas, em sua maioria, aos impactos e mudanças na rotina dessas profissionais, acarretadas, em grande parte dos casos, pela maternidade, fazendo com que algumas delas optem por desistir em algum momento da pesquisa em síntese orgânica. Essa correlação pode ser observada por meio da análise da Figura 9e (número de filhos x área de trabalho). Apenas 31% das mulheres que trabalham com síntese orgânica são mães, ao passo que 67% não têm filhos. Esse cenário se repete para as mulheres atuantes em áreas correlatas à síntese orgânica, em que mais de 50% não têm filhos, com exceção da área de produtos naturais (PN) em que os valores são equivalentes. Esses dados reforçam a importância de uma rede de apoio para as mulheres que trabalham em síntese orgânica, por corresponder a uma área que demanda um esforço considerável de atuação laboratorial.

## Carreira x vida pessoal

### a) Maternidade e vida profissional



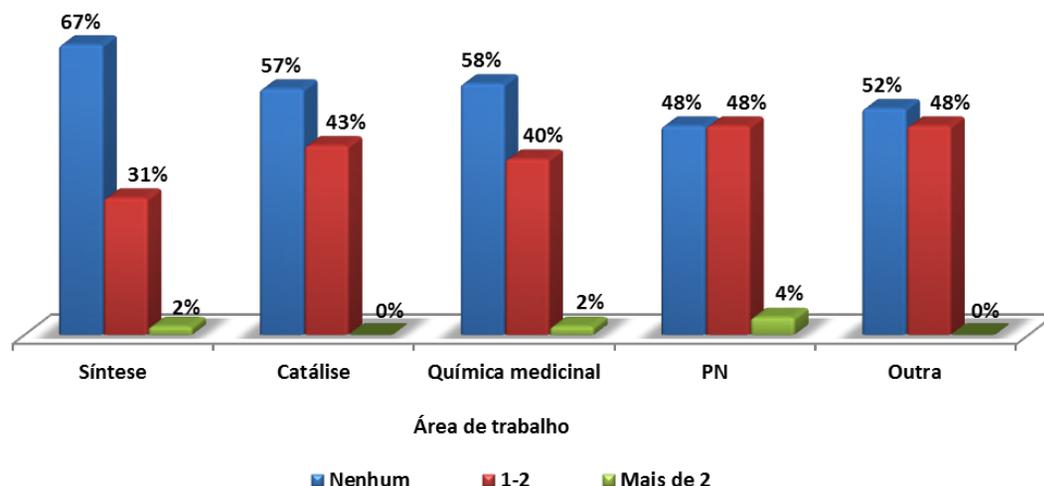
### c) Parceiro(a)



### d) Rede de apoio



### e) Maternidade e área de trabalho



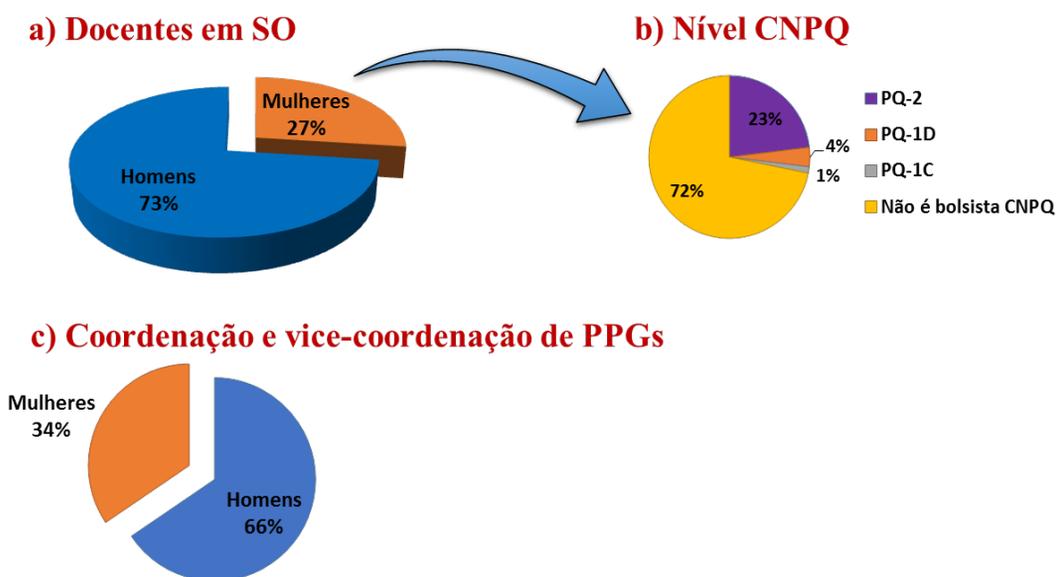
**Figura 9.** a) Número de filhos versus percepção de interferência na carreira; b) Maternidade; c) Parceiro; d) Ajuda com as tarefas domésticas; e) Número de filhos versus área de trabalho. Total de respostas para cada alternativa apresentada na forma de porcentagem.

### Representatividade feminina - orientações na pós-graduação e cargos de liderança

A atuação como docente permanente em Programas de Pós-Graduação é a porta de entrada para o docente que pretende desenvolver sua carreira de pesquisador(a) dentro de uma instituição de ensino superior. Tal atuação possibilita a orientação de discentes de pós-graduação, a publicação de artigos científicos, bem como a criação e consolidação do seu grupo de pesquisa. Ou seja, é a trajetória para a formação de um(a) pesquisador(a) líder na academia. No entanto, a representatividade feminina como docentes permanentes de programas de pós-graduação em Química é de apenas 36%.<sup>8</sup> Com o intuito de avaliar esse dado de forma mais específica, considerando a atuação de mulheres como docentes permanentes que atuam na área de síntese orgânica, analisamos o corpo docente permanente de 66

programas acadêmicos de pós-graduação em Química. Os dados foram obtidos a partir de informações constantes na *home page* de cada um dos programas. Com isso, constatamos que a representatividade feminina de docentes permanentes que atuam na área de síntese orgânica é ainda menor, apenas 27% (Figura 10). Outro fator que reconhece a carreira de um pesquisador e possui extrema relevância no meio científico nacional é a bolsa de produtividade do CNPq. Com base na carreira do(a) pesquisador(a), ele(a) pode tornar-se bolsista de produtividade do CNPq em um dos seguintes níveis: 2, 1D, 1C, 1B e 1A, sendo este último o nível mais alto e almejado pelos cientistas. Conforme dados publicados recentemente, a representatividade das mulheres, que atuam na área de Química, em cada um desses níveis é o seguinte: 34% no nível 2; 28% no nível 1D; 31% no nível 1C; 21% no nível 1B; e 12% no nível 1A.<sup>8</sup> Quando avaliamos as mulheres que atuam em programas de pós-graduação na área de síntese orgânica, apenas 28% são bolsistas de produtividade do CNPq, sendo que a maioria delas são PQ-2 (23%). Podemos observar que uma minoria é PQ-1, 5%, sendo que esse número fica dividido nos níveis 1D e 1C. Assim, não temos pesquisadoras da área de síntese orgânica que sejam bolsistas 1B ou 1A do CNPq.

## Programas de pós-graduação:



**Figura 10.** Liderança de mulheres na pós-graduação: a) Docentes dos PPG-Q em SO por gênero; b) Percentual de bolsistas PQ entre docentes mulheres atuando em SO nos PPG-Q e nível; c) Relação entre homens e mulheres na coordenação ou vice coordenação de PPG-Q.

Ainda em relação à representatividade feminina na pós-graduação, uma análise do relatório do seminário de meio-termo da área de Química da CAPES, publicado em 2019<sup>9</sup>, mostra que apenas 33% dos programas de pós-graduação avaliados foram coordenados por mulheres, no período do último quadriênio da CAPES (2017-2020). Com isso, é muito evidente a baixíssima representatividade feminina nos programas de pós-graduação de modo geral, e ainda mais eminente na área de síntese orgânica. Um dado a se destacar é que, pela pesquisa direta realizada com mulheres formadas em síntese orgânica, 83% das mulheres que se formaram no século passado (há mais de 20 anos) declararam ter orientado na pós-graduação, sendo que esse percentual foi diminuindo consideravelmente ao longo do século XXI.

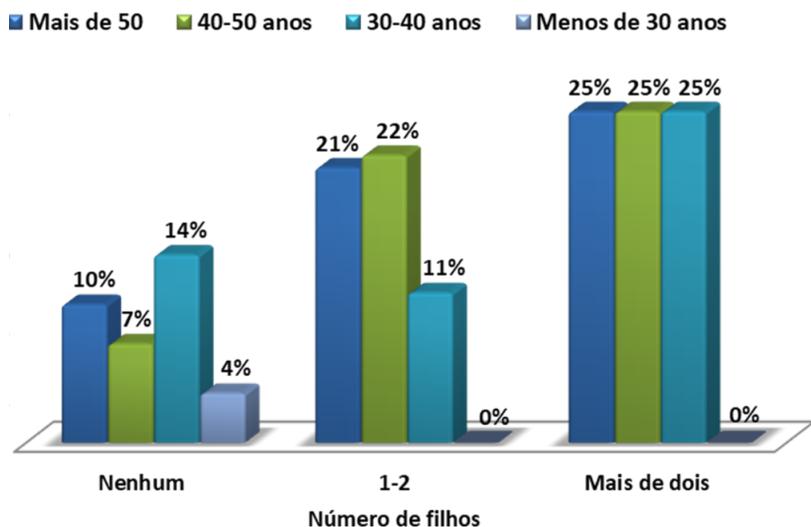
Obviamente, a liderança feminina deve ser analisada para além dos muros da academia. A ocupação feminina em posições de liderança no âmbito profissional é, indubitavelmente, um meio essencial para a criação de referências para as demais pesquisadoras. A representatividade feminina nessa esfera também é imprescindível para o rompimento de barreiras mantidas por estereótipos e preconceitos, favorecendo significativamente as futuras gerações de pesquisadoras que almejem cargos de

liderança.<sup>10</sup> Ao tratar de lideranças, nos referimos não somente aos cargos associados às universidades e institutos de pesquisa, mas também às diversas áreas correlatas nas quais as participantes da pesquisa atuaram ou atuam, inclusive no setor industrial.

Ao analisar o gráfico da Figura 11, nota-se que o número de filhos pouco interferiu na ascensão dessas mulheres aos cargos de liderança. De acordo com os dados, é possível observar inclusive que mulheres com filhos tenderam a ocupar posições de liderança com maior frequência do que mulheres que não são mães. Por outro lado, quando também é observada a relação com a faixa etária, as únicas mulheres com menos de 30 anos que atingiram posição de líderes, não têm filhos. Ainda, entre 30 e 40 anos de idade a porcentagem que ocupou esses cargos também é maior para as mulheres que não têm filhos (14%), comparada às mulheres que têm de um a dois filhos (11%). Nessa mesma faixa etária, 25% das mulheres com mais de dois filhos ocupam ou já ocuparam esses cargos.

Para a faixa dos 40 anos em diante foi observada uma tendência crescente nos dados, ou seja, quanto maior o número de filhos maior a porcentagem de mulheres em cargos de liderança (7%, 22% e 25% para as mulheres entre 40-50 anos com 0, 1-2 e mais de 2 filhos, respectivamente, e 10%, 21% e 25% para as mulheres com mais de 50 anos com 0, 1-2 e mais de 2 filhos, respectivamente). Apesar dessa tendência, não se pode afirmar a existência de uma relação entre a maternidade e o desenvolvimento das habilidades requeridas para cargos de liderança. Todavia, em virtude da faixa etária, é possível especular que talvez os filhos dessas mulheres já tenham autonomia suficiente e que, por não dependerem tanto delas, elas disponham de mais tempo para se dedicar à profissão.

## Maternidade e cargos de liderança

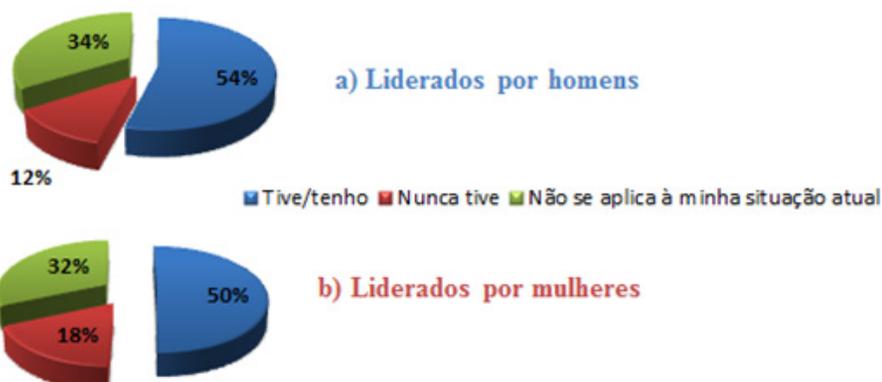


**Figura 11.** Relação entre a faixa etária das mulheres que ocupam ou ocuparam de cargos de liderança com número de filhos. Total de respostas apresentado na forma de porcentagem.

### Interações profissionais-networking feminino-defesa de interesses em comum

Entre os diversos desafios enfrentados por profissionais no fortalecimento de sua carreira estão as oportunidades que surgem em decorrência da criação de uma rede profissional de colaborações. Um dos problemas citados por especialistas e que contribui para a não paridade de gênero nas ciências é a falta do chamado “networking” feminino e da associação de pessoas com interesses em comum para a defesa de causas de importância. Há estudos que afirmam que mulheres, principalmente as brasileiras, têm dificuldade de apostar no networking como estratégia para o avanço da carreira. Ao questionarmos sobre a existência de colaborações profissionais, apenas cerca de 50% das mulheres disseram que o fazem (Figura 12).

## Colaboração profissional



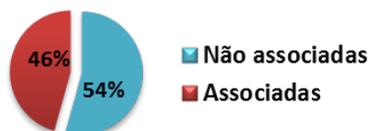
**Figura 12.** Colaboração profissional com grupos de pesquisa liderados por: a) homens ou b) mulheres. Total de respostas apresentado na forma de porcentagem.

Além dessas colaborações, um outro dado que poderia nos indicar o interesse por causas comuns seria a associação de mulheres a entidades/sociedades científicas. No estudo aqui realizado, observa-se que mais da metade das mulheres (54%) não são filiadas a nenhuma sociedade científica (Figura 13). Além disso, observa-se que as mulheres que obtiveram sua maior titulação ao longo do século XXI participam menos de sociedades científicas em relação às mulheres que se formaram no século XX. Por outro lado, quando essa análise é feita em função da área de atuação, as mulheres que atuam em síntese orgânica participam mais de sociedades científicas (49%) em comparação com as que atuam em áreas correlatas (39%).

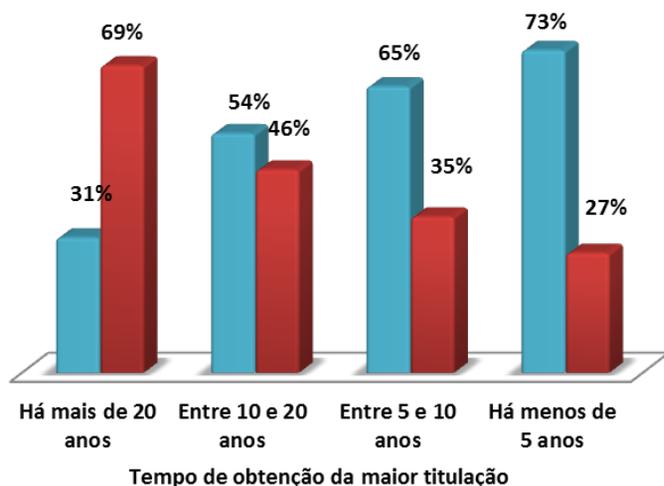
Tomando como exemplo específico o caso da Sociedade Brasileira de Química e sua Divisão de Química Orgânica (DQO, fundada oficialmente em 1994), ao analisar os dados ao longo do tempo, encontramos que, embora as mulheres tenham correspondido a 42,6% dos associados desde 1994 (1.010 homens foram associados da DQO em algum momento de suas carreiras contra 430 mulheres, até o ano de 2019), apenas três mulheres ocuparam cargos em suas diretorias: as Professoras Helena Maria Carvalho Ferraz (vice-diretora, gestão 1996-1998), Raquel Guimarães Jacob (vice-diretora, 2010-2012) e Fernanda Andreia Rosa (tesoureira, 2018-2020, e vice-diretora, 2020-2022). Isso corresponde a um total de 10,7% de participação feminina na diretoria da DQO, uma das mais importantes divisões científicas da SBQ. Trata-se, portanto, de uma das divisões científicas da SBQ com menor número de mulheres tendo participado de sua gestão, sendo que, até o momento, nenhuma mulher assumiu sua diretoria.

## Sociedades científicas

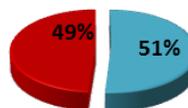
### a) Cenário geral



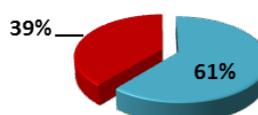
### b) Associação e tempo de formação



### c) Síntese orgânica



### d) Áreas correlatas



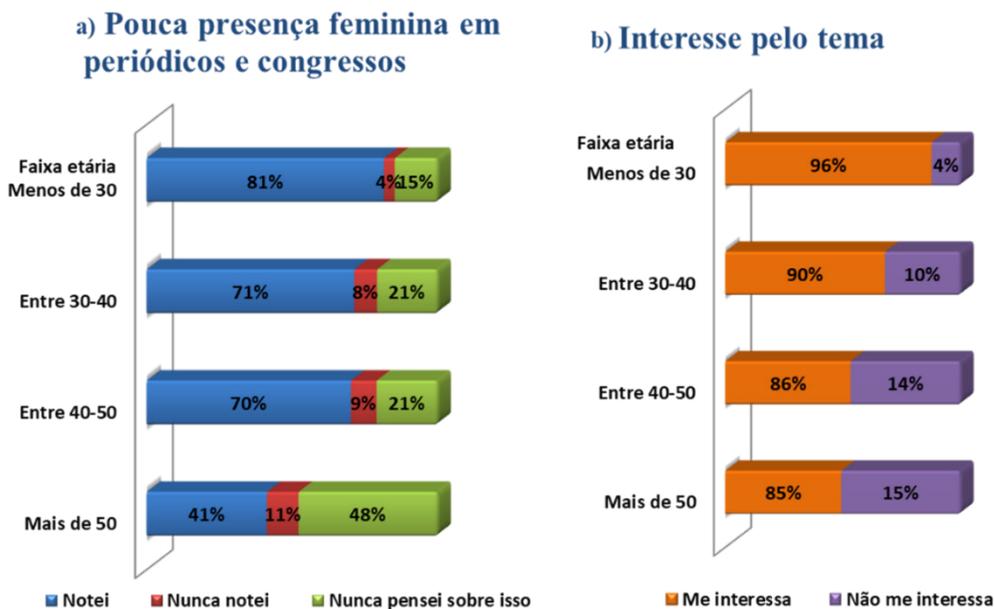
**Figura 13.** a) Associação de mulheres formadas em síntese orgânica a entidades científicas; b) Relação de associação e tempo de obtenção do maior grau de titulação; c) Relação de associação de mulheres atuantes na área de síntese orgânica; d) Relação de associação de mulheres que atuam em áreas correlatas.

### Interesse das mulheres pelo tema da desigualdade de gênero nas ciências

Nas últimas décadas, profundas transformações acerca da compreensão dos papéis de gênero e da percepção dessas relações no cotidiano possibilitaram um olhar mais atento sobre a questão da desigualdade.<sup>11</sup> Esse notório e recente avanço nas discussões sobre o tema é observado nas respostas a ele relacionadas (Figura 14). Quando questionadas sobre a presença de mulheres como palestrantes em congressos e na autoria de trabalhos científicos, entre as mulheres formadas há mais de 20 anos, 42% responderam nunca ter pensado sobre o assunto, o que é um número muito alto. Do mesmo modo, aproximadamente 15% das mulheres entre 40 e 50 anos e de mais de 50 anos de idade afirmaram não se interessar pelo assunto desigualdade de gênero na ciência.

Para as mulheres com maior grau de titulação obtido entre 10 e 20 anos atrás a porcentagem de quem nunca pensou sobre o assunto cai para 36%. Entre as participantes com 5 a 10 anos e menos de 5 anos de formadas esse valor é ainda menor, aproximadamente 18%. Ainda em concordância com esse cenário, os dados revelam que o interesse pelo assunto é crescente conforme a faixa etária dessas mulheres diminui, sendo que entre mulheres com menos de 30 anos a porcentagem que profere não ter interesse pelo assunto é de apenas 4%. Isso reflete a importância da discussão sobre o tema presente hoje na sociedade e que contribui, sem dúvida, para a mudança de percepção e atitude entre as cientistas formadas hoje no país.

## Percepção sobre o tema



**Figura 14.** a) Percepção sobre a baixa frequência de mulheres autoras de trabalhos científicos na área de síntese orgânica e palestrantes em congressos; b) Interesse pelo tema: desigualdade de gênero na ciência.

## REFLEXÕES E PERSPECTIVAS

A síntese orgânica é, essencialmente, uma área que necessita de excelente infraestrutura, intensa dedicação e recursos financeiros consideráveis para ser desenvolvida. Por essa razão (entre outras), no Brasil, muitas vezes, homens e mulheres formados nessa área migram, em algum momento de suas vidas profissionais, para áreas de interface ou correlatas. Entretanto, podemos observar que, embora tenhamos tido nos últimos 70 anos um grande número de mulheres formadas nessa importante área do conhecimento no país, elas “aparecem” muito menos no cenário nacional do que os homens com a mesma formação. Além disso, a migração para outras áreas é ainda mais proeminente. Entre outras razões, podemos destacar: a dificuldade de conciliar a dedicação a uma área com alta carga laboratorial e/ou (ainda) o papel social cultuado em nosso meio de ser a mulher responsável por família e filhos; a dificuldade de ascender na carreira pelas escolhas que devem fazer; o não reconhecimento pelos pares em todos os níveis da carreira feminina, a preocupação com estereótipos femininos por parte de ambos os gêneros, além da dificuldade de *networking* feminino. As constantes discussões sobre igualdade de gênero e empoderamento feminino, além das políticas de inclusão que vêm sendo instituídas, ainda que timidamente, pelas diversas agências de fomento nos últimos anos, talvez façam com que no futuro a síntese orgânica alcance maior paridade de gênero, próxima a que é vista em outras áreas da química no país.

## AGRADECIMENTOS

As autoras agradecem a todas as mulheres que responderam os questionários enviados, sempre com muito entusiasmo e determinação. Agradecem também a todos(as) os(as) que gentilmente concederam entrevistas, aos orientadores e orientadoras que responderam prontamente e aos leitores seniores que revisaram o texto. Este trabalho é também resultado de dados extraídos dos currículos *Lattes* dos pesquisadores envolvidos, representa uma visão das autoras sobre os fatos e um primeiro levantamento realizado, não pretendendo ser uma revisão exaustiva sobre o tema.

**REFERÊNCIAS**

1. Wladislaw, B.; Hauptman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 710.
2. Wladislaw, B. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1955**, 4227.
3. <http://www.fgv.br/cpdoc/historal/arq/Entrevista525.pdf>, acessada em fevereiro 2021.
4. [http://ibisliteraturaearte.com/revista/edicao\\_3/whei-oh-lin/](http://ibisliteraturaearte.com/revista/edicao_3/whei-oh-lin/), acessada em fevereiro 2021.
5. Silva Jr, L. F.; Aguilhar, A. M.; Cunha, S. D. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 725.
6. <http://www.s bq.org.br/organica/pagina/sobre-divisao-de-quimica-organica> acessada em fevereiro de 2021
7. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-19723-8>, acessada em fevereiro 2021.
8. Naidek, N.; Santos, Y. H.; Soares, P. M.; Hellinger, R. H.; Lima, T. H. P.; Orth, E. S. *Quim. Nova* **2020**, *43*, 823.
9. <https://www.gov.br/capes/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/avaliacao/avaliacao-quadrinal/>, acessada em fevereiro 2021.
10. Moreira, M. G.; Silva, A. H. *Revista Alcance* (Online); Itajai v. 25, Ed. 2, 2018: 177.
11. Biroli, F. *Gênero e Desigualdades: os limites da democracia no Brasil*. São Paulo, Boitempo, 2018.

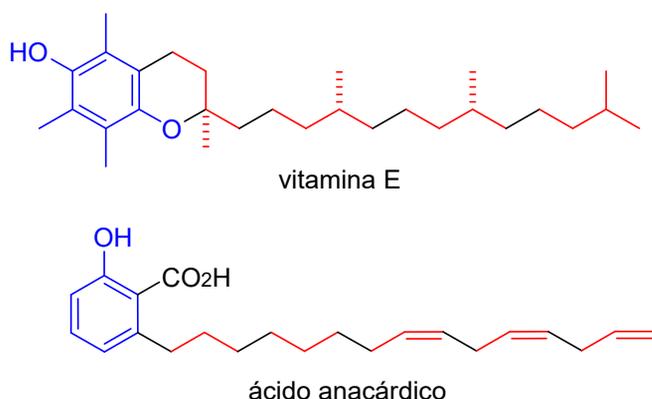
## SÍNTESE DE CITOSPORONAS E DE ANÁLOGOS BIOATIVOS: UMA CLASSE PROMISSORA DE LIPÍDEOS FENÓLICOS

Adilson Beatriz<sup>a</sup> e Dênis Pires de Lima<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** citosporonas; acilação de Friedel-Crafts; lipídeos resorcinólicos

### INTRODUÇÃO

Os lipídeos fenólicos são uma classe de compostos anfifílicos que compreendem moléculas com caudas hidrofóbicas ligadas a uma cabeça polar fenólica. Amplamente distribuídos na natureza, apresentam vasto potencial biológico e industrial. São derivados de policetídeos, podendo provir de unidades isoprênicas e não isoprênicas. O  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) é um exemplo de lipídeo fenólico biossintetizado com unidades isoprênicas; o ácido anacárdico, por sua vez, se origina de unidades não isoprênicas, principalmente de malonil (Figura 1).

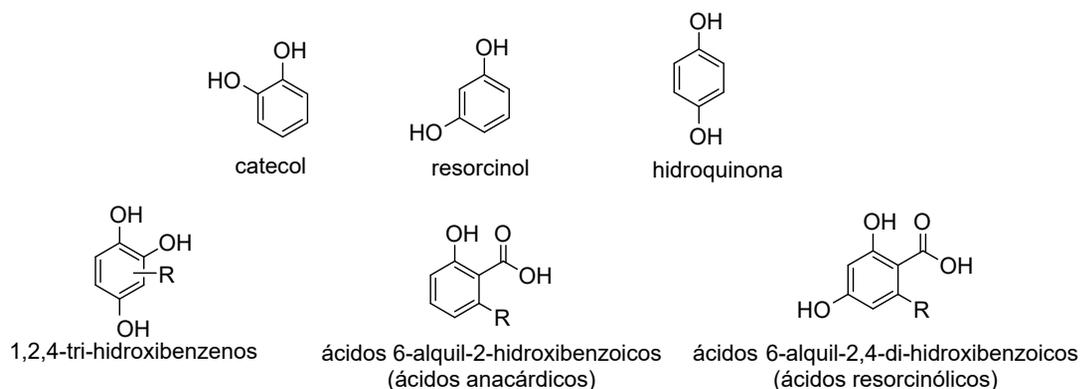


**Figura 1.** Exemplos de lipídeos fenólicos derivados de unidades isoprênicas (vitamina E) e não isoprênicas (ácido anacárdico).

Os lipídeos fenólicos originados de unidades não isoprênicas são pouco comuns, podendo ser considerados, por simplificação, como ácidos graxos cuja carboxila foi substituída pelo anel hidroxibenzeno. Dessa maneira, podem ser derivados de mono- e di-hidroxibenzenos (catecol, resorcinol e hidroquinona) ou poli-hidroxibenzenos (tri-hidroxibenzenos) e ainda de ácidos fenólicos, tais como ácidos 6-alkil-2-hidroxibenzoicos (ácidos anacárdicos) e ácidos 6-alkil-2,4-di-hidroxibenzoicos (ácidos resorcinólicos) (Figura 2).<sup>1</sup>

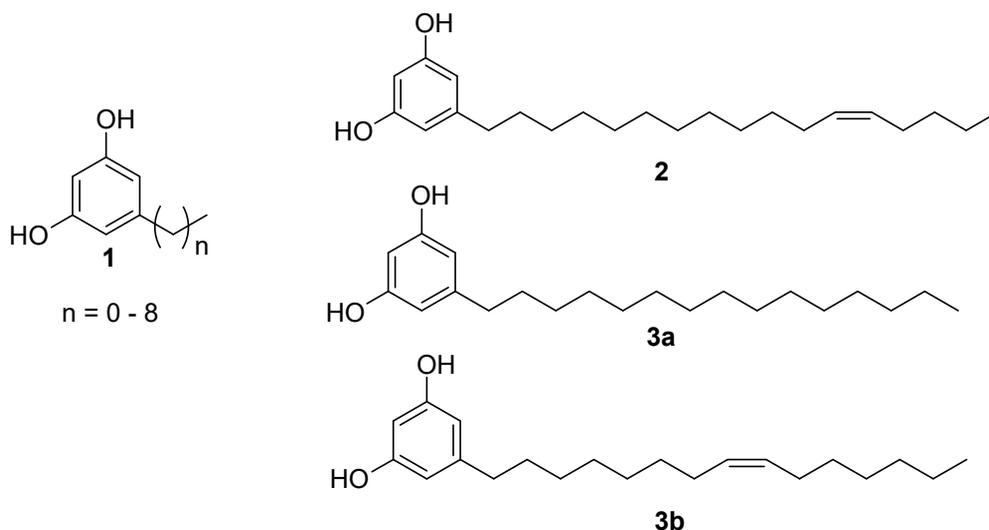
Pesquisadores de diferentes áreas têm dedicado especial atenção aos compostos fenólicos biologicamente ativos, que compreendem um grupo heterogêneo do metabolismo secundário de plantas, sendo encontrados também em microrganismos, como fungos e bactérias. Entre tais substâncias, os lipídeos resorcinólicos têm sido objeto de investigações interdisciplinares por suas propriedades bioativas. Vários estudos demonstram que esses compostos apresentam atividade bactericida, moluscicida, herbicida, fungicida e antitumoral.<sup>1,2</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.



**Figura 2.** Di-hidroxi-benzenos, tri-hidroxi-benzenos e ácidos fenólicos.

Diversas fontes desses lipídeos resorcinólicos são relatadas na literatura. Do líquen *Protousnea* spp., por exemplo, foram isolados os 5-alkilresorcinóis **1** (Figura 3). Da casca do fruto da manga (*Mangifera indica* L.) foram isolados os lipídeos **2** e **3a**, cuja presença está diretamente relacionada às propriedades antifúngicas dessa casca.<sup>3,4</sup> Os compostos **3a** e **3b** são ambos conhecidos como cardol e **3b** é um alkilresorcinol também chamado bilobol, encontrado nos frutos de *Ginkgo biloba*.<sup>5</sup>



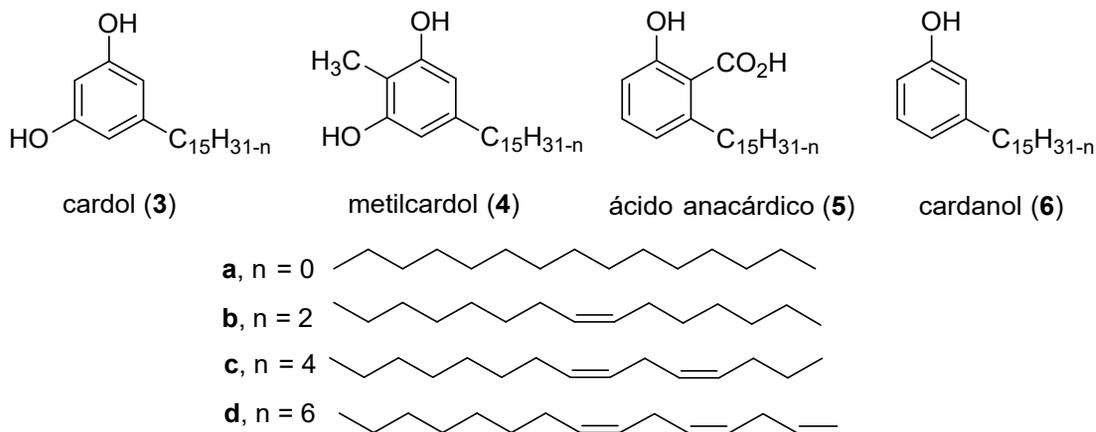
**Figura 3.** Lipídeos resorcinólicos isolados de líquen (**1**) e da casca do fruto da manga (**2** e **3a-b**).

A história de nosso grupo na investigação de lipídeos fenólicos teve início em 1999, por meio de uma parceria com a Merko Comércio de Produtos Agropecuários Ltda e posteriormente com a Kardol Indústria Química Ltda, ambas de Campo Grande, MS. À época, Elton Caetano Favero, diretor-presidente da Merko, apresentou ao grupo de pesquisa liderado pelo Prof. Dênis P. de Lima o desafio de sintetizar compostos presentes na resina da mangueira, por acreditar em seu poder herbicida. O interesse da empresa era lançar um produto efetivo no combate a ervas daninhas, mas com baixo impacto negativo no meio ambiente – ou seja, um produto inovador.

Compostos que apresentavam real ação herbicida eram também encontrados no líquido da casca da castanha de caju (LCC). De fato, o LCC é uma das maiores fontes naturais de lipídeos fenólicos não isoprênicos. Dependendo do modo de extração, o LCC é classificado em dois tipos: LCC extraído com solvente (LCC bruto) e LCC técnico. O primeiro tipo contém principalmente ácido anacárdico (**5**), cardanol (**6**), cardol (**3**) e traços de metilcardol (**4**) (Figura 4). Após o processamento industrial da castanha de caju por aquecimento, o ácido anacárdico é descarboxilado, fornecendo o LCC técnico, que é livre desse ácido, tendo como principais constituintes cardanol (60-65%), cardol (15-20%) e materiais

poliméricos (10%). Como mostra a Figura 4, cada componente fenólico contém constituintes saturados ( $n = 0$ ), monoenos ( $n = 2$ ), dienos ( $n = 4$ ) e trienos ( $n = 6$ ).<sup>6</sup>

A parceria entre o grupo de síntese orgânica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e a Kardol culminou na síntese total, em larga escala, do cardol (ou bilobol; **3b**) e do cardol (ou  $^{11}\Delta$ -cardol, **3c**), cujos processos de síntese foram patenteados no Brasil e no exterior.<sup>7,8</sup>



**Figura 4.** Principais lipídeos fenólicos presentes no líquido da casca da castanha de caju (LCC).

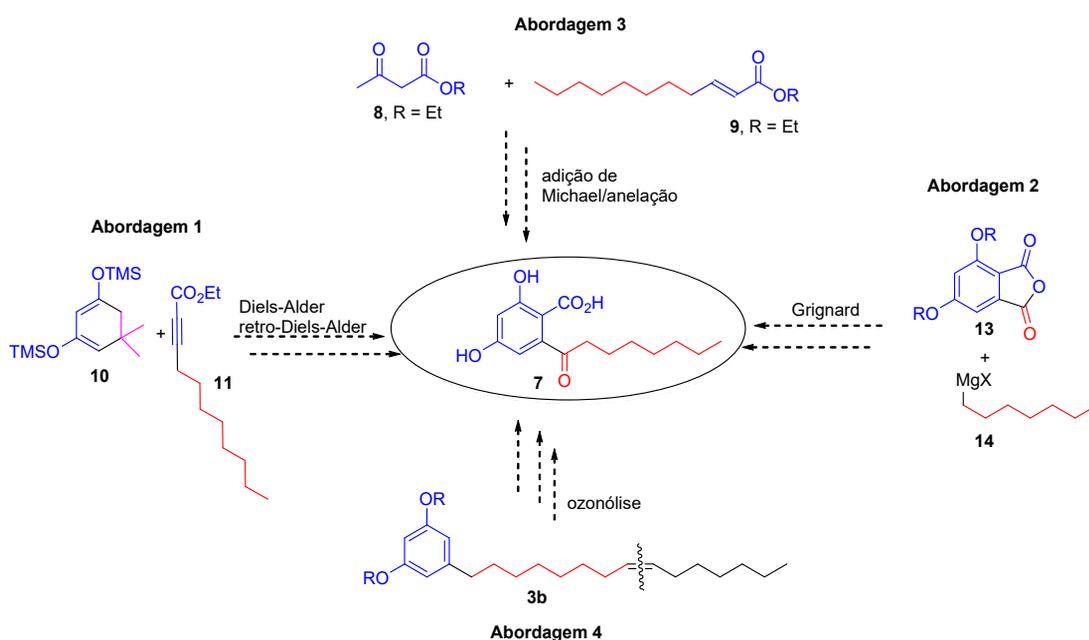
Em 2002, recém-doutorado pela Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, o primeiro autor juntou-se ao grupo de pesquisa do segundo e recebeu o desafio de propor rotas de síntese para o lipídeo resorcinólico **7** (Esquema 1), isolado do fungo fitopatogênico *Phoma* sp., sobre o que Kozubek e Tyman,<sup>1</sup> em importante artigo de revisão, mencionam:

[...] at a concentration of 3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  inhibits germination of seeds by 50%. As this compound was isolated from a fungal plant pathogen, the authors [Voblikova et al.] suggested the participation of resorcinolic lipids in infections and in the killing of organisms infected by fungi.

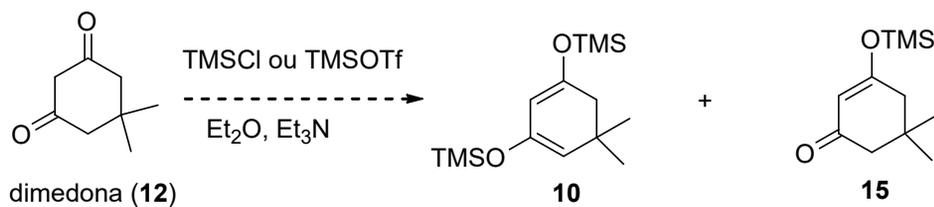
Na época o grupo não teve acesso ao artigo original de Voblikova et al.,<sup>9</sup> publicado em 1985 no periódico *Khimija Prirodnikh Soyedineniy*, mas consideramos suficientes as informações contidas na revisão de Kozubek e Tyman. Logo, em conexão com um programa de desenvolvimento de novos agroquímicos do grupo, esta classe de substâncias tornou-se um importante alvo.

Foram propostas quatro abordagens-chave sintéticas para a síntese do composto-alvo **7**: (1) partindo de uma reação de Diels-Alder, seguida de retro-Diels-Alder; (2) uso da reação de Grignard para acoplar a cadeia alquílica em uma ftalida apropriadamente funcionalizada; (3) adição de Michael com subsequente anelação; e (4) partindo do produto natural bilobol **3b** (Esquema 1).

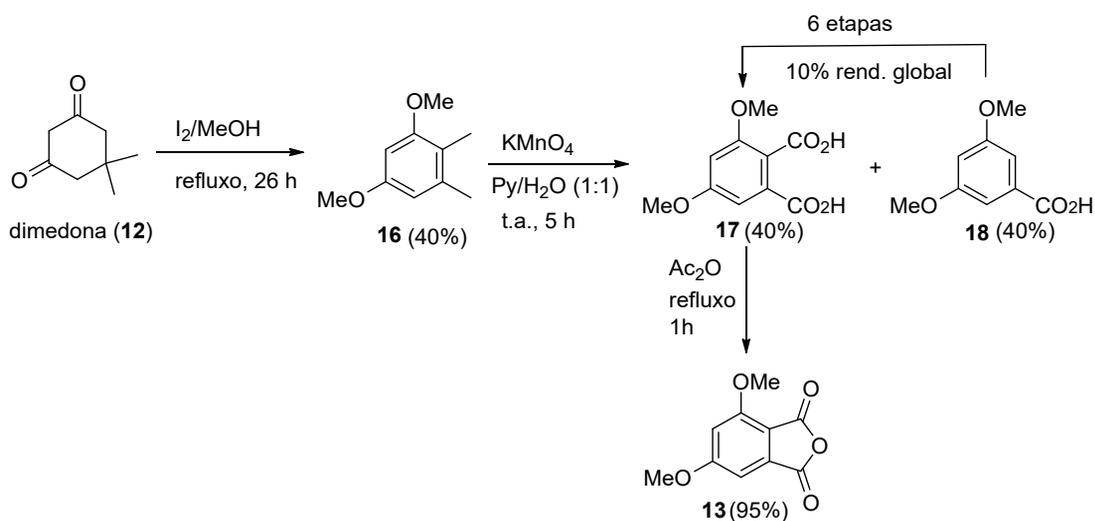
A rota que faz uso de uma etapa-chave envolvendo reação de Diels-Alder necessitou da preparação do cicloexadieno **10** a partir da dimedona **12**. No entanto, preparar os enóis éteres utilizando TMSCl ou mesmo TMSOTf (Esquema 2) revelou-se problemático, e obteve-se o dieno **10** com baixo rendimento (< 10%), juntamente com **15** (~ 5%). Diante dessa dificuldade, resolvemos investir na segunda abordagem, que envolveu a reação da ftalida **13** com reagente de Grignard (Esquemas 3 e 4). A ftalida **13** foi preparada a partir da dimedona **12** com 15% de rendimento global. O tratamento de **12** com  $\text{I}_2$  em metanol à temperatura de refluxo por 26 h forneceu o composto aromático **16**, com 40% de rendimento.<sup>10,11</sup> Os grupos metila de **16** foram oxidados com  $\text{KMnO}_4$  em piridina e água (1:1) à temperatura ambiente por 5 h, resultando no diácido desejado **17** e no ácido 3,5-dimetóxi-benzoico (**18**), ambos com rendimento de 40%.<sup>12</sup> Provavelmente, o ácido **18** é produto da reação de descarboxilação de **17**, uma vez que, quando esta reação foi feita sob refluxo, obteve-se majoritariamente o monoácido **18**. O composto **18** é também disponível comercialmente e o anidrido **13** pôde ser preparado em seis etapas a partir de **18**, com cerca de 10% de rendimento global.<sup>13</sup> Por fim, a reação entre o anidrido **13** e o reagente de Grignard (brometo de 1-heptinil magnésio) levou à formação do par de regioisômeros **19** e **20**, com rendimentos de 17% e 20%, respectivamente (Esquema 4).<sup>13</sup>



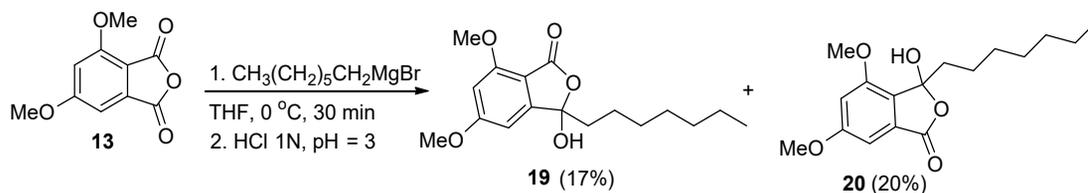
**Esquema 1.** Abordagens-chave sintéticas para preparação do composto-alvo **7**.



**Esquema 2.** Preparação do dieno **10** para reação de Diels-Alder.

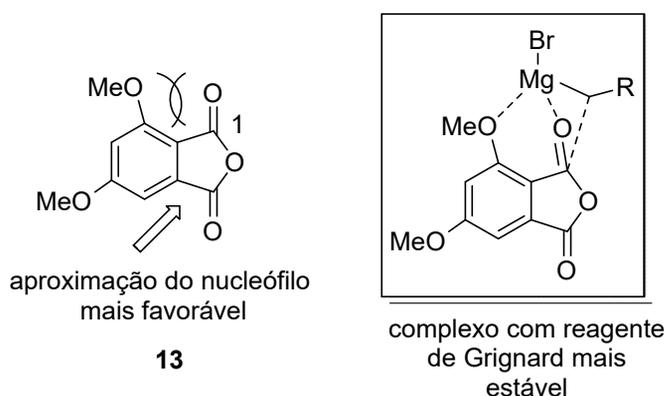


**Esquema 3.** Preparação da fthalida **13**.



**Esquema 4.** Obtenção dos compostos **19** e **20**.

Esperávamos que essa reação ocorresse de maneira regioseletiva, considerando-se os fatores estereoeletrônicos que impediriam o ataque do nucleófilo à carbonila 1 (Figura 5). Uma mistura dos dois regioisômeros poderia ser obtida, mas o produto desejado deveria ser formado majoritariamente. Havia possibilidade de que o íon magnésio do reagente de Grignard formasse um complexo mais favorável com o oxigênio da carbonila 1 e com o grupo metoxila em *orto*, permitindo que o carbânion fosse adicionado nesse sítio.



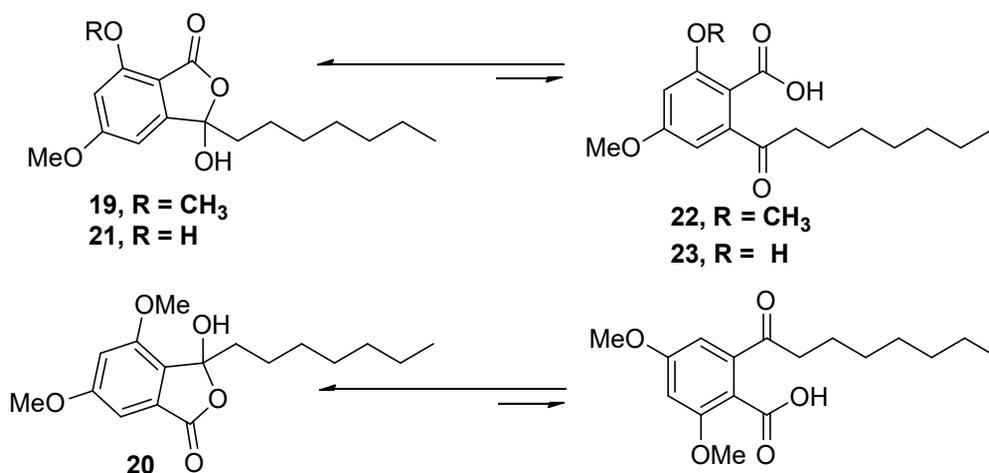
**Figura 5.** Estruturas da ftalida **13** evidenciando o ataque nucleofílico favorável e seu complexo hipotético com reagente de Grignard.

As tentativas de desproteção das metoxilas presentes em **19** usando  $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou tiofenol em *N*-metilpirrolidona e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  foram infrutíferas. Quando se utilizou  $\text{BBr}_3$  em meio anidro, obteve-se apenas o produto monodesmetilado **21**, com baixo rendimento (24%).<sup>11</sup>

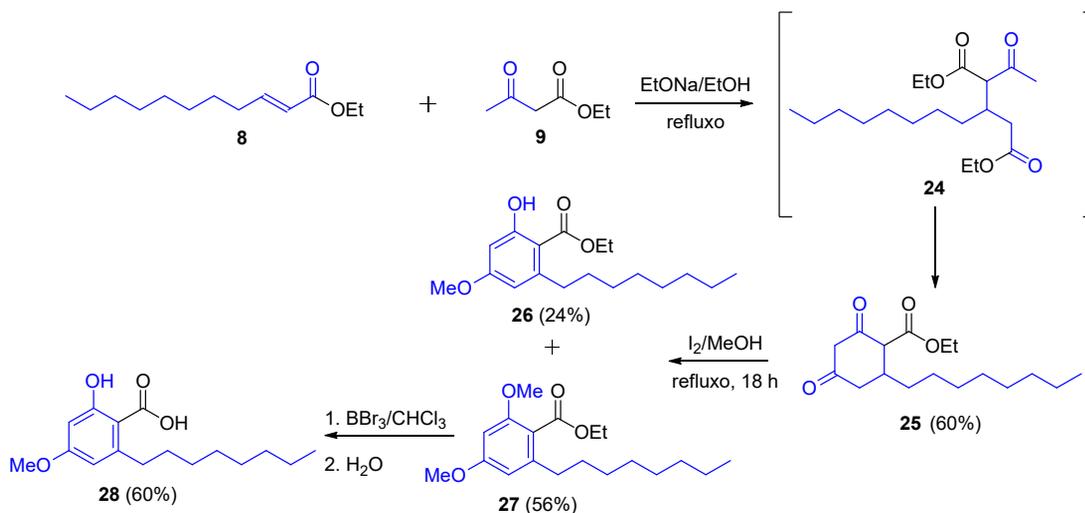
Em solução, ácidos *o*-acilbenzoicos, como **22** e **23**, normalmente ocorrem nas duas formas tautoméricas (Esquema 5).<sup>14-16</sup> Neste caso, espectros de RMN de  $^1\text{H}$  obtidos em  $\text{CDCl}_3$  mostraram que os compostos **19**, **20** e **21** existem preferencialmente em suas formas ciclizadas.<sup>11</sup>

Os compostos **19** e **20** foram submetidos a teste de atividade alelopática empregando sementes de alface (*Lactuca sativa* L.), no qual **19**, à concentração de 3,2 mM, efetivamente inibiu a germinação. O composto também se mostrou ativo na inibição do desenvolvimento da radícula e do hipocótilo na mesma concentração. Entretanto, o regioisômero **20** não apresentou atividade significativa no mesmo experimento.<sup>13</sup>

Concomitantemente à abordagem acima, a rota envolvendo adição de Michael seguida de anelação estava sendo conduzida. Os compostos **26-28** foram obtidos a partir de uma reação clássica de adição de Michael (Esquema 6). O éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **8** foi tratado com acetoacetato de etila (**9**) e etóxido de sódio em etanol, fornecendo os estereoisômeros de **25** com rendimento de 60%, que foram tratados com  $\text{I}_2$  em metanol sob refluxo, fornecendo os compostos **26** e **27** com rendimentos de 24% e 56%, respectivamente.<sup>17</sup> Esta etapa de aromatização foi determinante para o sucesso da construção do esqueleto de um ácido 6-alkilresorcinólico que, após oxidação benzílica, desproteção das metoxilas e subsequente hidrólise, nos levaria ao ácido acilresorcinólico **7** desejado (Esquema 1).<sup>17,18</sup> O composto **27** foi tratado com  $\text{BBr}_3$  em clorofórmio para tentarmos sua *per*-desalquilação. No entanto, obtivemos o produto monometilado **28**, com 60% de rendimento.<sup>17,18</sup>

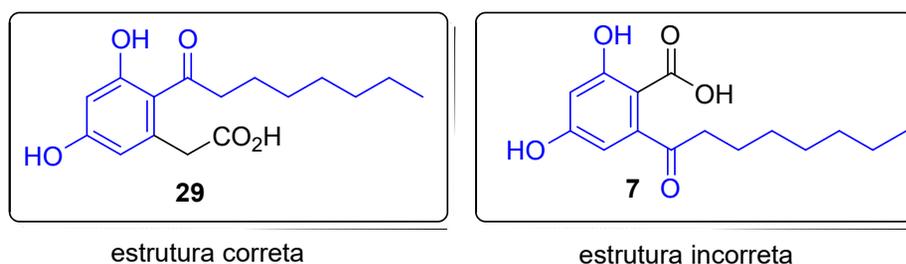


**Esquema 5.** Tautomeria dos compostos **19**, **20** e **21** com seus respectivos ácidos.



**Esquema 6.** Síntese de alquilresorcinóis a partir de reação de adição de Michael.

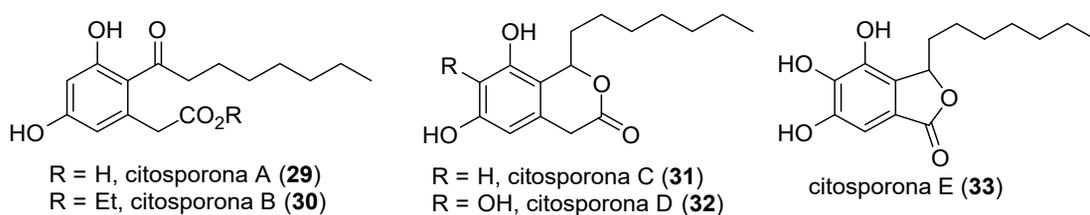
Enquanto procedíamos com as rotas sintéticas acima relatadas, recebemos o artigo original de Voblikova et al.,<sup>9</sup> gentilmente enviado pelo Prof. Derrick Clive, da Universidade de Alberta, Canadá. Nesse período, o grupo se viu obrigado a interromper todas as abordagens sintéticas visando o composto-alvo **7** (Esquema 1), diante de um fato novo e ao mesmo tempo curioso: a estrutura de **7** descrita no artigo recebido diferia da relatada no artigo de revisão. Na verdade, tratava-se do ácido 2-(3,5-di-hidróxi-2-octanoilfenil)acético (**29**) e não do ácido 2,4-di-hidróxi-6-octanoilbenzoico (**7**) (Figura 6).



**Figura 6.** Ácido 2-(3,5-di-hidróxi-2-octanoilfenil)acético (**29**) e ácido 2,4-di-hidróxi-6-octanoilbenzoico (**7**).

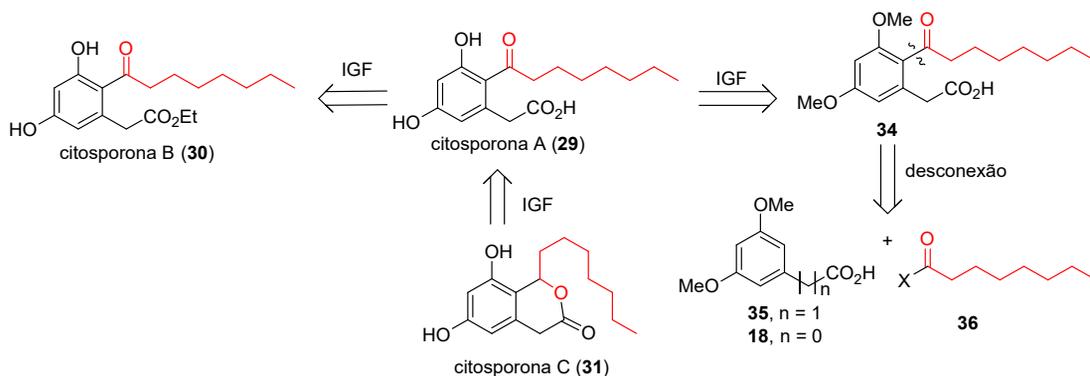
Uma inspeção na literatura revelou-nos que o ácido **29** fazia parte de uma classe de lipídeos resorcinólicos denominados citosporonas, tendo também sido, juntamente com quatro outros compostos, isolado dos fungos endofíticos *Cytospora* sp. e *Diaporthe* sp. por Clardy et al.,<sup>20</sup> que designaram tais substâncias como citosporonas A-E (Figura 7). Adicionalmente, constatou-se que a citosporona B (**30**) comporta-se como um ligante agonista natural do receptor nuclear órfão Nur77 de células eucariontes, o qual participa do controle de apoptose em células cancerígenas e do metabolismo de açúcares em mamíferos, configurando esse lipídeo resorcinólico como um potente e seletivo agente citotóxico.<sup>21</sup> Clardy et al. também relatam que as citosporonas D e E (**32** e **33**) apresentaram atividade bactericida sobre *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli* e ação fungicida sobre *Candida albicans*.

Quando se compara a estrutura de **29** com a de **7** (Figura 6), observa-se que o grupo acila está em *orto* e *para* em relação aos grupos hidroxila. No lipídeo resorcinólico **7**, a posição desse grupo é *meta* para ambas as hidroxilas. Do ponto de vista sintético, esta diferença estrutural permite uma acilação de Friedel-Crafts bem-sucedida, visando à inserção do grupo acila ao anel aromático já adequadamente funcionalizado.



**Figura 7.** Citosporonas isoladas de fungos endofíticos por Clardy et al.

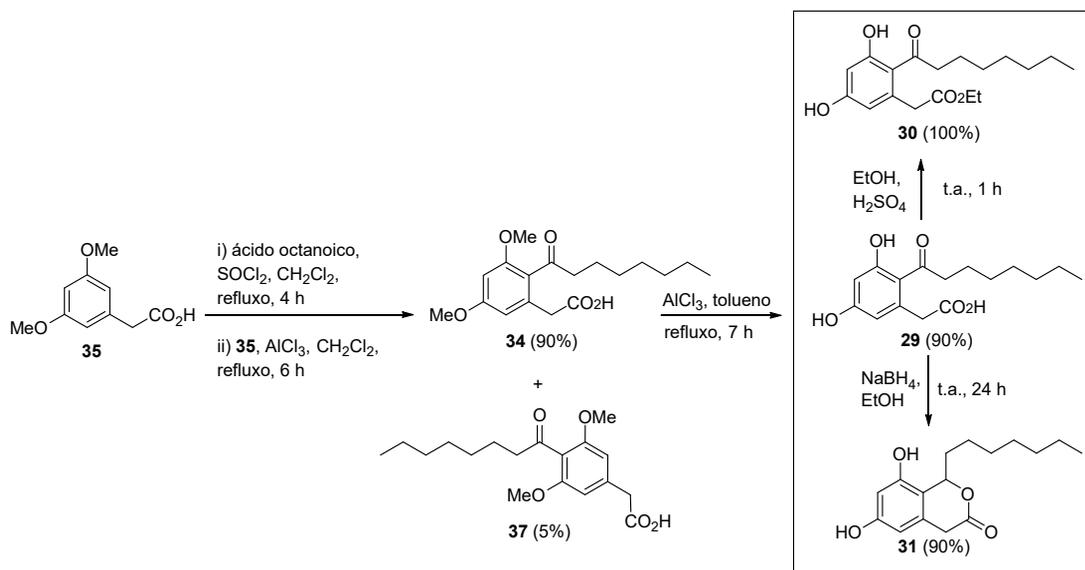
De acordo com a análise retrossintética (Esquema 7), a citosporona A (**29**) e seus derivados B (**30**) e C (**31**) poderiam ser preparados por uma única conexão, seguida de algumas interconversões de grupos funcionais (IGF). O ácido 3,5-dimetóxi-benzoico (**18**) poderia ser facilmente preparado, além de ser comercialmente disponível e ter baixo custo. No entanto, precisaríamos de uma etapa sintética de homologação estrutural. Dessa forma, o uso do ácido fenilacético **35** seria mais conveniente, já que também é comercialmente disponível. Portanto, a reconexão de **35** com **36** produziria o intermediário avançado **34**. As próximas etapas seriam simples IGF, que levam à formação dos compostos-alvo.



**Esquema 7.** Análise retrossintética para síntese das citosporonas A-C.

O Esquema 8 mostra a sequência de reações utilizadas para sintetizar os compostos **29-31**. Para formar o sistema anfílico encontrado nas citosporonas, escolheu-se a acilação de Friedel-Crafts para formar a ligação C-C entre a cauda hidrofóbica e o anel aromático hidrofílico. Como as hidroxilas fenólicas de um ácido resorcinólico poderiam interferir no mecanismo de acilação, utilizou-se o ácido 3,5-dimetóxi-fenilacético (**35**), cujas hidroxilas estão protegidas. Assim, o material de partida **35** foi submetido à acilação por cloreto de octanoíla em diclorometano sob refluxo, usando-se  $\text{AlCl}_3$  como ácido de Lewis, de modo a formar ácido 2-octanoil-3,5-dimetoxi-fenilacético (**34**) com 90% de

rendimento e o composto **37** com 5%. A partir de **29**, a citosporona B (**30**) foi sintetizada por esterificação do ácido com etanol/ $H_2SO_4$  em rendimento quantitativo. A redução da citosporona A (**29**) com boroidreto de sódio ( $NaBH_4$ ) mostrou-se adequada para formar o álcool correspondente, que por ciclização levou à formação de mistura racêmica da citosporona C, isolada com 90% de rendimento. Os compostos sintetizados foram submetidos a testes de atividade alelopática sobre sementes de alface. Como previsto, a citosporona A (**29**) e seu precursor metilado **34** se destacaram pela pronunciada atividade inibitória.<sup>22,23</sup>



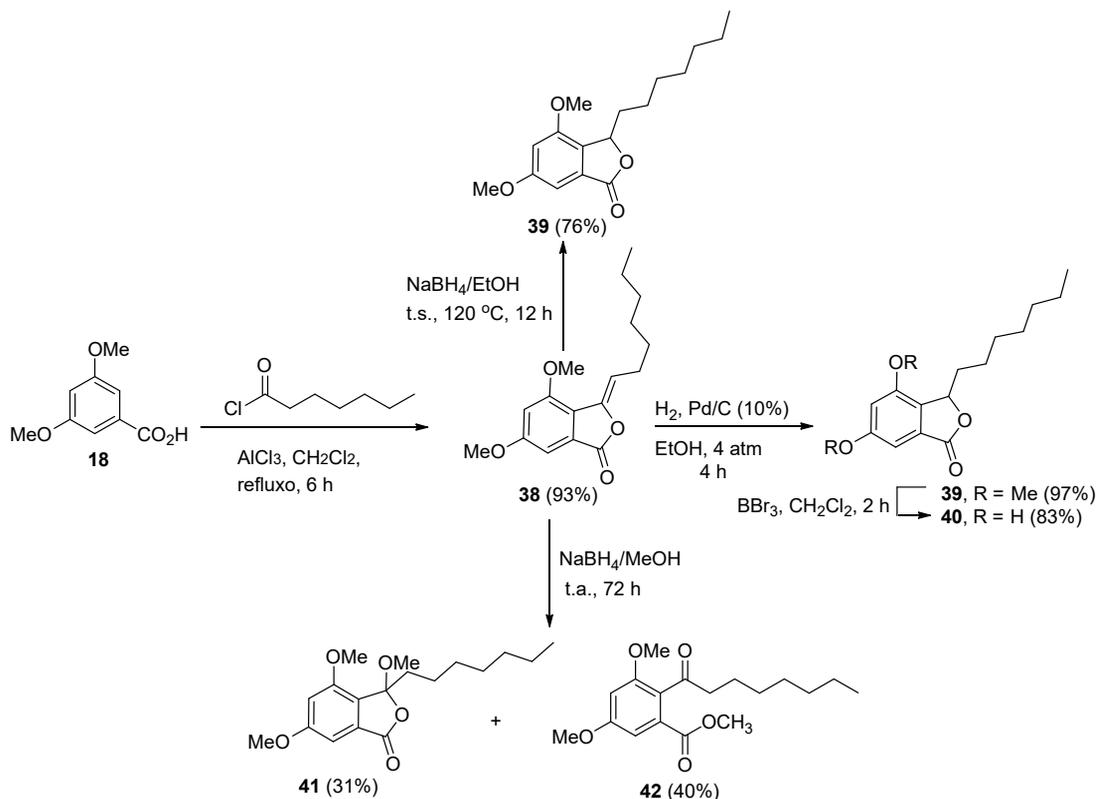
**Esquema 8.** Rota de síntese das citosporonas A, B e C.

Alguns grupos de pesquisa têm se esforçado continuamente para sintetizar citosporonas, como atestam os muitos trabalhos publicados desde 2003. Recentemente, alguns novos octacetídeos semelhantes foram isolados e algumas abordagens sintéticas são relatadas na literatura. Muitos resultados apontam que as citosporonas são moléculas promissoras para o desenvolvimento de agentes farmacêuticos.

A atividade biológica da citosporona B (**30**), por exemplo, está associada a processos apoptóticos de células tumorais e as citosporonas D (**32**) e E (**33**) apresentam atividade antimicrobiana,<sup>24</sup> o que nos motivou a planejar a síntese de uma citosporona sintética **40** (Esquema 9) para proceder a uma triagem de atividades biológicas. A citosporona **40** é estruturalmente semelhante às citosporonas C (**31**) e E (**33**), especialmente pela presença de um anel lactônico fundido ao anel aromático. A citosporona C é uma  $\delta$ -lactona, enquanto **40** e **33** são  $\gamma$ -lactonas. No entanto, **33** é hidroxilada em C-4. Para essa síntese, a ftalida **38** foi obtida como produto da acilação de Friedel-Crafts do ácido **18**.<sup>23</sup> A ligação dupla de **38** foi reduzida após tratamento com  $NaBH_4$  em etanol a  $120^\circ C$  em tubo selado, com 76% de rendimento,<sup>25</sup> ou por hidrogenação catalítica,<sup>26</sup> com rendimento de 97% da lactona **39**. Para a desmetilação de **39**, utilizou-se tratamento com  $BBr_3$  em diclorometano à temperatura ambiente durante 2 h para fornecer a citosporona **40**, com rendimento de 83% (Esquema 9).<sup>25</sup> O tratamento da ftalida **38** com  $NaBH_4$  em metanol não foi bem-sucedido para fornecer **39**, o precursor de **40**. No entanto, obtiveram-se os produtos **41** (31%) e **42** (40%).<sup>27</sup> Os três análogos sintéticos de citosporonas **40**, **41** e **42** demonstraram capacidade de intensificar o efeito mutagênico da ciclofosfamida e induzir apoptose em camundongos. Além disso, esses análogos não são genotóxicos nem mutagênicos e não afetam parâmetros bioquímicos.<sup>25,27-29</sup> Segundo a literatura recente, o composto **41** puro ou associado a ciclofosfamida (CY) não tem efeitos tóxicos na espermatogênese, o que sugere que pode ser usado em associação com CY em quimioterapia sem efeitos adversos na função testicular.<sup>30</sup>

Recentemente, um trabalho de nosso grupo foi publicado nos Anais da Academia Brasileira de Ciências, descrevendo rotas sintéticas flexíveis e diretas para obter os compostos bioativos **41** e **42** com excelentes rendimentos globais, usando materiais de partida facilmente disponíveis. As sínteses

fazem uso do mesmo intermediário 3-heptil-3-hidroxi-4,6-dimetoxi-isobenzofuran-1(3*H*)-ona (**20**), que foi preparado com alto rendimento (98%) por meio do tratamento da ftálica **38** com solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Além disso, uma solução metanólica de ácido ascórbico mostrou-se altamente eficiente para catalisar a reação de obtenção do composto **41**.<sup>31</sup>



**Esquema 9.** Rotas de síntese de novas citosporonas sintéticas.

Nos últimos 20 anos, muitas outras citosporonas e compostos semelhantes foram isolados de fungos de diferentes espécies. Considerando suas importantes propriedades biológicas (antitumoral, antimicrobiana, alelopática, apoptótica, citotóxica, antimalárica, anti-inflamatória etc.), muitos pesquisadores têm concentrado esforços para isolar, caracterizar e sintetizar compostos desta classe e investigar seus efeitos biológicos. Ao longo desse período, nosso grupo de pesquisa tem contribuído, ainda que de forma modesta, na síntese desses lipídeos fenólicos, preferencialmente utilizando rotas sintéticas com reações orgânicas simples, eficientes e de baixo custo.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado e aos pós-doutores que contribuíram com este tema. Agradecem também ao Prof. Rodrigo Juliano e sua equipe pelos bioensaios e parceria profícua; à professora e sempre amiga Maria Rita Marques, pela parceria e sugestão de trabalharmos com esta classe de compostos; ao CNPq, à CAPES, à FUNDECT-MS, à UFMS e à Kardol Indústria Química Ltda, pelos recursos proporcionados e bolsas concedidas. Os autores expressam a mais profunda gratidão e admiração pelo Sr. Elton Caetano Favero, Diretor-Presidente da Kardol, pelo incentivo, confiança e, acima de tudo, por acreditar na ciência e inovação como instrumentos de promoção do bem-estar geral de um país.

## REFERÊNCIAS

1. Kozubek, A.; Tyman, J. H. P. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1.
2. Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 417.
3. Cojocaru, M.; Droby, S.; Glotter, E.; Goldman, A.; Gottlieb, H. E.; Jacoby, B.; Prusky, D. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1093.
4. Droby, S.; Prusky, D.; Jacoby, B.; Goldman, A. *Physiol. Mol. Plant. Pathol.*, **1987**, *30*, 285.
5. Tanaka, A.; Arai, Y.; Kim, S. N.; Ham, J.; Usuki, T. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2011**, *13*, 290.
6. Mazzetto, S. E.; Lomonaco, D. Mele, G. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 732.
7. Lima, D. P.; Marques, M. R.; Severino, E. A.; Muzzi, R. M. *PCT/BR 2005/000114 e WO2005122670*, **2005**.
8. Lima, D. P.; Marques, M. R.; Severino, E. A.; Muzzi, R. M. *PI 0402466-4*, **2005**.
9. Voblikova, V. D.; Kobrina, N. S.; Gerasimova, N. M.; Pavlova, Z. N.; Dem'yanova, G. F.; Murygina, V. P.; Volosova, L. I.; Muromtsev, G. S. *Khim. Prir. Soedin.* **1985**, 387.
10. Beatriz, A. comunicação pessoal. Durante uma tentativa de preparar um dieno para reação de Diels-Alder, o composto **16** formou-se inesperadamente após tratamento da dimedona com iodo (quantidade catalítica) em metanol.
11. Santos, E. A. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil, 2007.
12. Beatriz, A. Trabalho não publicado.
13. Santos, E. A.; Beatriz, A.; Lima, D. P.; Marques, M. R.; Leite, C. B. *Quim Nova* **2009**, *32*, 1856.
14. Jones, P. R.; Desio, P. J. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4293.
15. Finkelstein, J.; Williams, T.; Toome, V.; Traiman, S. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3229.
16. Santos, L.; Vargas, A.; Moreno, M.; Manzano, B. R.; Lluch, J. M.; Douhal, A. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9331.
17. Santos, D. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil, 2011.
18. Dos Santos, D.; Meza, A.; Gomes, R. S.; De Lima, D. P.; Beatriz, A. *Orbital: Electron. J. Chem.* **2020**, *12*, 100.
19. Este artigo também está publicado na língua inglesa: Voblikova, V. D.; Kobrina, N. S.; Gerasimova, N. M.; Pavlova, Z. N.; Dem'yanova, G. F.; Murygina, V. P.; Volosova, L. I.; Muromtsev, G. S. *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 362.
20. Brady, S. F.; Wagenaar, M. M.; Singh, M. P.; Janso, J.E.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4043.
21. Zhan, Y.; Du X.; Chen, H.; Liu, J.; Zhao, B.; Huang, D.; Li, G.; Xu, Q.; Zhang, M.; Weimer, B. C.; Chen, D.; Cheng, Z.; Zhang, L.; Li, Q.; Li, S.; Zheng, Z.; Song, S.; Huang, Y.; Ye, Z.; Su, W.; Lin, S.-C.; Shen, Y.; Wu, Q. *Nat. Chem. Biol.* **2008**, *106*, 1.
22. Zamberlam, C. E. M.; Meza, A.; Leite, C. B.; Marques, M. R.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 124.
23. Zamberlam, C. E. M. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil, 2009.
24. Meza, A.; Santos, E. A.; Gomes, R. S.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 618.
25. Oliveira, R. J.; Navarro, S. D.; Lima, D. P.; Meza, A.; Pesarini, J. R.; Gomes, R. S.; Karaziack, C. B.; Oliveira, M. M.; Cunha-Laura, A. L.; Monreal, A. C. D.; Romão, W.; Lacerda-Júnior, V.; Beatriz, A. *BMC Cancer* **2015**, *15*, 1.
26. Beatriz, A.; Lima, D. P.; Meza, A.; Karaziack, K. B.; Oliveira, R. J. *BR 10.2015.010539-8*, **2015**.
27. Navarro, S. D.; Beatriz, A.; Meza, A.; Pesarini, J. R.; Gomes, R. S.; Karaziack, C.B.; Cunha-Laura, A. L.; Monreal, A. C. D.; Romão, W.; Júnior, V. L.; Mauro, M. O.; Oliveira, R. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 132.
28. Navarro, S. D.; Meza, A.; Beatriz, A.; Cunha-Laura, A. L.; Monreal, A. C. D.; Oliveira, R. J. 15º Encontro Nacional de Biomedicina, 2012, Botucatu, SP. Anais do 15º Encontro Nacional de Biomedicina, **2012**.
29. Rabacow, A. P. M.; Meza, A.; Oliveira, E. J. T.; David, N.; Vitor, N.; Silva, A. C. M. B. A.; Matos, M. F. C. Perdomo, R. T.; Gomes, R. S.; Lima, D. P.; Beatriz, A.; Oliveira, R. J. *Anticancer Res.* **2018**, *38*, 4565.
30. Oliveira, R. J.; Cunha-Laura, A. L.; Gonçalves, C. A.; Monreal, A. C. D.; Costa, D. S.; Meza, A.; Lima, D. P.; Beatriz, A.; Amaral, E. A.; Auharek, S. A. *Andrologia* **2020**, *52*, e13622.
31. Vitor, N.; Meza, A.; Rafique, J.; Gomes, R. S.; Lima, D. P.; Beatriz, A. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, **2021**, *93*, e20201347.

## REAÇÕES DE ATIVAÇÃO C-H E C-O: INGREDIENTES PERFEITOS PARA A SUA RECEITA

Karina P. Del Rio<sup>a</sup>, Edgar Schaeffer, Nathália S. de Oliveira,  
Juliana C. da Silva, Alcides J. M. da Silva<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** catálise; metal de transição; reações de acoplamento

### INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, diferentes metodologias colaboraram para o avanço da síntese de estruturas carbônicas, tais como a reação aldólica, a reação de Diels-Alder e a reação de Wittig. A partir da década de 1970, muitos estudos demonstraram que as reações catalisadas por metais de transição levavam à formação de novas ligações carbono-carbono (em especial entre sistemas aromáticos) e carbono-heteroátomo, conhecidas como reações de acoplamento cruzado.<sup>1</sup> Essas reações correspondem a um dos métodos mais utilizados para a formação de ligações C-C, principalmente entre precursores que apresentam grupos insaturados, contendo carbonos do tipo  $sp^2$  e  $sp$  em suas estruturas, e são amplamente aplicadas no campo da síntese de fármacos e de novos materiais. Destacam-se as reações de Curriu-Kumada,<sup>2</sup> reações de Heck,<sup>3</sup> reações de Negishi,<sup>4</sup> reações de Stille,<sup>5</sup> reações de Sonogashira<sup>6</sup> e reações de Suzuki-Miyaura,<sup>7</sup> em geral catalisadas por paládio, níquel ou cobre, e necessitam quase sempre de um ou mais reagentes pré-funcionalizados.

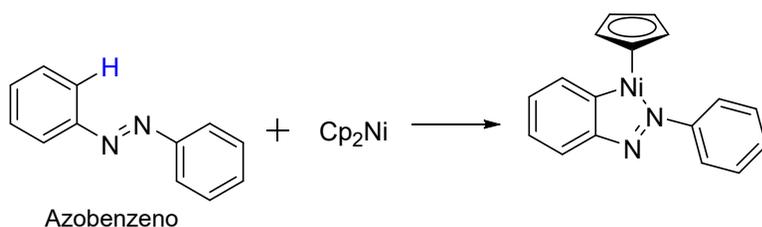
A funcionalização direta das ligações carbono-hidrogênio (C-H) emergiu como um método poderoso e ideal para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, consagrada como um dos campos de pesquisa mais ativos da última década na química orgânica.<sup>8,9</sup> A ligação C-H é onipresente nos compostos orgânicos, é altamente estável e possui uma alta energia de ativação para sua clivagem ( $Csp^2-H$ , ~111 kcal/mol e  $Csp^3-H$ , ~104 kcal/mol), considerada então um desafio sintético sua ruptura de forma seletiva e em condições brandas.<sup>10-12</sup>

A proposta da ativação C-H é utilizar tais ligações para substituir grupos funcionais mais elaborados, como, por exemplo, triflato e halogênios, para a construção das novas ligações, evitando a síntese e o uso de substratos pré-funcionalizados e contribuindo assim com a química verde, por produzir uma quantidade inferior de resíduos poluentes e proporcionar a economia de átomos e etapas quando comparada com as reações de acoplamento convencionais.<sup>10,13,14</sup> Assim como as reações de acoplamento cruzado, a ativação C-H pode ser catalisada por uma variedade de metais de transição,<sup>15</sup> dentre eles o paládio,<sup>16</sup> principal metal utilizado. Outros metais são empregados com grande eficácia em determinadas condições, tais como: ferro,<sup>17</sup> irídio,<sup>18</sup> cobre,<sup>19</sup> rutênio,<sup>20</sup> ródio<sup>21</sup> e níquel.<sup>10</sup>

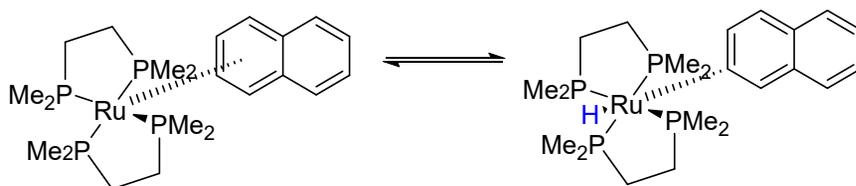
Apesar de a reação de ativação C-H ter ganhado força a partir dos anos 1990, os primeiros estudos foram descritos por Kleiman e Dubeck em 1963, quando relataram a possibilidade de clivagem da ligação C-H do azobenzeno pelo complexo de níquel ( $Cp_2Ni$ ). O mecanismo para esta reação não foi elucidado, mas a ligação C-H em *orto* foi aparentemente clivada (Esquema 1).<sup>22</sup>

Em 1965, Chatt e Davidson relataram o primeiro exemplo de ativação C-H pelo processo de adição oxidativa, utilizando um catalisador de rutênio e o naftaleno para formar o complexo  $Ru(H)(2\text{-nftil})(dmpe)_2$ , que está em equilíbrio com o complexo de rutênio-naftaleno  $\pi$  coordenado (Esquema 2).<sup>23</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Laboratório de Catálise Orgânica



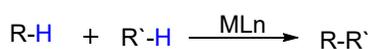
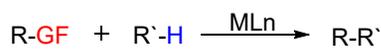
**Esquema 1.** Clivagem da ligação C-H do azobenzeno pelo complexo de níquel.



**Esquema 2.** Adição oxidativa do complexo de rutênio na ligação C-H do naftaleno.

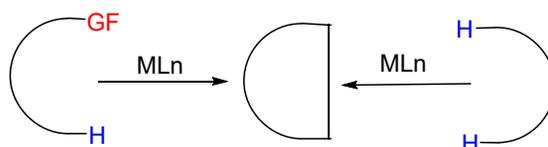
As reações de ativação C-H podem ocorrer por duas formas distintas: por meio de um processo intermolecular ou de uma sequência intramolecular. A presença de substratos pré-funcionalizados (GF) ou até mesmo a ausência desses grupos podem ser exploradas com sucesso. Quando reagentes não pré-funcionalizados são empregados, o processo é chamado de dupla ativação C-H, sendo esta a forma ideal, pois leva à remoção de dois hidrogênios para a formação da nova ligação C-C (Esquema 3).<sup>13</sup> Em geral a presença de ligantes (Ln) se faz necessária, como, por exemplo, o emprego de fosfinas ou de substâncias heteroaromáticas.

Reações intermoleculares de ativação C-H



dupla ativação C-H

Reações intramoleculares de ativação C-H



M = metal  
Ln = ligante

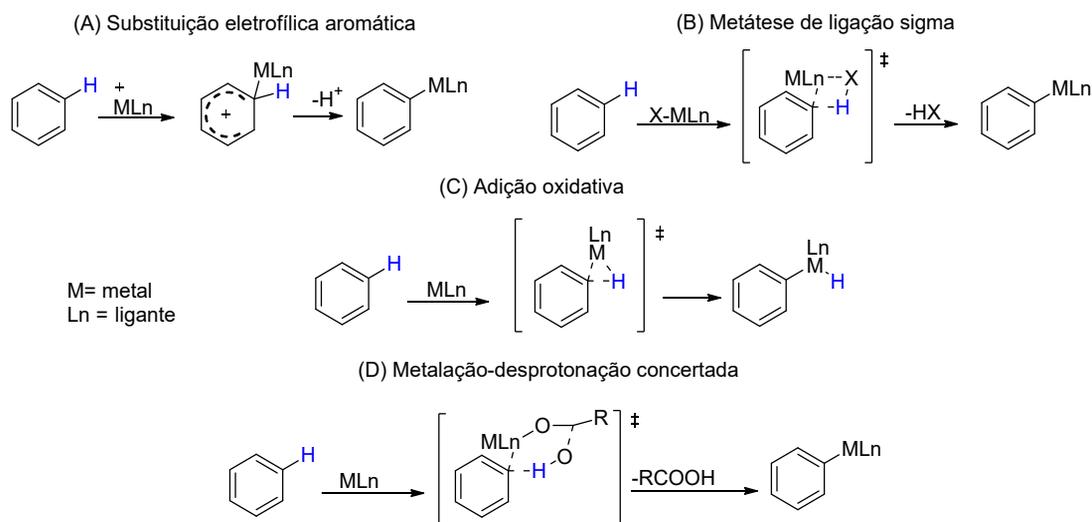
dupla ativação C-H

**Esquema 3.** Representação esquemática das reações de ativação C-H (adaptada).

Existem dois modos de ativação da ligação C-H com complexos metálicos que são diferenciados pela maneira como os metais atuam na ligação C-H. O primeiro modo está relacionado com mecanismos que levam à formação do complexo metálico  $\sigma$ -organil, semelhante à química das reações de acoplamento, dividido em quatro mecanismos principais que serão representados aqui por ligações C-H aromáticas, sendo eles: substituição eletrofílica aromática (A), metátese de ligação  $\sigma$  (B), adição oxidativa (C) e a metalação-desprotonação concertada (CMD, *concerted metalation-deprotonation*) (D) (Esquema 4). Já o segundo modo inclui a clivagem da ligação C-H sem a formação de um complexo metálico  $\sigma$ -organil, levando à formação de radicais. Este processo não será discutido neste capítulo.<sup>8,10,24</sup>

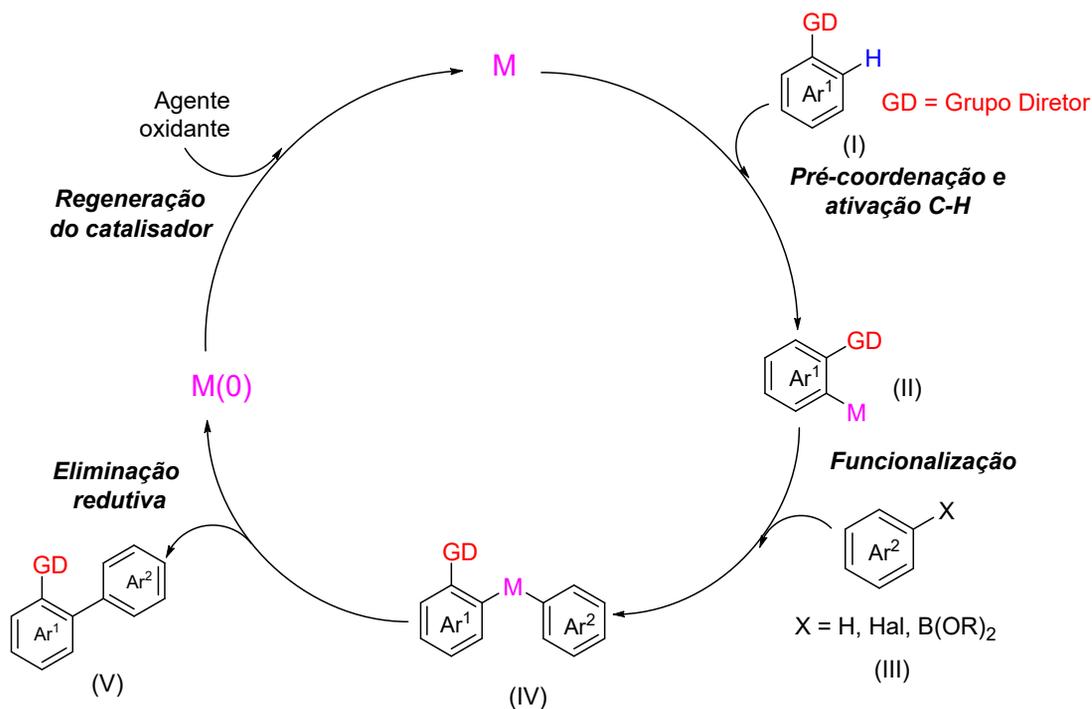
O mecanismo pelo qual a reação irá ocorrer dependerá do sistema catalítico utilizado. Em geral, metais de valência alta, como o Pd(II), tendem a reagir por processos eletrofílicos como a substituição aromática eletrofílica (A), metátese de ligação  $\sigma$  (B) ou pela metalação-desprotonação concertada (D). Já metais de valência baixa, como o Pd(0), facilitam o mecanismo de adição oxidativa (C).<sup>8</sup>

O ciclo catalítico completo das transformações que envolvem as ativações de ligação C-H é similar aos aceitos para os acoplamentos cruzados, podendo ocorrer com ou sem substratos pré-funcionalizados e com ou sem auxílio de grupos diretores. Contudo, a maioria dos trabalhos faz uso de substâncias aromáticas com características distintas, como diferenças eletrônicas e estéricas (acidez, heteroátomos, grupos diretores, grupos substituintes) evitando subprodutos de homoacoplamento.<sup>10</sup>



**Esquema 4.** Diferentes mecanismos de ativação C-H propostos para a formação de um complexo metálico  $\sigma$ -organil (adaptado).

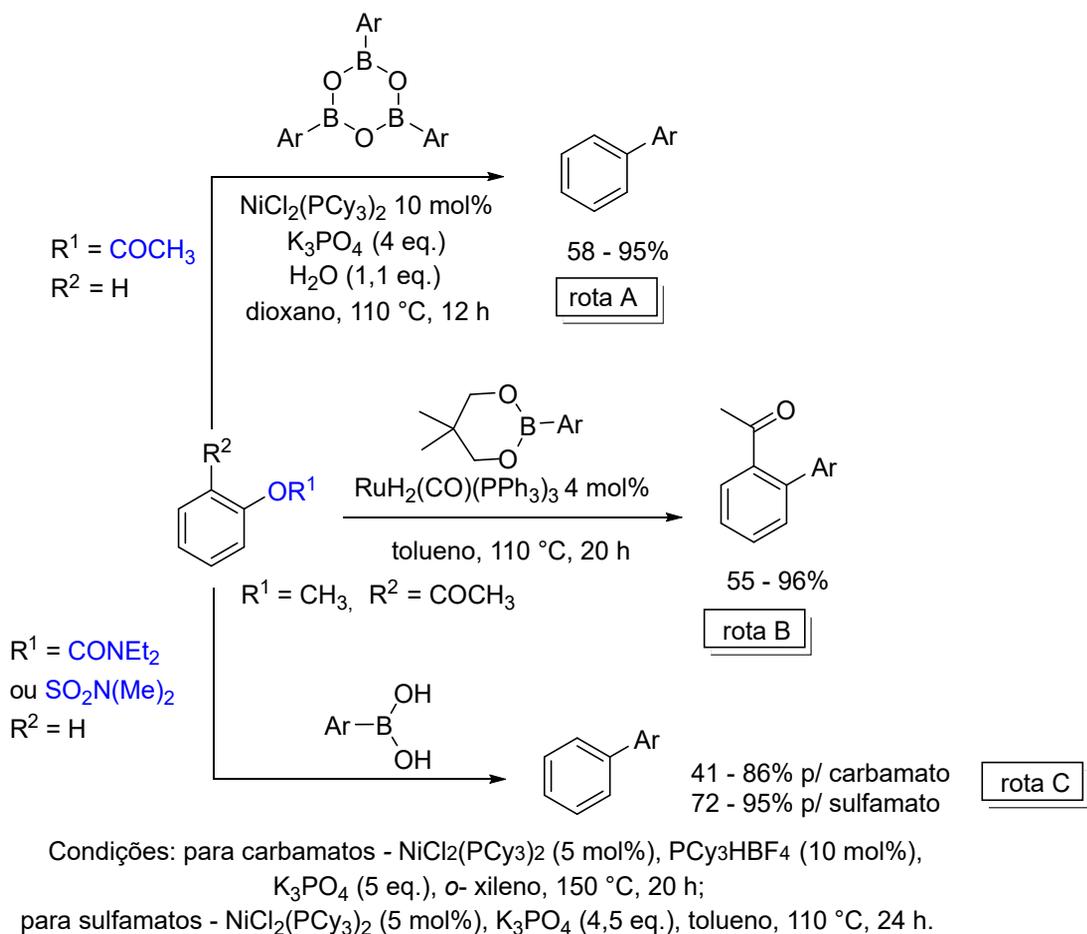
Destacamos o processo na presença de grupos diretores (GD) (I). Inicialmente a pré-coordenação do catalisador (M) ao grupo diretor, seguida da etapa de ativação da ligação C-H, formará uma espécie organometálica (II). O complexo organometálico é funcionalizado pelo seu parceiro de acoplamento (III), fornecendo o intermediário (IV). E, por fim, observamos a liberação do produto (V) através da eliminação redutiva, e a regeneração do catalisador (M) é assegurada pela presença de um agente oxidante que atua sobre a espécie reduzida M(0) (Esquema 5).<sup>10,15</sup>



**Esquema 5.** Ciclo catalítico geral para a formação de bisarilas na presença de grupos diretores (adaptado).

Alternativamente às ligações C-H, o emprego de grupos funcionalizados menos reativos pode fornecer algumas vantagens, tais como fácil acesso aos materiais de partida e diminuição da geração de subprodutos. Destacam-se nesse contexto o emprego de derivados fenólicos (Ar-OR). O processo

de clivagem da ligação C-O mediado por metais de transição é denominado reações de ativação C-O. Na literatura, observamos que a principal contribuição às reações de ativação C-O envolve reações do tipo Suzuki-Miyaura (Esquema 6). Em 2008, Shi et al.<sup>25</sup> mostraram com eficiência a ativação de diferentes aril-carboxilatos com boroxinas através da reação de Suzuki catalisada por níquel para a construção de bisarilas (rota A). Kakiuchi et al., em 2004, apresentaram uma nova técnica de acoplamento de Suzuki-Miyaura utilizando éteres aromáticos empregando rutênio como catalisador. A presença do grupo diretor para coordenação com o metal mostrou-se essencial nesse caso (rota B).<sup>26</sup> Em 2011, Snieckus et al. apresentaram com sucesso o primeiro acoplamento de Suzuki-Miyaura de aril *O*-carbamatos e *O*-sulfamatos utilizando o níquel como catalisador (rota C).<sup>27</sup>

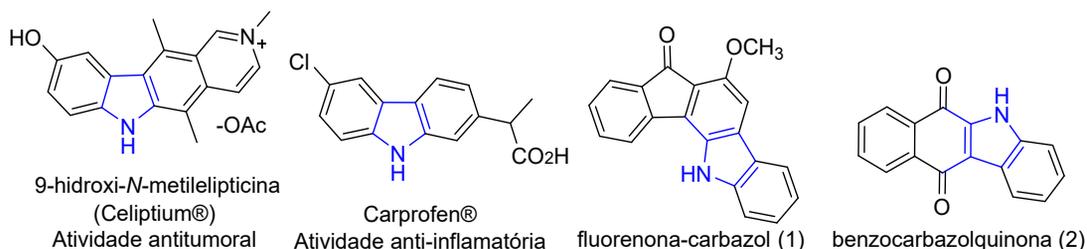


**Esquema 6.** Uso de carboxilatos, *O*-carbamatos e *O*-sulfamatos em acoplamento de Suzuki-Miyaura.

## SÍNTESE DE CARBAZÓIS ATRAVÉS DA REAÇÃO DE BUCHWALD-HARTWIG E DA REAÇÃO DE ATIVAÇÃO C-H CATALISADAS POR PALÁDIO

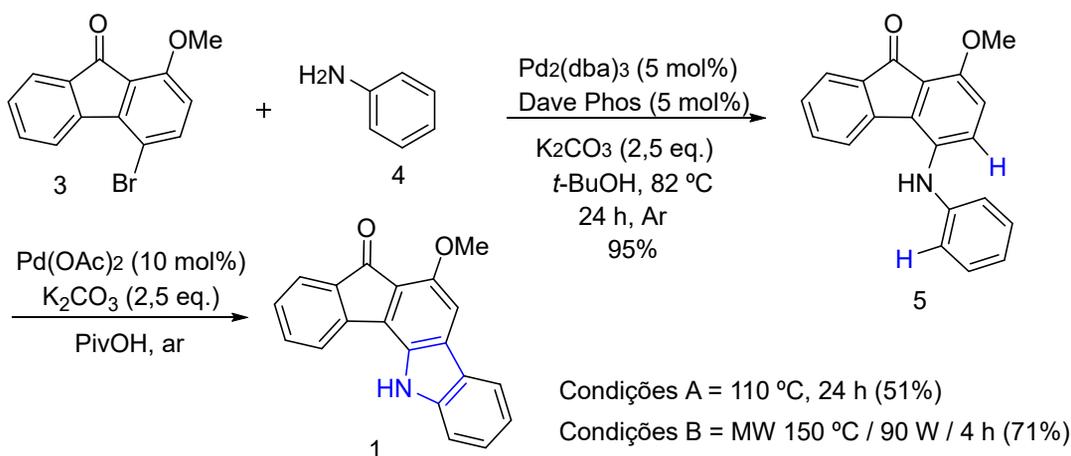
Os carbazóis e seus derivados são conhecidos por pertencerem à classe dos alcaloides (produtos naturais derivados do metabolismo dos aminoácidos), e muitos deles apresentam atividades biológicas, como antitumoral e anti-inflamatória. Também são amplamente utilizados na química de materiais devido às suas propriedades de emissão de luz.<sup>28</sup> Como atividade biológica dessa classe destaca-se o uso na clínica do acetato da 9-hidroxi-*N*-metilelpticina (Celiptium®) no combate ao câncer de mama metastático. Esta substância é derivada do produto natural tetracíclico, elipticina, isolada da planta *Ochrosia elliptica* em 1959. Esta classe de substâncias também é empregada como fármaco na clínica veterinária com o Carprofen®, utilizado como anti-inflamatório (Figura 1).<sup>29,30</sup> Como parte do objetivo

do Laboratório de Catálise Orgânica (LCO) consiste em sintetizar heterociclos nitrogenados, explorando as reações de Buchwald-Hartwig e ativação das ligações C-H catalisadas por paládio, apresentamos na Figura 1 os arcabouços estruturais da fluorenona-carbazol (1) e da benzocarbazolquinona (2), que serão objetos de discussão neste item.



**Figura 1.** Alcaloides carbazólicos naturais e sintéticos.

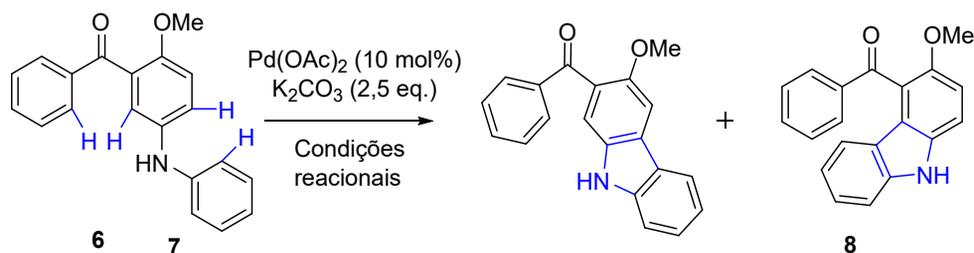
Em 2017, o Laboratório de Catálise Orgânica desenvolveu a síntese da carbazol (1),<sup>31</sup> seguindo a rota apresentada no Esquema 7. A substância diarilaminada (5) foi preparada com sucesso empregando-se as condições reacionais descritas por Buchwald et al.,<sup>32</sup> utilizando a fluorenona (3) e 2 equivalentes da anilina (4), 5 mol % de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 5 mol % do ligante Dave Phos, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base em *t*-BuOH a 82° C por 24 horas sob atmosfera de argônio, gerando o produto aminado (5) como um sólido vermelho em 95% de rendimento químico. A próxima etapa buscou a formação do anel carbazólico através do acoplamento oxidativo por meio de dupla ativação das ligações C-H da substância (5), usando como referência as condições descritas por Fagnou et al.,<sup>33</sup> que empregam 10 mol % de Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador e 2,5 eq. de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em ácido piválico (PivOH) sob ar atmosférico como agente oxidante da espécie catalítica (Condições A). Sob essas condições foi possível obter (1) após 24 h de reação em 51% de rendimento químico. Alternativamente, empregando irradiação de micro-ondas (150° C / 90 W) (Condições B) foi obtida a fluorenona-carbazol (1) em 71% de rendimento químico em apenas 4 horas de reação.



**Esquema 7.** Síntese da fluorenona-carbazol (1).

Objetivando estudar melhor essa etapa reacional, foi investigada a reação com a diarilamina (6) em diferentes condições de acoplamento oxidativo, por meio da ativação das ligações C-H descritas no Esquema 8.<sup>31</sup> Nas condições reacionais A realizou-se a combinação das condições oxidativas utilizadas para a síntese de fluorenonas<sup>34</sup> e carbazóis, usando como solvente a mistura de ácido trifluoroacético e ácido piválico (1:1) e o óxido de prata como oxidante, porém ocorreu a degradação do material de partida (6). A mesma degradação ocorreu quando se utilizou o ácido trifluoroacético como aditivo (condições reacionais B). Já quando somente o óxido de prata estava no meio reacional, houve a recuperação do material de partida (condições reacionais C). Por último, decidiu-se utilizar as condições de Fagnou

na síntese dos carbazóis,<sup>33</sup> levando à formação dos produtos carbazólicos (7) e (8) na proporção de (1:3) a 140 °C (condições reacionais D) e (1:4) a 110 °C (condições reacionais E). Em nenhuma das condições investigadas foi observada a presença do carbazol (1).



Condições A =  $\text{Ag}_2\text{O}$  (1,5 eq.), TFA/PivOH (1:1), 140 °C, 24 h / (material de partida/degradação)

Condições B =  $\text{Ag}_2\text{O}$  (1,5 eq.), TFA (2,5 eq.), PivOH, 140 °C, 24 h / (material de partida/degradação)

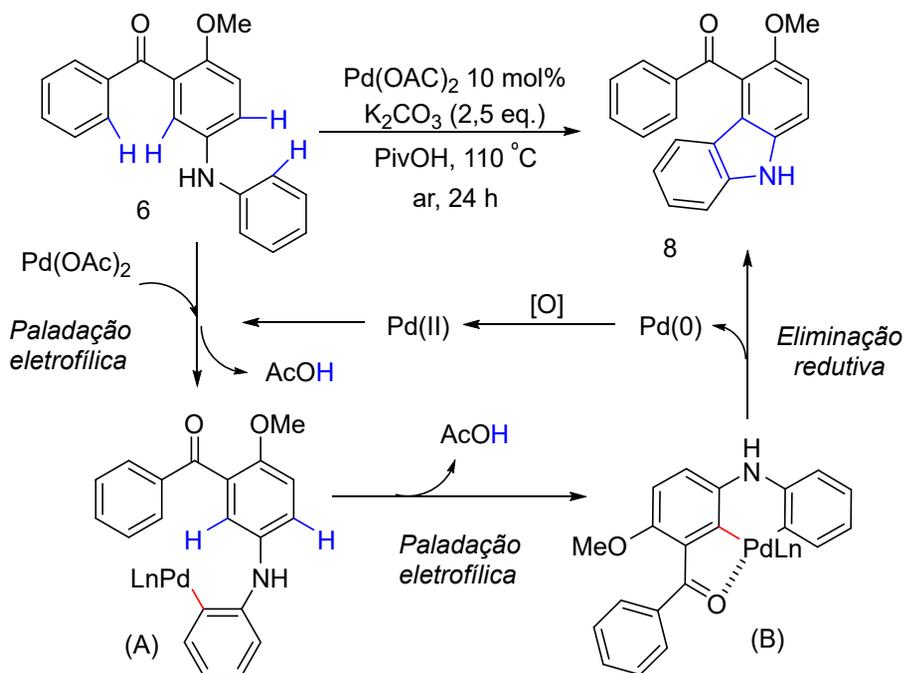
Condições C =  $\text{Ag}_2\text{O}$  (1,5 eq.), PivOH, 140 °C, 24 h / (material de partida)

Condições D = ar, PivOH, 140 °C, 24 h, / (7) - 13%: (8) - 30%

Condições E = ar, PivOH, 110 °C, 24 h / (7) - 7%: (8) - 29%

**Esquema 8.** Otimização das condições reacionais do duplo acoplamento oxidativo.

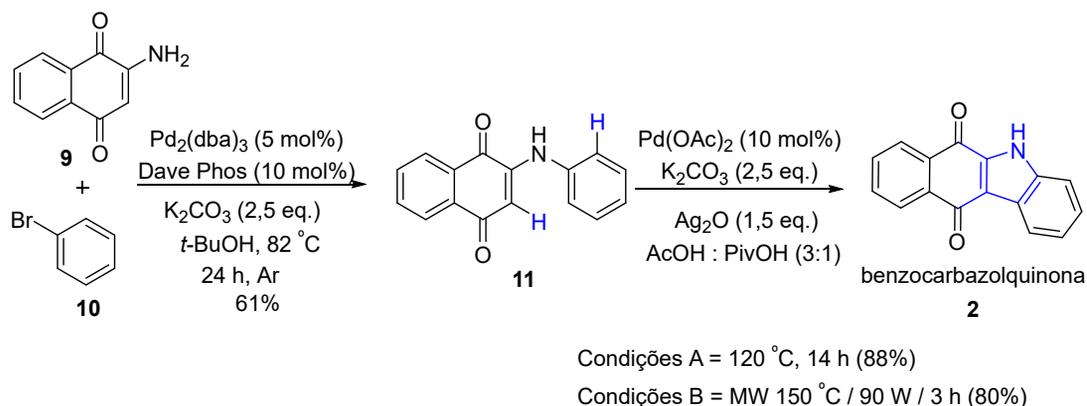
Apesar de não alcançar a síntese da fluorenona-carbazol (1) por meio de duplo acoplamento oxidativo, os resultados obtidos forneceram informações importantes a respeito do mecanismo de formação do composto (8).<sup>31</sup> Sugeriu-se que o mecanismo inicie através da primeira paladação eletrofílica promovida pelo anel aromático referente à anilina, com maior caráter nucleofílico, levando à formação do intermediário (A). A segunda ativação C-H ocorre na posição *orto* mais impedida, devido ao efeito coordenativo do oxigênio da carbonila, direcionando a espécie de paládio (II) para a próxima paladação eletrofílica, formando o intermediário (B). Ao final do ciclo, o carbazol (8) é formado por meio da eliminação redutiva e a espécie catalítica é regenerada após sua reoxidação (Esquema 9).



**Esquema 9.** Proposta mecanística para síntese do carbazol (8).

Encorajados pelos resultados supracitados, iniciamos em 2019 a busca por novas benzocarbazolquinonas tipo (2) (esquema 10).<sup>35</sup> A reação de acoplamento entre a 2-aminonaftoquinona (9) com

bromobenzeno (**10**), nas condições reacionais já citadas, fornece o aduto (**11**) em 61% de rendimento químico. Para a obtenção de (**2**) também investigamos duas condições reacionais, condição A (aquecimento térmico) e condição B (irradiação de micro-ondas). Em ambas as condições a benzocarbazolquinona (**2**) foi obtida em 88% e 80% de rendimento químico, respectivamente.

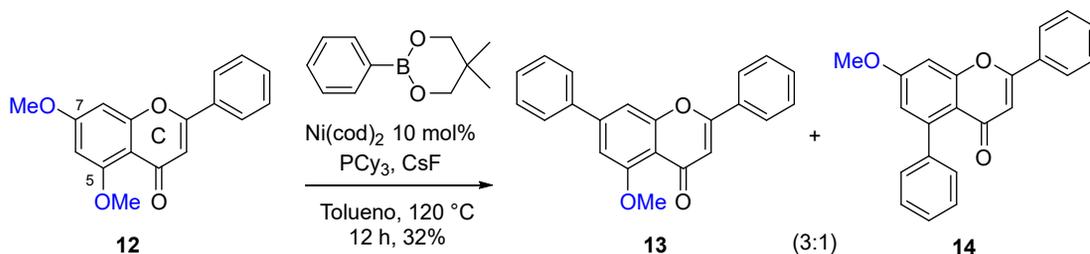


**Esquema 10.** Síntese da benzocarbazolquinona (**2**).

Com os resultados obtidos para preparação de (**1**) e de (**2**), um conjunto de novas fluorenonas-carbazol e benzocarbazolquinonas são objetos de síntese no Laboratório de Catálise Orgânica, e terão seus perfis farmacológicos investigados.

## FUNCIONALIZAÇÃO DE FLAVONA E FLUORENONS VIA REAÇÕES DE ATIVAÇÃO C-O CATALISADAS POR NÍQUEL E RUTÊNIO

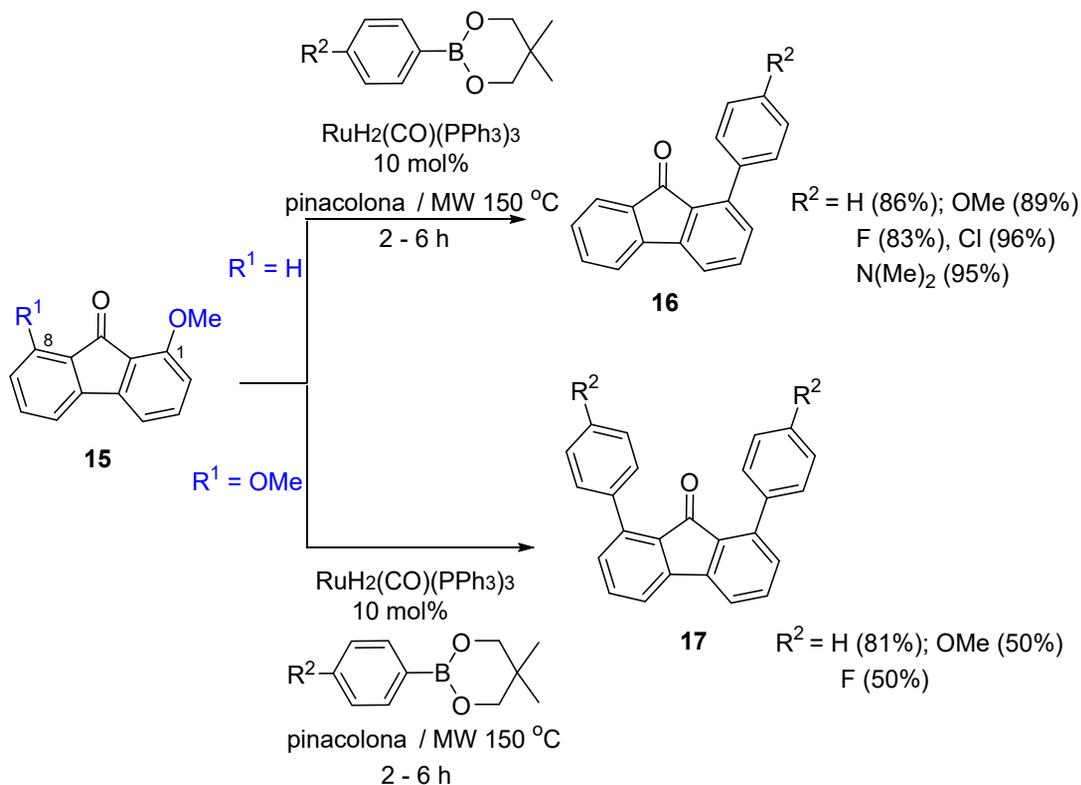
Na busca por novos alvos moleculares com atividade antiviral derivados de fontes naturais, investigamos as condições descritas por Chatani et al. em reações de ativação C-O catalisadas por [Ni], que emprega o grupo metoxila (OCH<sub>3</sub>) como grupo ativador.<sup>36</sup> Ao estudar o comportamento da 5,7-dimetoxi-crisina (**12**) nas condições apresentadas no Esquema 11, observamos a formação de dois produtos de acoplamento cruzado, as flavonas-monoariladas (**13**) e (**14**) numa proporção (3:1), respectivamente, com 32% de rendimento químico (condições reacionais não otimizadas).<sup>37</sup> Essa proporção observada indica que tal procedimento é sensível a efeitos estereoeletrônicos e de força da ligação. Cálculos teóricos explorando experimentos de DFT e NBO apontam que a presença do grupo carbonila (C=O) no anel C da flavona dificulta a interação com o catalisador na posição C<sub>5</sub>, e por consequência a reação ocorre preferencialmente na posição C<sub>7</sub>, que é menos impedida. Temos também que levar em consideração o fato de que C<sub>5</sub> possui maior deficiência de elétrons, sendo assim mais positivo que C<sub>7</sub>, refletindo em C<sub>5</sub> uma ligação C-O mais curta e, portanto, mais forte quando comparada com a ligação em C<sub>7</sub>.<sup>38</sup>



**Esquema 11.** Reação de ativação C-O catalisada por Ni empregando a flavona (**12**).

Explorando as fluorenonas poli-ariladas como blocos de construção de estruturas orgânicas mais complexas, e aplicando as condições reacionais descritas por Kakiuchi et al. em reações de ativação C-H e C-O catalisadas por [Ru],<sup>39</sup> foi possível funcionalizar as posições C<sub>1</sub> e C<sub>8</sub> desse sistema.<sup>40</sup> Esses

estudos puderam mostrar pela primeira vez na literatura um processo regioselectivo entre ativação C-H *versus* C-O empregando esse catalisador. Quando submetemos a 1-metóxi-fluorenona (**15**) nas condições apresentadas no Esquema 12, obtivemos com sucesso os produtos tipo (**16**) proveniente da reação de ativação C-O. Estudos mecanísticos explorando a modelagem molecular como ferramenta comprovam, neste caso, a preferência do [Ru] pela ligação C-O em detrimento da ligação C-H. Da mesma forma, as 1,8-diaril-fluorenonas (**17**) foram obtidas em rendimentos químicos moderados quando um excesso do organoboro foi empregado.



**Esquema 12.** Síntese das fluorenonas (**16**) e (**17**) via reação de ativação C-O catalisada por Ru.

Ao longo das últimas décadas, é notório observar o avanço de novas metodologias e técnicas empregando metais de transição em processos catalíticos. O processo de ativação de ligações até então inertes, como ligações C-H ou ligações C-O, abriram um vasto campo de opções na formação de novas ligações químicas do tipo C-C, combinando diferentes hibridizações do átomo de carbono. Apesar desse grande avanço, algumas lacunas ainda se fazem presentes nessa área do conhecimento, tais como desenvolvimento de processos catalíticos compatíveis com uma variedade maior de grupos funcionais ou estruturais químicas; tornar os processos mais atrativos para o emprego em escala industrial; e, do ponto de vista ambiental, introduzir conceitos mais adequados que possam proporcionar uma química mais limpa gerando menos resíduos.

## AGRADECIMENTOS

Ao CNPq, pela Bolsa de Produtividade. À FAPERJ, pelo apoio aos Projetos de Pesquisa. À CAPES e ao CNPq, pelas bolsas de Mestrado e Doutorado. À SBQ, pelo apoio e convite.

## REFERÊNCIAS

1. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
2. Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
3. R. F. Heck, J. P. Nolley Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518.
4. King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *19*, 683.
5. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
6. Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
7. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437.
8. Xie, H.; Fan, T.; Lei, Q.; Fang, W. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1432.
9. Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A.; D.; Itami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2.
10. Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
11. Roudesly, F.; Oble, J.; Poli, G. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2017**, *426* (part B), 275.
12. Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077.
13. Kulkarni, A. A.; Daugulis, O. *Synthesis* **2009**, *24*, 4087.
14. Ferraccioli, R.; *Synthesis* **2013**, *45*, 581.
15. Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900.
16. Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
17. Shang, R.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9086.
18. Mkhaliid, I. A. I.; Barnard, J. H.; Marder, T. B.; Murphy, J. M.; Hartwig, J. F. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890.
19. Guo, X.; Gu, D.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.
20. Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
21. Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624.
22. Kleiman, J. P.; Dubeck, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544.
23. J. Chatt, J.; Davidson, J.M. *J. Chem. Soc.* **1965**, *0*, 843-855.
24. Jiang, Y. Y.; Man, X.; Bi, S. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1448-1466.
25. Guan, B. T.; Wang, Y.; Li, B. J.; Yu, D. G.; Shi, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468.
26. Kakiuchi, F.; Usui, M.; Ueno, S.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2706.
27. Quasdorf, K. W.; Antoft-Finch, A.; Liu, P.; Silberstein, A. L.; Komaromi, A.; Blackburn, T.; Ramgren, S. D.; Houk, K. N.; Snieckus, V.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6352.
28. Knölker, H. J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303.
29. Miller, C. M.; McCarthy, F. O. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8883.
30. Ricketts, A.; Lundy, K.; Seibel, S. *Am. J. Vet. Res.* **1998**, *59*, 1441.
31. Del Rio, K. P. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2017.
32. Buchwald, S. L. Anderson, K. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10694.
33. Fagnou, K.; Liégault, B.; Lee, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022.
34. Shi, Z. J.; Li, H.; Zhu, R. Y.; Shi, W. J.; He, K. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4850.
35. Silva, J. C. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, em conclusão, 2020.
36. Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4866.
37. Schaeffer, E. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, em conclusão, 2020.
38. Eleya, N.; Malik, I.; Reimann, S.; Wittler, K.; Hein, M.; Patonay, T.; Villinger, A.; Ludwig, R.; Langer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1639.
39. Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698.
40. Frota, L. C. R. M.; Schneider, C.; Amorim, M. B.; Silva, A. J. M.; Snieckus, V. *Synlett* **2017**, *28*, 2587.



## TELURETOS ORGÂNICOS NO PAPEL CENTRAL DA PREPARAÇÃO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS NÃO CONVENCIONAIS E SUAS APLICAÇÕES NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

Beatriz S. Cugnasca, Felipe Wodtke, João L. Petrarca de Albuquerque, Marcos V. L. R. Archilha e Alcindo A. dos Santos<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** organoteluretos; organometálicos; produtos naturais

### INTRODUÇÃO: BREVE CONTEXTUALIZAÇÃO HISTÓRICA

Desde a preparação dos primeiros compostos orgânicos de telúrio, até os dias de hoje, compostos de telúrio têm sido tratados com certa ressalva, e mesmo desconfiança, por grande parte da comunidade química, incluindo a organossintética. Muita desinformação e comentários negativos foram se acumulando ao longo dos primeiros anos de pesquisa que envolveram os compostos de telúrio. Um dos principais mitos envolvendo organoteluretos se refere ao seu suposto mau cheiro. Também se disseminou e durante muito tempo acreditou-se que a maior parte dos seus compostos seriam instáveis e tóxicos. O maior conhecimento adquirido ao longo dos anos, nos poucos grupos de pesquisa mundo afora dedicados à química orgânica do telúrio, incluindo o nosso, tem ajudado a desmistificar essas informações e a trazer fatos experimentais que demonstrem a grande versatilidade desses compostos como reagentes e intermediários reacionais, além das potenciais aplicações, decorrentes das muitas propriedades biológicas demonstradas por classes de organoteluretos. Importantes descobertas sintéticas envolvendo teluretos orgânicos foram desenvolvidas, colocando-os em posição de destaque como ferramentas sintéticas estratégicas em transformações orgânicas únicas e difíceis de serem executadas por outras vias. Contudo, antes que esse nível de desenvolvimento fosse atingido, a química do telúrio passou por um longo tempo de latência, muito provavelmente em decorrência dos primeiros trabalhos publicados sobre compostos orgânicos de telúrio, sendo o dietiltelureto um deles. Em 1840, Wöhler reportou sua preparação e esta é considerada a primeira publicação a envolver um organotelureto.<sup>1</sup> Inicialmente, as particularidades dessa descoberta foram consideradas como curiosidade química já que o próprio autor teceu comentários muito negativos sobre o composto, como se suas propriedades fossem partilhadas por quaisquer outros compostos da mesma classe. Muito provavelmente por conta de relatos como esse, pouquíssimos trabalhos envolvendo organoteluretos foram realizados naquele período e somente no início do século passado as investigações sobre o assunto voltaram a ganhar alguma expressão e relevância. Muitos desses trabalhos foram realizados em laboratórios brasileiros por Heinrich Rheinboldt e seus descendentes.<sup>2</sup> Com sua vinda para o Brasil, e fixação no Instituto de Química da USP, Rheinboldt teve a química preparativa do telúrio como uma de suas linhas de pesquisa mais intensas, conduzindo e divulgando um grande volume de trabalhos sobre o assunto.

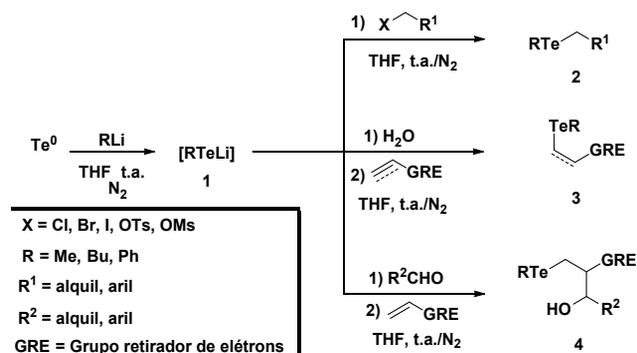
Entre as diversas aplicações que envolvem organoteluretos, a transformação em reagentes organometálicos reativos através de reações com compostos organometálicos, como reagentes de Grignard e, especialmente, reagente organolítio, é uma das mais versáteis e promissoras, sendo este processo denominado reação de troca telúrio-metal. Este é um exemplo de estratégia *Umpolung*, como mostraremos nos capítulos que se seguem. Organometálicos estão entre os reagentes mais amplamente utilizados em química orgânica e inorgânica preparativas,<sup>3</sup> e têm a capacidade de atuar como nucleófilos, agentes complexantes e bases, além de permitirem a geração de novos organometálicos por meio de reações de transmetalização. Nas últimas décadas, o número de publicações sobre o tema teve um crescimento bastante considerável, como atestado pelo número de trabalhos<sup>4</sup> e livros publicados,<sup>5</sup> fazendo com que muitas reações químicas exclusivas e inéditas pudessem ser realizadas utilizando-se

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade de São Paulo

compostos de telúrio. Embora ainda não se possa considerar como um ramo popular da química, atualmente, métodos sintéticos bastante robustos de preparação de compostos de telúrio são conhecidos, permitindo suas utilizações de maneira reprodutível e confiável. Neste capítulo, apresentaremos de maneira representativa algumas de nossas contribuições ao longo dos últimos anos, envolvendo estratégias de preparação de certas classes de organoteluretos e suas conversões em organometálicos não convencionais por meio de reações de troca telúrio/metálico, mais especificamente envolvendo lítio, cobre ou cério, que foram empregados como reagentes-chave na síntese de diversos produtos naturais, incluindo feromônios de insetos-praga.

## PRINCIPAIS MÉTODOS DE PREPARAÇÃO DE ORGANOTELURETOS ALQUÍLICOS E/OU VINÍLICOS

Uma das propriedades químicas mais marcantes do telúrio é a sua versatilidade oxirredutiva, o que o torna altamente reativo, mesmo em sua forma elementar. Uma das formas de apresentação do telúrio, no estado elementar, é a de pó, com pequenas variações de granulometria e tonalidades de cinza. Apresenta grande estabilidade nesta forma, sendo possível sua manipulação sem qualquer cuidado especial. Sob condições adequadas, reage prontamente com espécies redutoras, como reagentes organometálicos, dando origem a telurolatos de diversas composições ( $R\text{TeM}$ ,  $\text{Te}_2\text{M}_2$ ,  $\text{TeM}_2$ ; sendo  $R$  = alquil, aril;  $M$  =  $\text{MgX}$ ,  $\text{Li}$ ,  $\text{Na}$ ,  $\text{K}$ ). Estas novas espécies são altamente reativas com diferentes eletrófilos, podendo levar à formação de teluretos simétricos e não simétricos, tornando possível a preparação de uma grande variedade de teluretos ( $R\text{TeR}'$ ) e diteluretos ( $R\text{Te}-\text{TeR}$ ) orgânicos. Com esta estratégia, pode-se preparar de maneira *one-pot*, em alto rendimento e seletividade, organoteluretos estruturalmente versáteis, partindo-se de telúrio elementar, um reagente organolítio e classes de eletrófilos. Exploramos esta estratégia para preparar teluretos orgânicos, como apresentado no Esquema 1.



**Esquema 1.** Preparação de teluretos orgânicos, por reação de telúrio elementar com organolítio, seguido de eletrófilos.

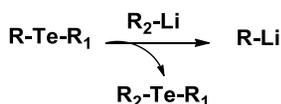
Via de regra, as reações apresentadas no Esquema 1 se processam com ampla variedade de reagentes organolítio em tetra-hidrofurano (THF) ou éter etílico sob temperatura ambiente. A primeira etapa, que corresponde à formação do organotelurolato de lítio ( $R\text{TeLi}$ , 1), comporta-se praticamente como uma titulação em que, à medida que se goteja a solução do organolítio sobre a suspensão de telúrio elementar (Fig. 1a) em THF (sob atmosfera inerte), observa-se prontamente a formação de uma solução de coloração roxa (vinho) intensa (Fig. 1b), acompanhada do pronto consumo de  $\text{Te}$  em uma reação exergônica. Quando quantidade estequiométrica do organolítio é atingida, obtém-se uma solução amarelo-clara, límpida, sem qualquer suspensão ou resíduo sólido (Fig. 1d). Idealmente, esta etapa pode ser facilmente conduzida em concentrações da ordem de 0,5 a 2,0 mol/L. A tolerância a grupos abandonadores e variedade estrutural, assim como funcionalidades nos eletrófilos, também são bastante grandes, pois o reagente  $R\text{TeLi}$  (1) tem características nucleofílicas excelentes e basicidade ínfima. Se a reação do telurolato for conduzida em meio prótico (como água, metanol ou etanol, desoxigenados), atribui-se a formação de uma nova espécie de telúrio [ $R\text{TeH}$ ] (Fig. 1e) que continua apresentando comportamento nucleofílico e reage com eletrófilos de Michael, levando aos correspondentes produtos de adição-1,4,



Uma grande variedade de organometálicos de estrutura **6** pode ser obtida a partir de reagentes organolítio, como apresentado no Esquema 2. Contudo, a preparação de reagentes de lítio (**5**) está limitada às questões que já comentamos. As estratégias de preparação de reagentes organolítio mais conhecidas e que correspondem inclusive às comerciais estão fundamentadas nas reações entre haletos orgânicos e lítio elementar, e isso impõe restrições estruturais muito grandes na estrutura do haleto, exatamente por conta da elevadíssima reatividade do lítio no estado elementar.<sup>13, 14</sup>

## REAÇÕES DE TROCA TELÚRIO-LÍTIO

Organoteluretos reagem prontamente com reagentes organolítio<sup>15</sup> por ataque do carbânion original ao átomo de telúrio, dando origem a um novo organolítio e telureto correspondentemente, em uma reação de troca Te/Li. Na maioria dos casos esta reação é espontânea e praticamente instantânea, mesmo a temperaturas inferiores a  $-78^{\circ}\text{C}$ . De fato, é considerada uma das reações mais rápidas que envolvem um metaloide e lítio.<sup>16</sup> Por este procedimento pode-se obter uma ampla variedade de novos reagentes organolítio, incluindo alquílicos, alquênílicos, alquínílicos, arílicos e benzílicos,<sup>17</sup> se o carbono ao qual estava ligado o átomo de telúrio, originalmente, for mais eletronegativo que o original (Esquema 3).<sup>12</sup>



**Esquema 3.** Reação de troca Te/Li entre um organotelureto e reagente organolítio.

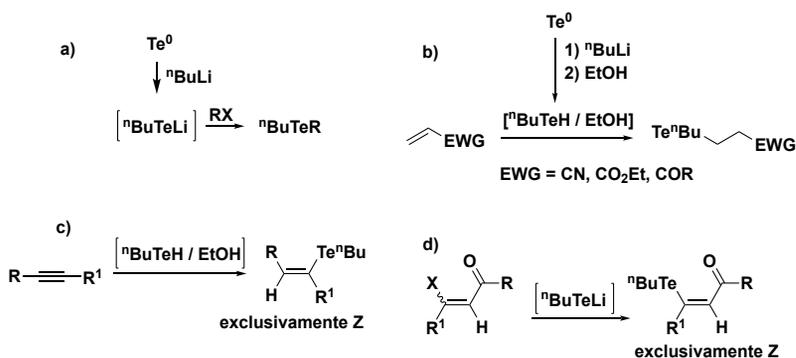
A introdução do átomo de telúrio a um resíduo orgânico pode se dar de diversas maneiras. A seguir, apresentamos algumas destas maneiras que, combinadas com reações de substituição e adição, levam a uma grande variedade de organoteluretos (II).<sup>18</sup> Como comentado anteriormente, uma das mais práticas e estratégicas se baseia na reação entre telúrio elementar e um organolítio,<sup>19</sup> dando origem a um telurolato de caráter nucleofílico. Se a este reagente for adicionado um eletrófilo, obtém-se o telureto ( $\text{RTeR}'$ ,  $\text{R} = {}^n\text{Bu}$ ) correspondente (Esquema 4, **a**). Reações de adição conjugada processam-se muito bem e com uma grande variedade de eletrófilos de Michael (ésteres, aldeídos, lactonas, nitrilas) se, após a formação do telurolato ( $\text{BuTeLi}$ ), for adicionada uma fonte de próton (água, EtOH, MeOH), antes ou em associação com o eletrófilo (Esquema 4, **b**). A hidroteluração<sup>20</sup> de alquinos também se processa com o reagente  ${}^n\text{BuTeH}$ , levando a teluretos vinílicos, de maneira regioselectiva e estereoespecífica (Esquema 4, **c**).<sup>21</sup> Reações de adição/eliminação são facilmente conduzidas com telurolato de lítio, dando origem a teluretos multifuncionalizados como apresentado no Esquema 4, **d**. Nestes casos, mesmo que sejam empregados como substratos diastereoisômeros *E* ou misturas *E/Z*, obtém-se o estereoisômero de configuração *Z*<sup>22</sup> exclusivamente.<sup>23</sup>

Combinadas e complementarmente a essas reações, pode-se preparar uma grande variedade de organoteluretos de diversas funcionalizações que, ao serem submetidos à reação com organolítio,<sup>12</sup> permitem a preparação de diversos reagentes organolítio por reações de troca Te/Li.

Empregando fundamentalmente as reações apresentadas no Esquema 4, realizamos uma série de trabalhos envolvendo a preparação de reagentes organolítio pouco convencionais e derivados destes, incluindo reagentes organocério e cupratos que foram empregados na síntese de diversos produtos naturais. O ponto-chave dessas transformações esteve centrado na utilização de organoteluretos como precursores de reagentes organolítio por reações de troca Te/Li.

Nosso primeiro trabalho neste tema tratou do desenvolvimento de uma metodologia de geração de homoenolatos metálicos protegidos.<sup>24</sup> A geração do centro organometálico, na posição- $\beta$  de um composto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, não corresponde a uma transformação óbvia e sequer trivial. Contudo, a combinação dessas duas funcionalizações em um fragmento molecular pequeno corresponde a uma estratégia de grande versatilidade, pois com isso torna-se possível executar a síntese de alguns compostos de interesse, como os que apresentaremos a seguir. Apenas poucos exemplos práticos de geração deste tipo de reagente são conhecidos, pois, entre outras possibilidades, a reação

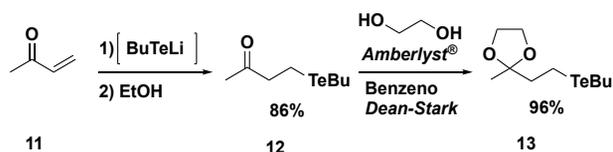
intramolecular daria lugar ao derivado ciclopropânico, que se comporta idealmente apenas com um conjunto muito restrito de eletrófilos, tornando o procedimento muito limitado. Desta maneira, o equivalente sintético mais direto e útil seria o correspondente derivado com a carbonila protegida. Além disso, há ainda a questão relativa à dificuldade de gerar o ânion no carbono-β à carbonila, que exigiria uma funcionalização capaz de dar origem a tal ânion. Este tipo de estratégia foi anteriormente descrito em literatura e se fundamentou na utilização de grupamentos nitro, derivados de fósforo ou enxofre, com a função de trazer estabilidade ao carbânion que seria gerado no carbono-β à carbonila.<sup>25</sup> Esta abordagem exige a elaboração de estratégias de introdução dessas funcionalizações e remoção após a geração do homoenolato.



**Esquema 4.** Principais estratégias para a obtenção de teluretos orgânicos.

Nós desenvolvemos estudos metodológicos referentes à funcionalização da posição-β de enonas, pela simples adição conjugada de BuTeH (Esquema 4, **b**). Este tipo de abordagem reúne várias vantagens, pois, ao mesmo tempo que a reação de Michael se processa de maneira seletiva, o átomo de telúrio garante o pré-requisito para a formação do ânion no carbono ao qual foi adicionado, em uma reação de troca Te/Li.

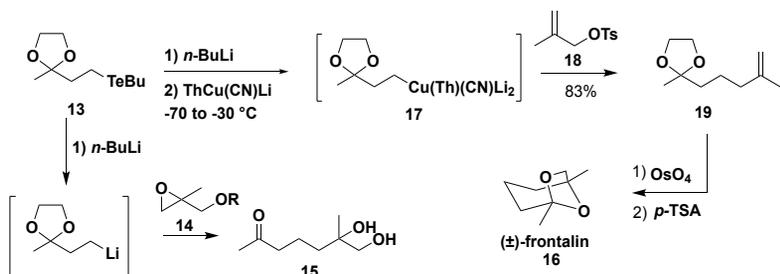
A fim de dar aplicações práticas aos teluretos produzidos dessas reações, submetemos a β-butil-teluro-butanona à proteção da carbonila, por reação com etilenoglicol, em benzeno (sob refluxo) em presença de Amberlyst®. Ambas as reações puderam ser conduzidas sequencialmente sem necessidade de purificação do intermediário ceto-telureto. No Esquema 5 está sumarizada a sequência reacional empregada, que se processou em rendimento global de 82%. Cabe salientar que, com exceção dos intermediários reativos de telúrio (BuTeLi e BuTeH, gerados *in situ*), os produtos **12** e **13** são líquidos viscosos, de odor agradável, bastante estáveis e passíveis de manipulações convencionais, incluindo diluições em solventes orgânicos variados, aquecimentos para concentrações e purificações por coluna cromatográfica, bem como análises por cromatografia gasosa (e espectrometria de massas), sem quaisquer indícios de decomposição. Vislumbrando a aplicação do telureto **13** como precursor estratégico na síntese de produtos naturais, realizamos preparações em bateladas da ordem de aproximadamente 15 gramas.



**Esquema 5.** Preparação do telureto **13**, por hidroteluração da metil-vinil-cetona.

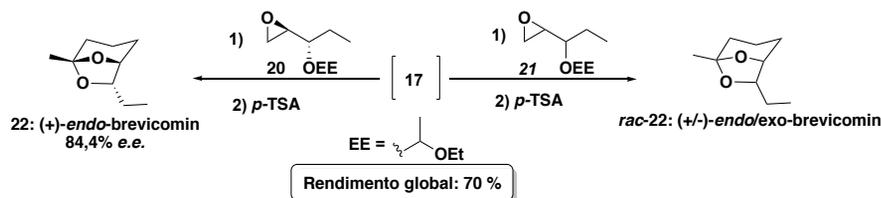
Uma das primeiras demonstrações de aplicação de **13** como precursor de um organometálico, por reação de troca Te/Li, foi na síntese do (±)-frontalin (**16**), feromônio de agregação do besouro *Dendroctonus* spp.<sup>26</sup> A síntese foi planejada para ser executada tendo o telureto **13** como precursor de um reagente organolítio, gerado por reação de troca Te/Li, que seria submetido à reação com o epóxido **14** para dar origem ao ceto-diol **15**. A reação do homoenolato de lítio com o epóxido **14** (com diferentes grupos protetores do álcool primário) não se processou em bom rendimento. Das várias tentativas

realizadas por esta abordagem, a que levou ao melhor resultado foi aquela em que o reagente organolítico foi convertido no correspondente Grignard por transmetalção com  $\text{MgBr}_2$ . Neste caso, o produto equivalente ao intermediário **15** foi obtido em rendimento modesto (52%). Alternativamente, o telureto **13** foi submetido à reação de troca Te/Li, seguida de tratamento com  $\text{ThCu}(\text{CN})\text{Li}$ , levando ao cuprato misto de *Lipshutz*, contendo o grupo tienil como ligante não transferível (*dummy*). Este, por sua vez, foi submetido à reação com o tosilato alílico **18**, que deu origem ao cetil **19**. Posteriormente, uma di-hidroxilação com tetróxido de ósmio levou ao cetio-diol **15**. Esta reação foi finalizada com *p*-TSA, resultando no ( $\pm$ )-frontalin **16** em 79% de rendimento nas duas etapas (Esquema 6).



**Esquema 6.** Síntese do ( $\pm$ )-frontalin (**16**), empregando o telureto **13** como precursor de um cuprato de *Lipshutz*.

O cuprato **17** também foi empregado em reações com os epóxidos **20** e **21**. Em cada caso, as reações foram finalizadas por tratamento do meio reacional com *p*-TSA, levando aos correspondentes produtos de interesse em apenas uma etapa reacional em 70% de rendimento (Esquema 7).<sup>27</sup> Brevicomina está presente na composição do feromônio de agregação de *Dryocetes antographus*, um inseto-praga encontrado na Noruega.<sup>28</sup> Ambos os compostos ainda atuam, de maneiras distintas, em composições feromonais de outros insetos. Enquanto o (+)-*endo*-brevicomina é responsável pelo aumento de atratividade por outros feromônios de agregação (estando entre eles o frontalin) para *Dendroctonus frontalis*, conhecido também como besouro do pinheiro do sul, o (-)-*endo*-brevicomina é um feromônio de antiagregação deste mesmo inseto.<sup>29</sup>

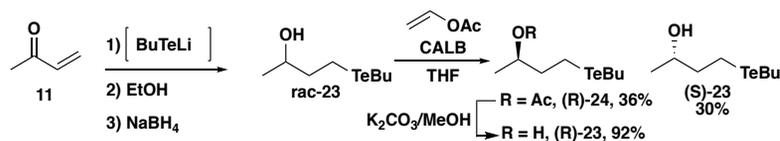


**Esquema 7.** Sínteses racêmica e enantiosseletiva do (+)- e (-)-*endo*-brevicomina.

A primeira parte da sequência sintética apresentada no Esquema 5 pode ser seguida de uma reação de redução do carbono carbonílico, dando origem a um hidroxi-telureto por reação com  $\text{NaBH}_4$ . Alternativamente, após a reação de hidrotelureção, ao meio reacional pode ser adicionado  $\text{NaBH}_4$  para que a redução seja executada em um procedimento *one-pot*, com desempenho e rendimento bastante similares aos dos procedimentos sequenciais. Para efeitos práticos, esta sequência foi adotada preferencialmente em escala preparativa da ordem de dezenas de gramas do hidroxi-telureto **24**, pois passamos a explorar a aplicação deste composto como precursor de espécies dianiônicas na síntese de compostos bioativos, de maior complexidade estrutural. Também com a intenção de conhecer a amplitude de aplicação dos compostos orgânicos de telúrio, em síntese orgânica, submetemos este (assim como outros) à resolução cinética enzimática a fim de obter os enantiômeros correspondentes em suas formas opticamente enriquecidas.

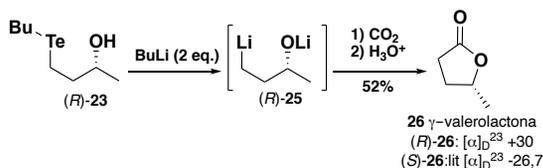
O hidroxitelureto **24** foi submetido à resolução cinética enzimática com CAL-B (*Candida antarctica* lipase, fração B) empregando THF como solvente sob atmosfera inerte. Nessas condições, obtivemos ambos os enantiômeros com excessos enantioméricos praticamente perfeitos (99% *e.e.*) e boa conversão.<sup>30</sup> Quando o hexano foi utilizado como solvente, observou-se certa degradação por oxidação do telureto correspondente. A utilização de THF suprimiu a níveis mínimos este processo,

e desta maneira foi possível preparar o composto **23** em escala preparativa (> 10 g). No Esquema 8 estão apresentadas as sequências de reações envolvendo a preparação de **23** (racêmico) e o processo de separação enantiomérico, que deu origem ao álcool (*S*)-**23** e ao acetato (*R*)-**24**.



**Esquema 8.** Preparação de **24** e sua resolução cinética enzimática empregando CAL-B.

Em sequência aos nossos estudos envolvendo a geração de reagentes organolítio, por reações de troca Te/Li, submetemos o composto **23** à reação com 2 eq. de *n*-BuLi em THF a  $-78^\circ\text{C}$ . A reação pode ser facilmente monitorada por CCD, pois a troca Te/Li dá origem a  $\text{Bu}_2\text{Te}$ , facilmente detectável por CCD e cromatografia gasosa. Com este substrato observamos que a reação de troca é praticamente instantânea e rigorosamente estequiométrica, com total conversão do substrato ao diânion (**25**), e isso pode ser comprovado por adição de diferentes eletrófilos ao meio reacional, levando a produtos isoláveis. Uma das aplicações desta reação foi na síntese da  $\gamma$ -valerolactona, por borbulhamento de  $\text{CO}_2$  ao meio reacional após a geração do diânion (**25**) (Esquema 9).<sup>31</sup> Esta lactona apresenta diversas aplicações, entre elas, efeito bio-antimutagênico na mutagênese química da *Escherichia coli*,<sup>32</sup> propriedades antifúngicas contra *Monilinia laxa* e *Rhizopus stolonifer*<sup>33</sup> e é também um inibidor potente da 7-hidroxilase cumarina de camundongos (CYP2A5).<sup>34</sup> Além disso, a  $\gamma$ -valerolactona está presente em buquês de fragrâncias de vinhos brancos da Campania.<sup>35</sup> A preparação desta lactona exemplifica a praticidade de geração de uma entidade dianiônica que cumpre múltiplas funções, simultânea ou subsequentemente. Esta estratégia foi explorada na preparação tanto da lactona racêmica quanto de seus enantiômeros com mesmo desempenho. Demonstramos a combinação de procedimentos e abrangência de reatividade do diânion (**25**) e sua transmetalção na preparação de outras classes de compostos.

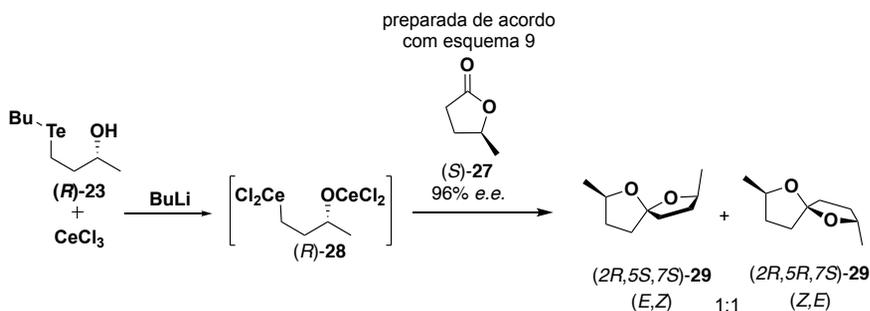


**Esquema 9.** Síntese da  $\gamma$ -valerolactona (**26**) a partir do hidroxitelureto **23**.

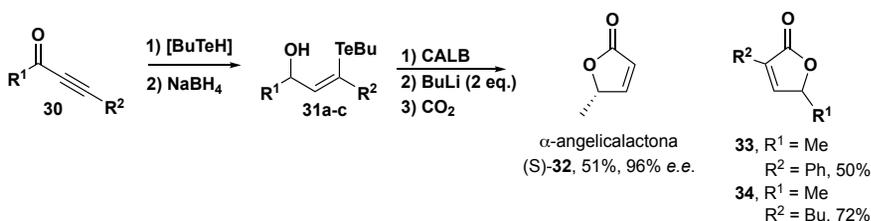
Assim como demonstramos que o ânion obtido da reação de troca Te/Li, a partir de **13**, pode ser convertido em um cuprato funcional (**17**, Esquemas 6 e 7), investigamos também a transmetalção do diânion **25** a diferentes outros organometálicos, com suas aplicações em reações com substratos recalcitrantes diante da reação com reagentes organolítio. Como apresentado no Esquema 10, demonstramos a robustez e versatilidade dos organoteluretos na combinação da reação de troca Te/Li e transmetalção, para que o ajuste de reatividade do par nucleófilo/eletrófilo pudesse ser atingido. A reação do diânion **25** (também na forma racêmica) com a  $\gamma$ -valerolactona não permite a obtenção de espirocetais como os apresentados no Esquema 10. Esta estratégia exige contra-íon catiônico (do nucleófilo) de alta oxofilicidade para que o produto de adição-1,2 à carboxila da lactona possa resultar na eliminação de um dos oxigênios, mesmo negativamente carregados. Isso pode ser realizado com reagentes organocério.<sup>31</sup> A fim de demonstrar a aplicação desta estratégia, preparamos a lactona (*S*)-**27** pela sequência apresentada no Esquema 9, empregando o hidroxitelureto (*S*)-**23**. O isômero (*R*)-**23** foi também submetido à reação de troca Te/Li, seguido de transmetalção com  $\text{CeCl}_3$  em THF, levando ao suposto diânion **28**. Também observamos que, em função da elevadíssima velocidade e seletividade da reação e troca Te/Li, a sequência correspondente à formação do diânion e transmetalção pode ser conduzida a partir de uma mistura entre o hidroxitelureto (*R*)-**23** e  $\text{CeCl}_3$  em THF. Observamos que, após adição de 2 eq. de *n*-BuLi à suspensão de  $\text{CeCl}_3$  em solução de (*R*)-**23** em THF, para que o reagente difuncional de cério fosse formado a partir de (*R*)-**23**, a temperatura do meio reacional precisou ser elevada gradualmente, de  $-78^\circ\text{C}$  a aprox.  $-40^\circ\text{C}$ , para que a etapa de transmetalção se processasse,

o que foi comprovado pelo desempenho da reação com a lactona correspondente, resultando nos espirocetais (**29**) apresentados no Esquema 10. Os espirocetais **29** estão entre os componentes da blenda aromática do rum jamaicano.<sup>36</sup> Espirocetais são compostos de ocorrência natural encontrados em diversas fontes, como bactérias, fungos, plantas e insetos (p. ex., feromônios<sup>34</sup>). Em função da particularidade estrutural, estratégias de preparação desta classe de compostos podem representar certo desafio sintético.<sup>37</sup>

A estratégia de geração de diânions reativos, por reação de troca Te/Li, foi amplamente explorada e aplicada na síntese de lactonas, incluindo as  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A reação de hidroteluração (Esquema 4, c) de alquinonas processa-se em excelente rendimento, de maneira regio e estereoespecífica.<sup>28</sup> Assim como no caso da cetona **12** (Esquema 5), as  $\beta$ -butilteluro-enonas geradas dessas reações podem ser isoladas e, posteriormente, submetidas a transformações diversas, incluindo redução do carbono carbonílico com  $\text{NaBH}_4$ . Alternativamente, a reação de redução pode ser conduzida após a hidroteluração, por adição de  $\text{NaBH}_4$  à mistura reacional, oriunda da reação de hidroteluração. Desta maneira, preparamos a  $\alpha$ -angelicalactona **32** (Esquema 11).<sup>22b</sup> Com esta abordagem foram gerados alguns álcoois butil-teluro-alílicos (**31a-c**) com os quais, em alguns casos, realizamos reações de resoluções cinéticas enzimáticas e também as reações de troca Te/Li e subsequente reação com dióxido de carbono, que levou às lactonas correspondentes. A  $\alpha$ -angelicalactona (**S-32**) foi preparada desta forma, em rendimento de 51% e 96% e.e. Empregando o telureto vinílico racêmico, também foram preparadas as lactonas **33** e **34**.



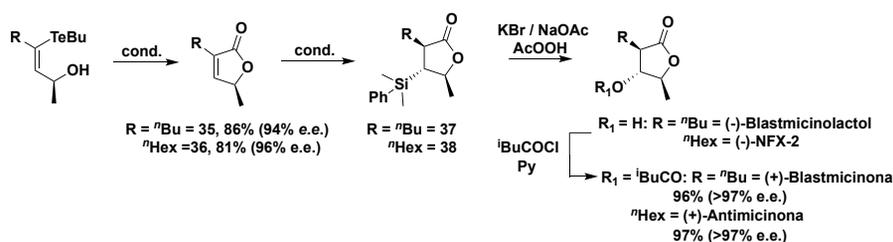
**Esquema 10.** Síntese de espirocetais por reações de troca Te/Li, seguida de transmetalização e reação com lactonas.



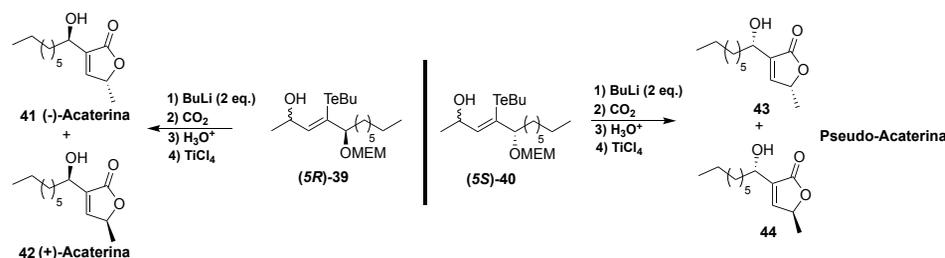
**Esquema 11.** Síntese de lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas empregando reações de troca Te/Li como estratégia-chave.

Empregando as abordagens de hidroteluração de alquinonas, redução da carbonila e resolução cinética enzimática, seguidas das reações e troca Te/Li e posterior reação do diânion gerado com dióxido de carbono, foram preparadas as lactonas **35** e **36**, que serviram de precursoras nas sínteses enantiosseletivas do (-)-Blastmicinolactol, (+)-Blastmicinona, (-)-NFX-2 e (+)-Antimicinona (Esquema 12).<sup>38</sup>

Estratégia similar foi empregada na síntese enantiosseletiva dos estereoisômeros da Acaterina e Pseudo-Acaterina.<sup>39</sup> Nossa estratégia se fundamentou na preparação dos álcoois propargílicos que foram submetidos a reações de hidroteluração, assim como mostrado no Esquema 11, que também pautou o racional sintético adotado para a preparação do álcool opticamente ativo, empregado como material de partida das lactonas apresentadas no Esquema 12. Os álcoois **39** e **40** foram obtidos em 84% e 85% de rendimento, respectivamente, por hidroteluração dos alquinóis precursores. As reações de (*5R*)-**39** e (*5S*)-**40** com <sup>n</sup>BuLi, seguido de CO<sub>2</sub> e então HCl, e posterior clivagem dos grupos protetores “MEM” com TiCl<sub>4</sub>, geraram as correspondentes misturas de lactonas diastereoisoméricas, **41/42** (-)-Acaterina e (+)-Acaterina) e **43/44** (Pseudo-Acaterina), respectivamente (Esquema 13).

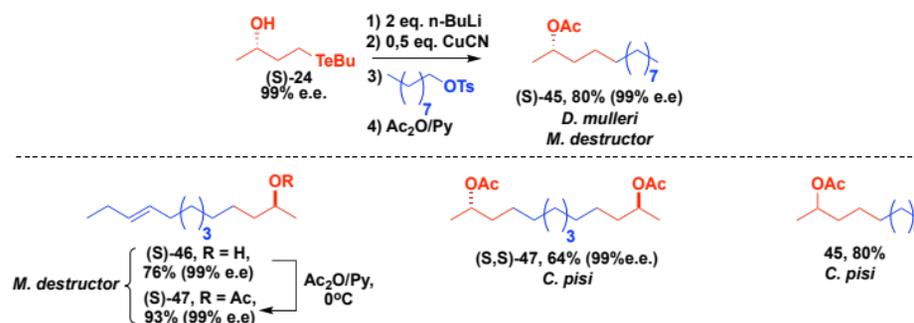


**Esquema 12.** Síntese do (-)-Blastmicinolactol, (+)-Blastmicinona, (-)-NFX-2 e (+)-Antimicinona empregando reações de troca Te/Li como estratégia-chave.



**Esquema 13.** Preparação dos estereoisômeros da Acaterina a partir dos hidroxiteluretos (5R)-39 e (5R)-40.

As sínteses enantiosseletivas de 4 componentes de blendas feromonais dos insetos-praga *Mayetiola destructor*, *Drosophila mulleri* e *Contarinia pisi* foram realizadas empregando-se a estratégia de reação de troca Te/Li e subsequente conversão do diânion no cuprato correspondente. Entre as várias vantagens que conseguimos vislumbrar com este tipo de procedimento, a seletividade da C-alkilação e a manutenção da configuração do centro estereogênico empregado na geração dos reagentes organometálicos são de alta relevância e atratividade na utilização de um composto de telúrio como reagente-chave em uma rota de síntese. O hidroxitelureto (S)-24 (99% e.e.), obtido por resolução cinética enzimática de 24 com CAL-B (Esquema 8), foi empregado na preparação do correspondente diânion (troca Te/Li) da forma que já foi discutida anteriormente. Convenientemente, o diânion de lítio foi submetido à reação com 0,5 eq. de CuCN, levando ao correspondente cianocuprato de ordem superior, que então foi submetido à reação com os tosilatos alquílicos apropriados. Posteriormente, os álcoois assim obtidos foram convertidos nos acetatos correspondentes por reação com anidrido acético/piridina. Os compostos 45, 46 e 47 foram preparados de acordo com este procedimento e os detalhamentos sintéticos estão sumarizados no Esquema 14. De forma geral, os componentes das blendas feromonais foram obtidos em reações *one-pot* de duas etapas e o excesso enantiomérico dos materiais de partida foram completamente mantidos nos produtos finais (99% e.e.), o que demonstra a robustez do procedimento empregado.



**Esquema 14.** Síntese dos componentes das blendas feromonais - sintetizados a partir dos organoteluretos 24.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A química do telúrio não teve o mesmo nível de desenvolvimento alcançado pela química dos calcogênicos congêneres, enxofre e selênio, e provavelmente a do próprio selênio ganhou impulso muito mais expressivo em função das descobertas de suas funções biológicas nos anos 1970. Apesar de os primeiros trabalhos envolvendo compostos orgânicos alquílicos de telúrio II terem sido bastante taxativos com relação às suas propriedades organoléticas e estabilidade, nossa experiência com esta classe de compostos não nos permite admitir isso como verdade absoluta e nos sentimos na obrigação de destacarmos fato sempre que possível. Comparativamente, os correspondentes alquílicos de baixo peso molecular de enxofre e mesmo de selênio, seguramente, são mais malcheirosos. Quanto à estabilidade, devemos sim admitir que cuidados maiores são exigidos para que se consiga preparar e utilizar reagentes de telúrio de algumas classes para aplicações práticas. Nossa experiência nos permite afirmar que, à medida que mais funcionalizações (álcoois, aminas, ésteres, amidas, grupos aromáticos) estão presentes na estrutura e o peso molecular é maior, a estabilidade deixa de ser um ponto de atenção. Assim mesmo, certos cuidados básicos e comuns da rotina de um químico sintético experiente – como evitar longos tempos de exposição a ambientes oxidantes e luz, especialmente em solução –, quando ainda não são conhecidas as propriedades do composto, são suficientes para que decomposições de extensão relevante sejam uma preocupação.

Os trabalhos desenvolvidos no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, desde Heinrich Rheinboldt e seus descendentes até as últimas gerações de estudantes dedicados à química do telúrio, permitem mostrar que este elemento ainda não ganhou abrangência de uso tão disseminado quanto o de outros, provavelmente por falta de programas mais contínuos de demonstração da sua versatilidade, como os que foram feitos, por exemplo, com organoestannanos, em que a demonstração de reações de acoplamento catalisadas por paládio mostram alto grau de versatilidade e bom comportamento, mesmo havendo preocupações quanto à elevada toxicidade dos derivados orgânicos de estanho.

Entre as reações de maior robustez e reprodutibilidade que podem ser realizadas com telúrio, sua introdução em resíduos orgânicos por reações com organolítio e posteriormente sua remoção, com concomitante geração de um novo organolítio por reação de troca Te/Li, estão entre as mais versáteis em nossa opinião. Neste capítulo, procuramos dar uma amostra de nossa contribuição com relação ao desenvolvimento da química de telúrio como mais um instrumento da caixa de ferramentas à disposição do químico orgânico sintético. Embora as estratégias de preparação de reagentes organometálicos baseadas na química de telúrio, à qual nos dedicamos nos últimos anos, seja ainda mais ampla, optamos por relatar aqui apenas os exemplos que foram empregados na síntese de compostos bioativos ou de algum interesse econômico. Da posição do químico sintético que reconhece o valor de metodologias para a execução de uma rota de síntese robusta e reprodutível, devemos comentar que os trabalhos apresentados aqui demonstram o potencial da química orgânica de telúrio e nos credenciam a recomendar aos químicos organossintéticos que passem a contar com esta ferramenta em seus planos sintéticos!

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP, CNPq e Capes pelo financiamento de projetos ao longo dos anos. Agradecem também ao Departamento de Química da UFSCar e ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo por todo o apoio e infraestrutura para o desenvolvimento dos projetos coordenados pelo prof. A. A. dos Santos. Beatriz dos Santos Cugnasca, Felipe Wodtke e João Luiz Petrarca de Albuquerque agradecem à FAPESP e CAPES por suas bolsas de pesquisa.

Como reconhecimento por toda a contribuição que os professores Nicola Petragani (*in memoriam*) e João Valdir Comasseto trouxeram para a comunidade química brasileira, através da química dos calcogênicos, em especial a do telúrio, um dos autores (AAS) gostaria de lhes dedicar este capítulo!

## REFERÊNCIAS

1. Wöhler, F.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.
2. Heinrich Rheinboldt (Karlsruhe, Alemanha, 11/08/1891 – São Paulo, 05/12/1955), professor da Universidade de Bonn, Alemanha, foi contratado em 1934 para se encarregar do setor de Ciências Químicas da recém-fundada Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras (FFCL) da USP, o qual dirigiu até o seu falecimento. (Fonte: <http://memoria.iq.usp.br/>)
3. (a) Clayden, J. In *Selectivity for Synthesis*; El Baldwin, J.; Williams, R. M., eds. Pergamon: Oxford, **2002**. (b) Wakefield, B. J.; *The Chemistry of Organolithium Compounds*, 2<sup>th</sup> ed. Pergamon: New York, **1990**. (c) Eisch, J. J. *Organometallics*, **2002**, 21, 5439. (d) Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*. Academic: London, **1990**.
4. (a) Petragnani, N. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1972**, 192, 10. (b) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 103, 91. (c) Fringuelli, F.; Marino, G.; Taticchi, A. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1977**, 21, 119. (d) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1977**, 130, 411. (e) Irgolic, K. J. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 203, 367. (f) Uemura, S. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1983**, 41, 804. (g) Engman, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 274. (h) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis*. **1986**, 1. (i) Sadekov, I. D.; Rybalkina, L. E.; Movshovich, D. Y.; Bulgarevich, S. B.; Kogan, V. A. *Usp. Khim.* **1991**, 60, 1229. (j) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 793. (k) Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1991**, 897. (l) Comasseto, J. V. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 183. (m) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis*. **1997**, 373.
5. (a) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gordon and Breach Science: New York, 1974. (b) Patai, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, Vol. 2; Wiley: New York, 1987. (c) Irgolic, K. J. In: *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry: Organotellurium Compounds*, Vol. E12b; Klamann, D., ed.; Thieme: Stuttgart, 1990. (d) Petragnani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic: London, 1994. (e) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Best Synthetic Methods: Tellurium in Organic Synthesis*, 2<sup>nd</sup> ed.; Academic: London, 2007. (f) Comasseto, J. V.; Clososki, G. C.; Cunha, R. L. O. R. In: *Comprehensive Organometallic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> ed., Vol. 9; Mingos, D. M. P.; Crabtree, R. H., eds. Elsevier: Amsterdam, 2007, 587.
6. Sousa, B. A.; Keppler, A. F.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Santos, A. A.; *Tetrahedron* **2012**, 68, 10406.
7. (a) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E.; *Aldrichimica Acta.* **2000**, 33, 66. (b) Vieira, M. L.; Zinn, F. K.; Comasseto, J. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 586. (c) Raminelli, C.; Silva, N. C.; Santos, A. A.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron.* **2005**, 61, 409.
8. Procedimentos robustos, bem definidos e variados de preparação de teluretos arílicos, envolvendo diferentes estratégias são conhecidos, mas, por coerência do contexto deste capítulo, não os abordaremos.
9. Ao contrário do que muitos imaginam e se divulgou em literaturas mais antigas, grande parte destes compostos, especialmente os que têm ao menos um grupo funcional, não apresentam odor desagradável.
10. Com “transmetalização” nos referimos a todas as reações em que uma nova espécie organometálica contendo cátion metálico diferente de lítio foi obtida a partir de um reagente organolítio.
11. Com isso nos referimos às formas de outros metais (elementares ou catiônicas) que são suscetíveis a reação com reagentes RLi em soluções orgânicas.
12. Princival, J. L.; Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2042.
13. Estas reações são bastante bem comportadas com haletos alquílicos e alguns arílicos. Alguns outros metais, em suas formas ativadas também são capazes de executar este tipo de reação.
14. Rieke, R. D. *Aldrichimica Acta.* **2000**, 33, 52.
15. Reagem também com outros organometálicos, tais como Grignard e até mesmo cupratos.
16. Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H.; Borst, J. P.; Reich, I. L. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1992**, 67, 83.
17. (a) Hiroyuki, T.; Kambe, N.; Ogawa, A.; Miyoshi, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1187. (b) Barros, S. M.; Comasseto, J. V.; Berriel, J. N. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7353. (c) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2261.
18. Neste capítulo abordaremos especialmente os organotelluretos de composição RTeR', nos quais o estado de oxidação do Te é II.
19. Os reagentes organolítio mais empregados para esta finalidade são os comerciais: <sup>n</sup>, <sup>s</sup>, <sup>t</sup>BuLi, MeLi e PhLi, sendo <sup>n</sup>BuLi o mais frequentemente empregado, por conta especialmente de sua disponibilidade e boa reatividades nas reações subsequentes de interesse envolvendo os teluretos para as reações de troca Te/Li. Os derivados de estrutura <sup>n</sup>BuTeR também têm muito boa estabilidade, corroborando a utilização de <sup>n</sup>BuLi nestas transformações.
20. Reações de hidroteluração também podem ser realizadas por reação do ditelureto correspondente com NaBH<sub>4</sub>, em etanol, seguido de refluxo com o alquino. Como já dissemos, neste caso,

- o telureto vinílico de configuração Z é obtido exclusivamente.
21. Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O.; Sayiuri, M.; Prado, F.; Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics*. **2006**, *25*, 5059.
  22. (a) Santos, A. A.; Castelani, P.; Bassora, B. K.; Fogo Junior, J. C.; Costa, C. E.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9173 (b) Bassora, B. K.; Costa, C. E.; Gariani, R. A.; Comasseto, J. V.; Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1485.
  23. Ao contrário de outras reações congêneres, a hidroteluração é estereoespecífica (e regiosseletiva).
  24. Homo-enolatos são importantes *synthons* pois se trata de entidades cujo posicionamento da carga negativa (carbono aniônico) corresponde àquelas em que há inversão de polaridade, o que chamamos de estratégia *umpolung*.
  25. Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 511.
  26. Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8933.
  27. Santos, A. A.; Ferrarini, R. S.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 811.
  28. Mori, K.; Sew, Y. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3429.
  29. Vité, J. P.; Billings, R. F.; Ware, C. W.; Mori, K. *Naturwissenschaften* **1985**, *72*, 99.
  30. Santos, A. A.; Costa, C. E.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2252.
  31. Santos, A. A.; Princival, J. L.; Comasseto, J. V.; Barros, S. M.; Brainer Neto, J. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5167.
  32. Kuroda, M.; Yoshida, D.; Mizusaki, S. *Agric. Biol. Chem.* **1986**, *50*, 243.
  33. Caccioni, R. L.; Tonini, G.; Guizzardi, M. Z. *Pflanzenkr. Pflanzenschutz* **1995**, *102*, 518.
  34. Juvonen, R. O.; Gynther, J.; Pasanen, M.; Alhava, E.; Poso, A. *Xenobiotica* **2000**, *30*, 81.
  35. Genovese, A.; Gambuti, A.; Piombino, P.; Moio, L. *Food Chem.* **2007**, *103*, 1228.
  36. ter Heide, R.; Schaap, H.; Wobben, H. J.; De Valois, P. J.; Timmer, R. Flavor Constituents in Rum; *Qual. Foods Beverages: Chem. Technol.* (Proc. 2nd Symp. Int. Flavor Conf.); Academic Press: New York, **1981**, *1*, 183.
  37. Perron, F.; Albizati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
  38. Ferrarini, R. S.; Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6843.
  39. Ferrarini, R. S.; Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 8431.

## CATÁLISE POR PALÁDIO, ESTANHO E LIPASES COMO FERRAMENTA DO DESENHO SINTÉTICO E DA SELETIVIDADE QUÍMICA: DE AMINAS MULTIFUNCIONAIS A POLIÓIS QUIRAIS NÃO RACÊMICOS

Alessandro B. C. Simas e Bárbara S. M. de Jesus<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** catálise; seletividade; síntese quimioenzimática

### INTRODUÇÃO

Desde sua origem durante a primeira metade do século XIX, a Síntese Orgânica é parte integrante do desenvolvimento da civilização humana. Pode-se dizer que esta ciência evoluiu juntamente com os conceitos sobre molécula por meio dos avanços da Química Estrutural, para os quais também contribuiu decisivamente.<sup>1</sup> Quando foram disponibilizadas as poderosas técnicas analíticas de RMN e espectrometria de massas, nos anos 1960 e 1970, que aceleraram sobremaneira a evolução da Síntese Química, o poder desta ciência já era testemunhado com as variadas metodologias então disponíveis e o catálogo de moléculas acessíveis por meios artificiais, especialmente produtos naturais complexos. Com esses desenvolvimentos, a evolução das metodologias sintéticas se deu a um passo inimaginável anteriormente, com a invenção de novas reações que possibilitaram graus cada vez mais elevados de seletividade química (químio-, régio- e estereosseletividade).<sup>2</sup> Em paralelo, as ferramentas conceituais de desenho (*design*) e planejamento sintéticos se consolidaram e passaram a fazer parte do arcabouço intelectual dos químicos orgânicos sintéticos. Tais conceitos permeavam muitas das rotas sintéticas mais complexas e sofisticadas surgidas ao longo do tempo, mas foram organizados e decodificados por Corey a partir do final dos anos 1960.<sup>3</sup> Do alvorecer, marcado pela síntese acidental da ureia (Wöhler, 1828),<sup>4</sup> ao estágio moderno da área, o grau de racionalidade do planejamento e precisão das transformações químicas só cresceu. A síntese da quinina pelo grupo de Stork é um exemplo do impacto do desenho sintético e de outra característica da área: a revisitação de problemas antigos, oportunidade para soluções criativas.<sup>5</sup> Na última década, observamos um interesse renovado nesta parte conceitual do desenho sintético, agora encarado como elemento essencial da revolução almejada da praticidade da síntese de substâncias complexas.

São marcos do amadurecimento da área, p. ex., as sínteses do antitumoral taxol por Holton<sup>6</sup> e Nicolaou,<sup>7</sup> ainda no início dos anos 1990, as reações catalíticas desenvolvidas pelos grupos de Sharpless, Knowles, Noyori, Heck, Suzuki, Negishi, Chauvin, Grubbs e Schrock, Arnold e outras.<sup>8</sup> Tais avanços se alinham com os princípios do que ficou conhecido como Química Verde e demonstram cabalmente a centralidade da química sintética para a sustentabilidade das indústrias do século XXI, uma demanda da humanidade.<sup>9</sup>

Neste capítulo, discutimos parte da pesquisa desenvolvida ao longo dos anos em nosso laboratório, com foco em questões de seletividade e desenvolvimento metodológico por via de catálise.

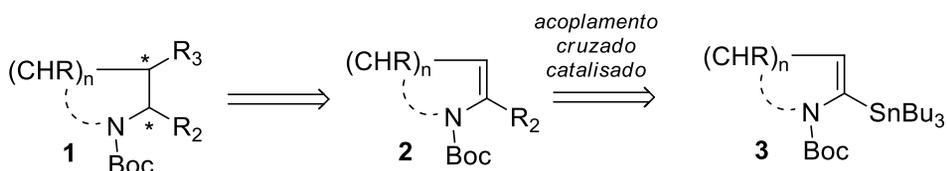
### ACOPLAMENTOS CRUZADOS EM CARBONOS $\alpha$ -AMINADOS COMO FERRAMENTAS NA SÍNTESE DE AMINAS POLIFUNCIONAIS

O estabelecimento de estereocentros aminados constitui uma operação fundamental em sínteses complexas e, por isso, permanece como um objeto de pesquisa em contínua evolução. Hoje a atenção se volta, por exemplo, para as metodologias catalíticas seletivas de aminação de ligações C-H, além de outras formas inovadoras de introdução seletiva do grupo amino.<sup>10</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais Walter Mors (IPPN), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório Roderick A. Barnes, Centro de Ciências da Saúde

Nosso trabalho nessa área iniciou-se com a investigação do emprego de enecarbamatos cíclicos estanilados **3** como precursores de amins cíclicas **1** via enecarbamatos substituídos **2** (**Esquema 1**). Estes derivados poderiam ser submetidos a adições diastereo ou enantiosseletivas com a geração de até dois novos estereocentros. Por conveniência, empregamos o derivado de seis membros **4**, que foi estanilado após litição dirigida. O acoplamento cruzado (Stille)<sup>11</sup> catalisado por Pd<sup>0</sup> da estanana **3x** com aril iodetos ou triflatos sob as condições de Farina<sup>12</sup> (AsPh<sub>3</sub> como ligante em vez de fosfinas) resultaram nos produtos desejados **2**, em rendimentos moderados a bons (**Esquema 2**).<sup>13,14</sup> Apesar de não havermos atingido a eficiência sintética esperada, este estudo, um dos primeiros no país sobre acoplamentos catalisados por Pd,<sup>15</sup> foi relevante pela determinação dos limites do protocolo de Farina, que acelera a etapa lenta de transmetalção dos acoplamentos de Stille.<sup>16</sup> Observamos que reações mais rápidas (80°C) levavam a maiores rendimentos, possivelmente por tornarem o acoplamento desejado mais competitivo em relação à depleção da estanana **4** no meio.

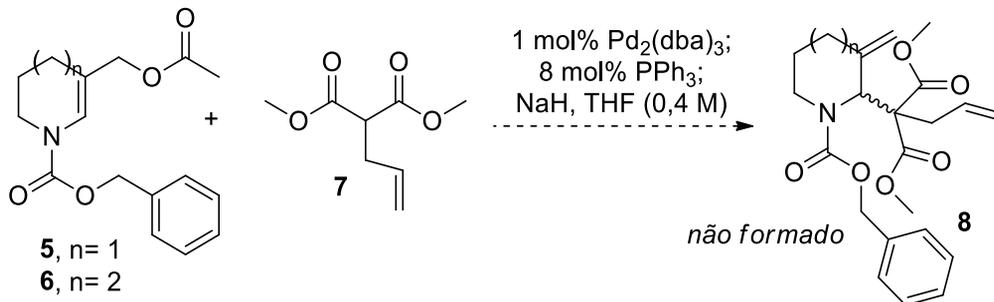
Ao longo desses esforços iniciais, também investigamos o uso do acoplamento de Tsuji-Trost de derivados alílicos **5** e **6** para a funcionalização em C-2 de enecarbamatos de 5 ou 6 membros, que poderia potencialmente servir à síntese enantiosseletiva de pirrolidinas e piperidinas multifuncionalizadas e seus derivados bicíclicos (indolizidinas etc.) (**Esquema 3**). Infelizmente, os ensaios preliminares (inclusive com o uso de bifosfinas) não resultaram em conversão.<sup>14</sup>



**Esquema 1.** Análise retrossintética para amins cíclicas quirais **1**.



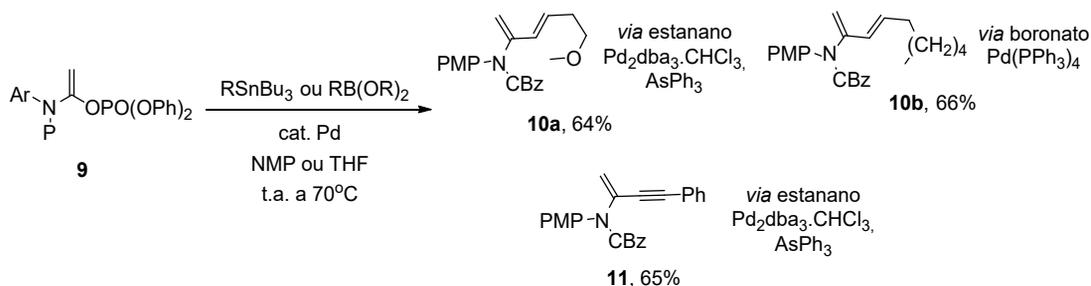
**Esquema 2.** Preparação da estanana **3x** e acoplamento cruzado com iodetos e triflatos acrílicos.



**Esquema 3.** Ensaio de acoplamentos de Tsuji-Trost dos enecarbamatos **5** e **6** com malonato **7**.

Outra possibilidade sintética que exploramos foram os acoplamentos cruzados de ceteno amina fosfatos cíclicos **9** (enolfosfatos  $\alpha$ -aminados) derivados das acetamidas correspondentes, trabalho esse desenvolvido em paralelo com os grupos de Coudert e Fuwa-Sasaki.<sup>17,18</sup> Apenas a reatividade dos compostos cíclicos correspondentes era conhecida até então.<sup>19</sup> Descobrimos, por meio do uso de

ensaios com diferentes derivados, que a estabilidade dos fosfatos **9** dependia fortemente dos substituintes no átomo de nitrogênio, sendo a presença de substituinte arila [o grupo PMP (4-OMe-Ph), por também servir como grupo de proteção, foi escolhido] um requisito para sua viabilidade (**Esquema 4**).<sup>20</sup> Bons rendimentos dos produtos de acoplamento, entre eles dienos **10** e eneinos como **11**, que podem servir de precursores de pirrolidinas e piperidinas multifuncionais e seus derivados, foram obtidos. Nosso grupo, em colaboração, também investigou a viabilidade do emprego de catalisadores recicláveis nestas transformações, inclusive nanopartículas estabilizadas em H<sub>2</sub>O.<sup>21</sup>



**Esquema 4.** Acoplamentos cruzados de ceteno aminal fosfatos acíclicos.

Finalmente, antevemos que a combinação dos acoplamentos cruzados dos ceteno aminal fosfatos **9** com ativação C-H (no substituinte N-arila) dos produtos **10** e **11** pode servir à preparação de derivados indólicos complexos.

Enquanto obtínhamos esses resultados, iniciávamos a diversificação da linha de química dos inositóis com o desenvolvimento de sínteses quimioenzimáticas por conjugação de métodos catalíticos (*vide infra*).

## A QUÍMICA DOS ACETAIS DE ESTANILENO

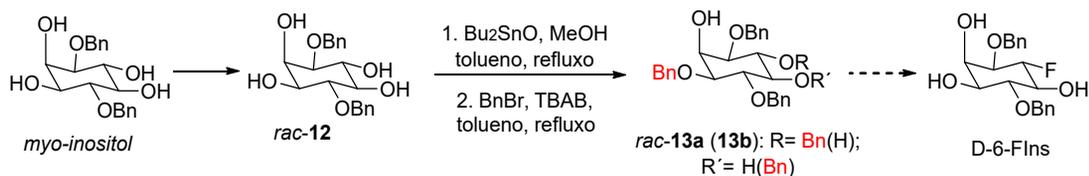
Os fosfatos de inositol, substâncias presentes em todos os eucariontes, desempenham importantes papéis na sinalização celular, sendo, desta forma, objeto de investigação continuada em Biologia Celular.<sup>22</sup> Dos 9 (nove) inositóis (cicloexanoexóis ou ciclitolis) diastereoisoméricos conhecidos, sendo 5 (cinco) de origem natural, o mioinositol (**Esquema 5**) é o mais relevante devido à prevalência de seus diferentes derivados fosfatados em processos celulares.<sup>23</sup>

Não obstante o menu diversificado de metodologias para a síntese seletiva de derivados de mioinositol e análogos desenvolvidas desde os anos 1980, ainda são comuns sínteses longas e pouco eficientes. Isso é especialmente verdadeiro no caso das sínteses enantiosseletivas dessas substâncias que, em grande parte, têm apelado historicamente para a derivatização de racematos com auxiliares de quiralidade (*vide infra*). A relevância biológica dos inositóis e o potencial de inovação sintética que oferecem, porém, renovam o interesse nesta área.<sup>24</sup>

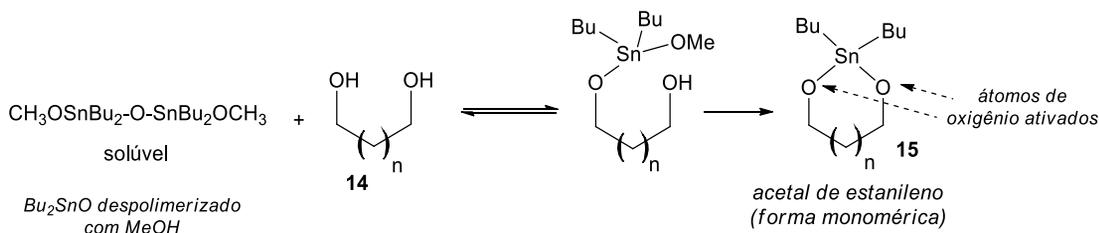
Um grupo parceiro da UFRJ havia identificado derivados fluoretados do mioinositol como inibidores do crescimento de *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, especialmente, 6-desoxi-6-flúor-mio-inositol, D-6FIns (**Esquema 5**).<sup>25</sup> Na reprodução da síntese enantioespecífica desta substância, notamos problemas de reprodutibilidade da preparação do tetra-éter **13b** a partir do di-éter **12** via o bis-acetal de estanileno gerado com Bu<sub>2</sub>SnO.<sup>26</sup> Uma leitura crítica da literatura sobre a utilização dos acetais de estanileno (*vide infra*) evidenciou uma variabilidade injustificada tanto dos protocolos de geração destes reagentes a partir de dióis, quanto dos protocolos de reação destes compostos com haletos de alquila sob as condições de Veyrières-David (uso de haletos de tetrabutylamônio como aditivos em solventes apolares).<sup>27</sup>

Os acetais de estanileno **15** são formados a partir de 1,2- e 1,3-dióis **14** normalmente com Bu<sub>2</sub>SnO, reagente polimérico e insolúvel (**Esquema 6**).<sup>28</sup> Tais reagentes de estanho ativam dióis e reagem com eletrófilos (como os de interesse aqui, haletos de alquila: BnBr etc.), para produzir mono-O-alkil-dióis, sob condições neutras e com potencial de alta regioseletividade (*vide exemplos a seguir*). Como o derivado estanileno é substancialmente mais reativo do que o halo-estanil-éter produzido após

reação com eletrófilos (p. ex., alquilantes), apenas mono-*O*-substituídos são normalmente produzidos, garantindo também elevada quimiosseletividade.

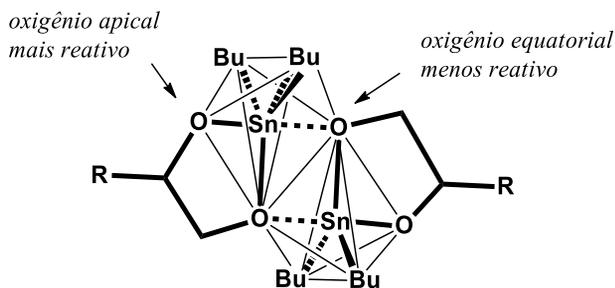


**Esquema 5.** Síntese do mioinositol fluoretado D-6-FIns via dupla *O*-benzilação seletiva mediada por estanilenos.



**Esquema 6.** Formação de estanilenos a partir de dióis e  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  despolimerizado in situ.

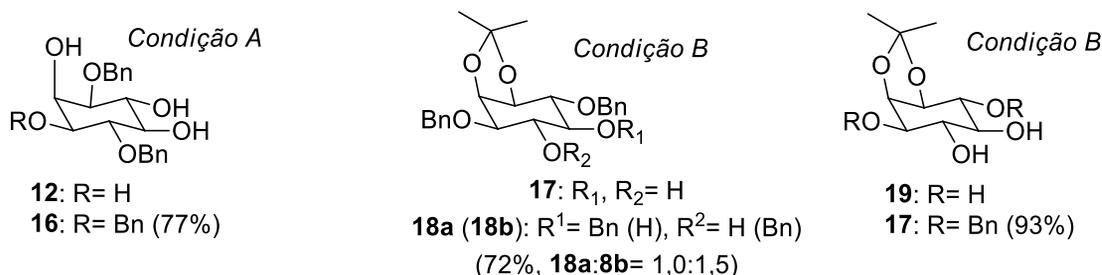
Em solução, os estanilenos apresentam-se frequentemente como dímeros, nos quais cada átomo de estanho pentacoordenado octaédrico liga-se a um átomo de oxigênio dicoordenado (mais reativo) e a um outro tricoordenado. Estanilenos provenientes de dióis não simétricos podem se combinar nestes dímeros de três maneiras diferentes quanto à coordenação dos oxigênios e à substituição dos carbonos oxigenados do diol. Há evidências de que estes dímeros se encontram em equilíbrio e que sua composição condiciona a regioseletividade das reações com eletrófilos mais reativos (p. ex.,  $\text{RCOCl}$ ,  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Br}_2$ ). A cooperatividade dos átomos de estanho no dímero explicaria o aumento de nucleofilicidade dos átomos de oxigênio do diol. É, todavia, possível que, nas reações de *O*-alquilação sob o protocolo de Veyrières-David (*vide supra*), o monômero seja a espécie prevalente, sobre o que há carência de estudos.



**Figura 1.** Um dos dímeros de estanileno derivados de dióis possíveis.

Nosso grupo definiu protocolos mínimos para a produção de acetais de estanileno e a reação deles com  $\text{BnBr}$ .<sup>29</sup> A produção de mono e bis-acetais de dibutilestanileno com  $\text{Bu}_2\text{SnO}$  não necessita de remoção contínua de  $\text{H}_2\text{O}$  (pela aparelhagem de Dean Stark) (**Esquema 6, Figura 2**). O aquecimento em uma mistura tolueno/MeOH, seguido de evaporação cuidadosa dos voláteis, inclusive  $\text{H}_2\text{O}$  residual, basta, resgatando o protocolo seminal de Moffat, que empregava apenas refluxo com MeOH.<sup>30</sup> Determinamos que isso funciona também para transdióis em anéis mais rígidos (p. ex., mioinositóis). Além disso, constatamos que, na etapa de mono-*O*-benzilação em tolueno, sob aquecimento, excessos de alquilante ou TBAB não são necessários, mesmo nas reações de substratos menos reativos, como, por Exemplo, o acetonídeo 17 (**Figura 2**). Sob esta condição otimizada (condição A), o diol *cis* do tetrol 12 teve o grupo hidroxila equatorial seletivamente *O*-benzilado, o que resultou no tri-éter 16 em bom

rendimento e em uma reação rápida (4 h), na qual o produto dialquilado não foi formado. Prosseguindo, o substrato menos reativo **17** também reagiu satisfatoriamente com o uso de quantidades um pouco maiores de BnBr e TBAB (condição B) para produzir a mistura dos regioisômeros **18a,b** (separáveis), resultado que ilustra os limites da metodologia. A formação destes produtos livres de produto de di-*O*-alquilação, de forma prática e econômica, no entanto, atesta sua utilidade. Este protocolo também pode ser estendido a reações via bis-estanileno, como mostra a conversão regioseletiva do tetrol **19** no dibenzil-éter **17** em excelente rendimento. Não são totalmente compreendidas as bases estruturais dos padrões de seletividade conhecidos para essas reações, já que efeitos espaciais não explicam os diferentes casos, como, por Exemplo, quanto à preferência de *O*-alquilação no grupo hidroxila próximo a um grupo axial em vez de outro equatorial ou mesmo na regiodireção surpreendente da formação do diéter **17** a partir do tetrol **19**. Supomos que efeitos estereoeletrônicos estejam envolvidos.

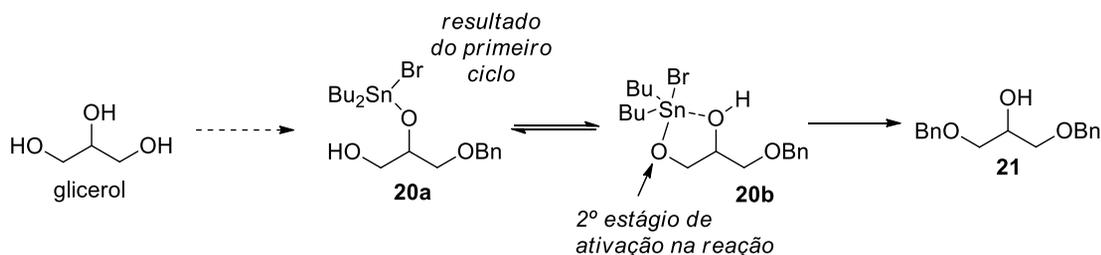


**Figura 2.** *O*-benzilações seletivas por meio do protocolo econômico otimizado de uso dos estanilenos. Reagentes e condições (etapa de alquilação): Condição A: BnBr (2,0 eq mol); TBAB (0,2 eq mol), tolueno, 130° C; Condição B: Idem, exceto TBAB (0,6 eq mol); BnBr (3,5 eq mol para a reação de **17**, 3,0 eq mol para **19**).

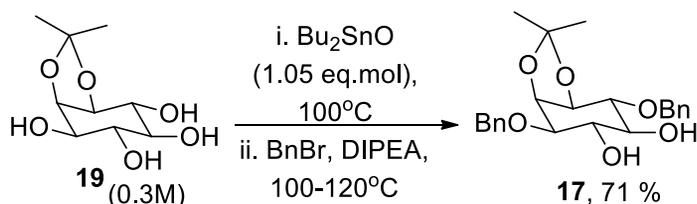
Durante essa investigação inicial, fizemos uma observação fortuita na reação do monoacetal de estanileno do glicerol sob as condições otimizadas: a formação do 1,3-di-*O*-benzilglicerol (70-80%). Padrão semelhante de diativação (via monoestanileno) foi observado na reatividade do derivado monoestanileno do tetrol **19**, cuja reação levou ao diéter **17** (56%) regioseletivamente. Estas transformações mostraram a reatividade de halo-estanil-éteres **20** (em equilíbrio) gerados *in situ*, e sua regioseletividade na ativação de 1,2-dióis. Além disso, tais resultados indicavam a viabilidade de catálise, mas que ajustes se faziam necessários, dado o rendimento de **19**.

A etapa seguinte desta investigação veio esclarecer que o sucesso do protocolo otimizado de *O*-alquilações seletivas de dióis via acetais de estanileno era também resultado do emprego de meio reacional concentrado (~ 0,3 M), o que também viabilizou a identificação da reatividade e seletividade de bromo-estanil-éteres (**Esquema 7**).

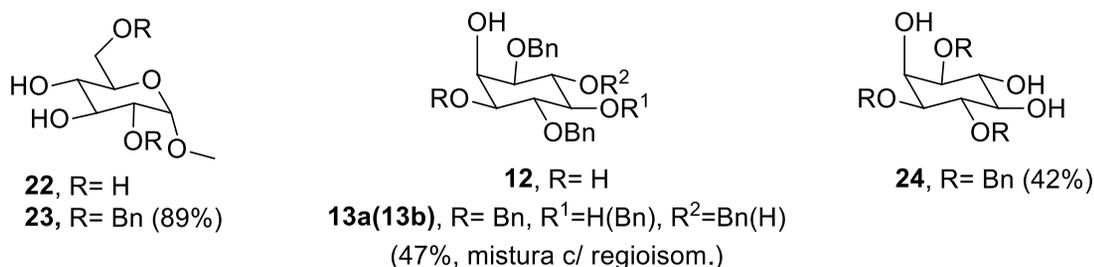
Enquanto buscávamos generalizar as ativações múltiplas de dióis via monoestanilenos, nos deparamos com resultados do grupo de Grindley, que identificou o efeito positivo de DIPEA em reações de substratos mais simples, onde a regioseletividade não era uma questão (p. ex., pentaeritritol).<sup>31</sup> O papel desta base está certamente relacionado à regeneração de acetal de estanileno formado no meio a partir do intermediário bromo-estanil-éter produzido no primeiro ciclo de reação, composto este que já havíamos demonstrado ser consideravelmente menos reativo do que os acetais de estanileno que os gerou. Em outras palavras, a base exerce efeito de aceleração nessas reações. A adição de DIPEA ao protocolo otimizado desenvolvido anteriormente levou a excelentes resultados de *O*-benzilações múltiplas iterativas e diretas.<sup>32</sup> Com apenas 1,05-1,10 eq mol de Bu<sub>2</sub>SnO, executamos di e tri-*O*-alquilações seletivas de polióis com esqueletos diversificados. Reação do acetoneído **19** (**Esquema 8**) e do D-glucosídeo **22** (**Figura 3**), sob estas condições, produziu seletivamente os diéteres **17** e **23**, respectivamente, em uma única etapa. A di-*O*-benzilação direta do tetrol **12** mediada por estanileno resultou no tetra-éter **13a**, precursor do D-6-Fins (*vide supra*). Além disso, a tri-*O*-benzilação direta do mioinositol para formar o derivado seletivamente protegido **24** pode ser executada em rendimento aceitável. Constatamos também que o uso de misturas concentradas (~ 0,3M, diferentemente do previsto pelo trabalho de Grindley et al.) é fator essencial ao sucesso dessas reações), o que não costuma ser problema, já que acetais de estanileno são neutros. De fato, quando realizamos a di-*O*-benzilação seletiva do acetoneído do mioinositol **19** com 1,05 eq mol a 0,1M, o diéter **17** foi obtido em apenas 53%.



**Esquema 7.** Modo de ativação de dióis via bromoestân timer anteriormente desconhecido.

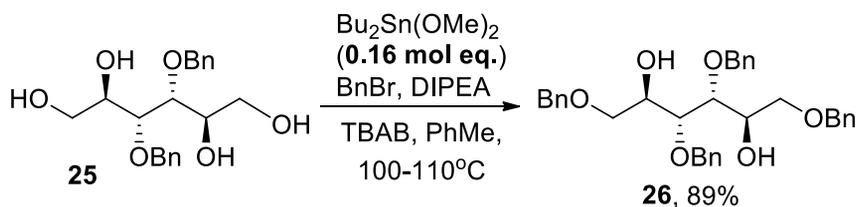


**Esquema 8.** Di-O-benzilação direta e seletiva do acetôn timer **19** mediada por monoestân timer.



**Figura 3.** Outros resultados de poli-O-benzilação direta mediada por estânilen timer.

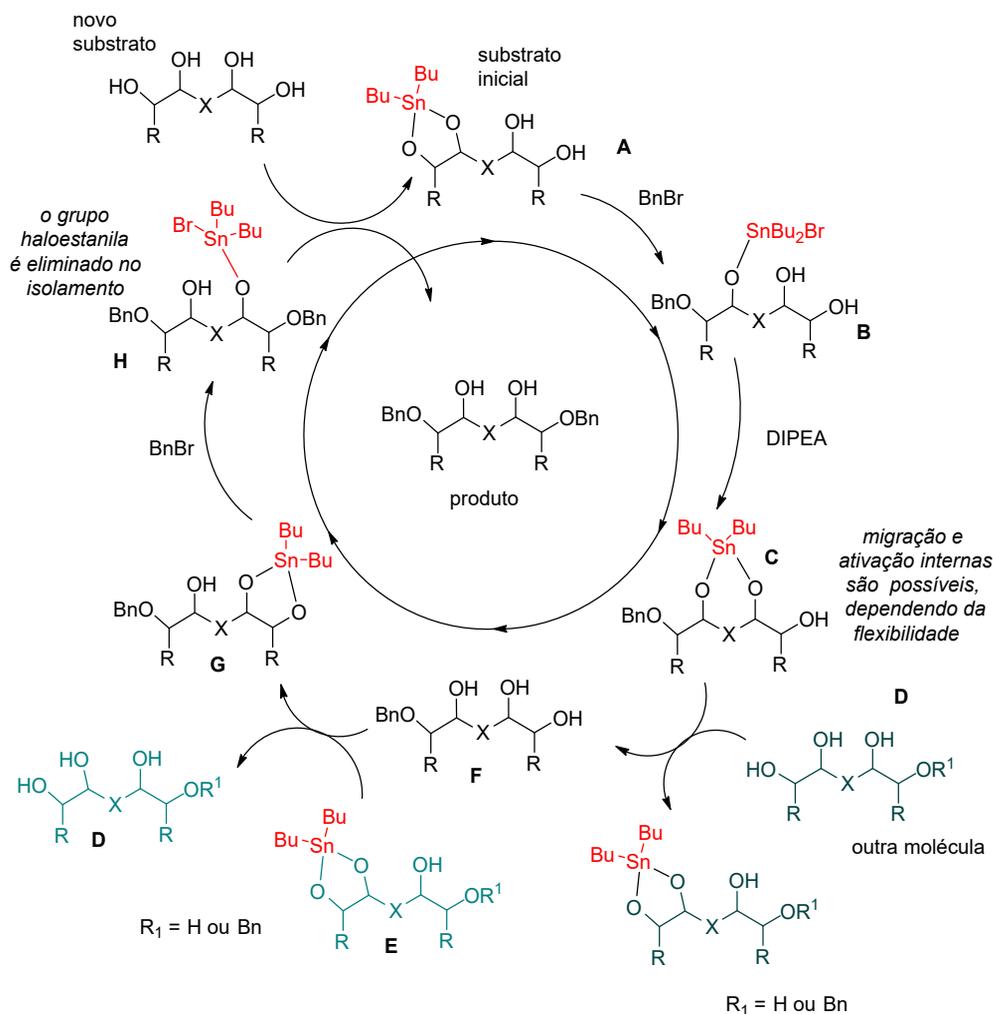
Os resultados obtidos nessas O-benzilações múltiplas iterativas sugeriam a viabilidade da catálise com quantidades subestequiométricas de  $\text{Bu}_2\text{SnO}$ . Reações seletivas de 1,2 e 1,3-dióis sob catálise de estanho eram conhecidas, mas restritas àquelas envolvendo eletrófilos mais reativos (p. ex., tosilacões).<sup>33</sup> Isso foi demonstrado na reação de di-O-benzilação seletiva do derivado de D-manitol **25** com apenas 15 mol% do reagente de estanho, que resultou no derivado tetra-O-benzilado **26** (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Di-O-benzilação do derivado de D-manitol **25** via catálise por estân timer.

Enquanto investigávamos condições que viabilizassem o aumento do escopo das O-alkilações catalisadas por estânilen timer,<sup>34</sup> inclusive mono-O-alkilações, os resultados de dois estudos na mesma linha, baseados em todo estudo seminal, foram publicados na literatura.<sup>35</sup> A grande diferença em relação ao nosso trabalho prévio foi o uso de meio sem solvente. Dados preliminares mais recentes do nosso laboratório, porém, sugerem que há casos em que o procedimento catalítico sem solvente não substitui os nossos protocolos anteriores.

A dinâmica das *O*-alquilações múltiplas diretas e seletivas deve envolver migrações internas, que podem redundar em *O*-alquilações adicionais internamente ou, no caso da possibilidade de ativação de porções diólicas mais reativas no conjunto de moléculas do meio, transferência intermolecular do átomo de estanho (**Esquema 10**). A dependência do uso de altas concentrações do meio para maiores velocidades de reação muito provavelmente não deve estar relacionada com esta dinâmica, mas com a aceleração da etapa de *O*-alquilação dos intermediários estanileno. Esta suposição é corroborada por dados da literatura sobre a dinâmica de reações de *O*-acilação, que se dão à temperatura ambiente.<sup>36</sup>



**Esquema 10.** Dinâmica dos estanileno durante *O*-benzilações catalíticas.<sup>37</sup>

## CONVERGÊNCIA DE METODOLOGIAS: A SÍNTESE QUIMIOENZIMÁTICA DE MIOINOSÍTÓIS

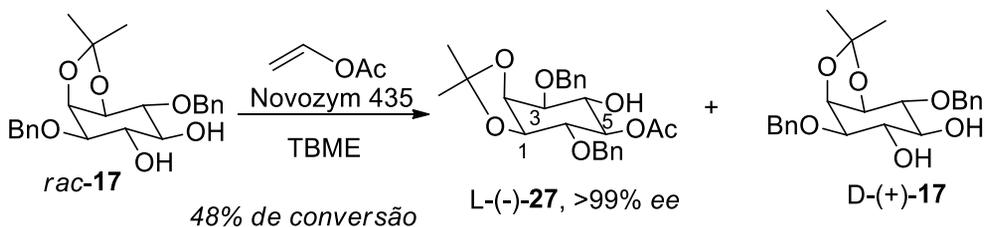
O desenvolvimento das *O*-benzilações múltiplas diretas e iterativas mediadas por acetais de estanileno tornou a síntese de derivados seletivamente protegidos do mioinositol mais práticas e eficientes. Com isso, em parceria com o grupo da professora Denise Freire (IQ-UFRJ) et al., passamos a investigar o emprego de lipases imobilizadas na síntese enantioespecífica ou enantiosseletiva destas substâncias.

Lipases são catalisadores privilegiados no menu de reagentes do químico sintético para síntese enantio- e quimiosseletiva. Essa proeminência resulta em parte na constatação da sua viabilidade catalítica em solventes orgânicos, especialmente os apolares, e a fatores tais como: as altas seletividades químicas que provêm, ao mesmo tempo que apresentam baixas especificidades (quanto à diversidade

estrutural dos substratos); a não necessidade de cofatores; o sucesso na seleção de lipases customizadas por engenharia genética; a diversidade de lipases comerciais, especialmente as imobilizadas, que possibilitam a reciclagem desses biocatalisadores.<sup>38</sup>

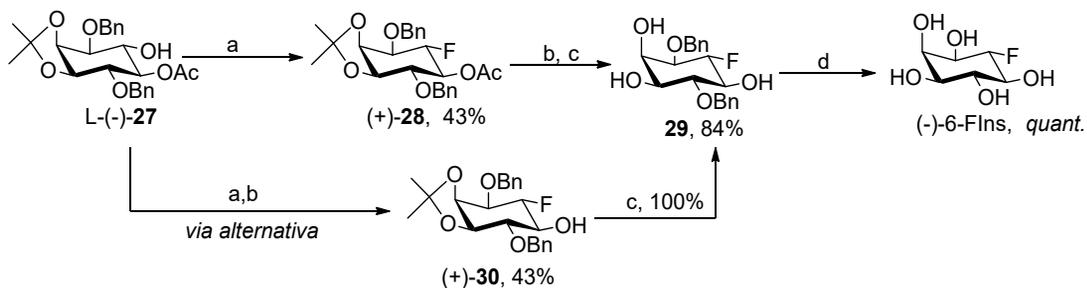
Apesar das reconhecidas vantagens, o uso de lipases e outras hidrolases na síntese de derivados bioativos do mioinositol não racêmicos era muito limitado – especialmente quando derivados de mioinositóis parcialmente protegidos são usados como substratos (apenas cinco substratos diversos) – quando passamos a nos dedicar a esse problema.<sup>39,40</sup> A maioria das sínteses de mioinositóis não racêmicos faz uso de derivatizações com auxiliares de quiralidade. Ensaíamos contra lipases comerciais ou próprias, ao longo de alguns anos, uma série de diferentes derivados seletivamente protegidos do mioinositol, sendo a maioria deles produzidos pela tecnologia dos estanilenos.

Após ensaios com diversas lipases para a resolução cinética do diol **17**, identificamos a lipase Novozym 435 (lipase A de *Candida antarctica*, CaLB) como o único biocatalisador hábil nesta transformação.<sup>41</sup> Após seleção de cossolvente e agente acilante, obtivemos o acetato L(-)-**27** com altas enantioselectividade e conversão, além do enantiômero D-(+)-**17** remanescente (**Esquema 11**). Além disso, apenas um regioisômero foi observado nessa transformação, ou seja, aquele resultante da acilação em OH-5 do enantiômero L.



**Esquema 11.** Resolução cinética do diol *rac*-**17** por CaLB.

Com o desenvolvimento de uma metodologia prática para a preparação do importante derivado L-**27**, investigamos a síntese quimioenzimática de 6-Flns (vide *supra*) não racêmico, um inibidor do crescimento de *T. cruzi*. Desoxifluoretação com retenção de configuração do enantiômero L-**27** com DAST resultou no fluoreto (+)-**28** (**Esquema 12**). Após as devidas reações de desproteção, o alvo (-)-6-Flns foi obtido. Esta é a rota sintética mais eficiente dentre as disponíveis na literatura para essa classe de derivados do mioinositol.<sup>42</sup>



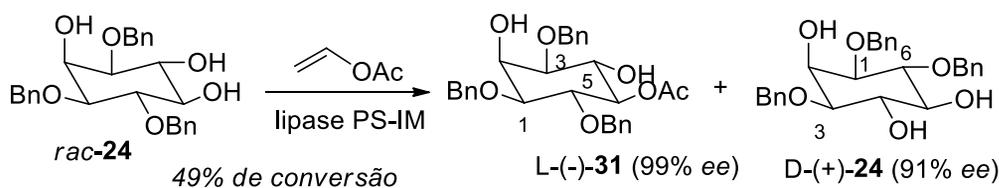
**Esquema 12.** Síntese quimioenzimática do mioinositol bioativo 6-Flns não racêmico. Reagentes e condições: (a) DAST, PhMe, t.a., 1 h; (b) NaOH 10%, MeOH, t.a., 30 min, então Amberlite IR-120; (c) EtOH, H<sub>2</sub>O (3 eq.), PTSA, 90° C, 3 h, então Et<sub>3</sub>N; (d) H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOEt/AcOH, 48 h.

Um segundo derivado do mioinositol impedido espacialmente pode também ser resolvido cineticamente, após *screening* de lipases e condições. O triéter racêmico *rac*-**24** reagiu com acetato de vinila, sob catálise da lipase PS-IM com alta conversão para produzir o acetato L-**31**, além do enantiômero D remanescente (**Esquema 13**).<sup>43</sup> No caso deste substrato, a lipase CaLB (Novozym 435) também resolveu o substrato *rac*-**24** com alta eficiência (47% de conversão em TBME; 99% ee para L-**31**).

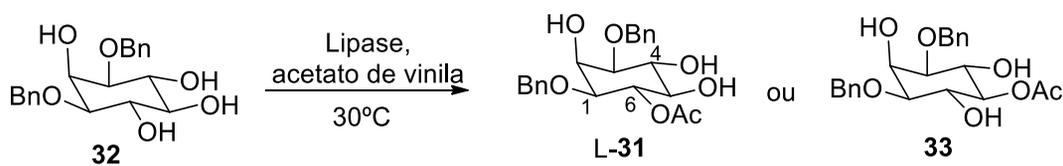
Em colaboração, este protocolo de resolução cinética do inositol *rac*-**24** com Novozym 435, em TBME, foi explorada na reação em fluxo contínuo, sendo definida como condição ótima a reação

a 50°C, razão substrato/VA de 1:10, tempo de residência de 3 min, o que resultou em uma conversão de 50%. Tal condição permitiu a operação de 9 ciclos de reação sem perda de atividade do biocatalisador.<sup>44</sup>

Desenvolvemos também a dessimetrização do mioinositol **32**, que possui um bom potencial como precursor para sínteses práticas de inositóis bioativos (**Esquema 14**).<sup>45</sup> *Screening* contra uma biblioteca de lipases comerciais identificou 4 lipases como ativas: RM-IM e PS-IM dessimetrizaram o diéter **32** para produzir o enantiômero L-**31**, enquanto Novozym 435 e Lipomod 34P apenas acetilaram regioselectivamente o substrato, resultando no éster aquiral **33**. No caso das dessimetrizações com a lipase TL-IM (o catalisador ensaiado mais ativo) e VA, TBME mostrou-se o melhor solvente, seguido de EtOAc (altas conversões e velocidades iniciais), que também se mostrou apropriado nas reações com RM-IM. Finalmente, TL-IM pode ser usada em EtOAc/VA por 7 ciclos de 1 h sem aparente perda de atividade (conversão completa, 99% *ee*).



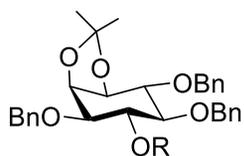
**Esquema 13.** Resolução cinética do triol *rac*-**24** por PS-IM.



**Esquema 14.** Dessimetrização e acilação regioselectiva do diéter **32** catalisada por lipases.

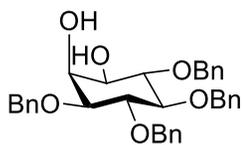
Ensaio com substratos adicionais para dessimetrização biocatalisada também foram empreendidos (**Figura 5**). Como caso bem-sucedido, elencamos o diéter **41**, cuja dessimetrização bem-sucedida por lipase Amano PS havia sido relatada anteriormente, mas com determinação do *ee* apenas após dessimetrização.<sup>46</sup> Ensaio com diferentes enzimas estabeleceram que as lipases TL-IM, RM-IM e Lipomod 34P foram ativas, sendo TL-IM um catalisador de elevada atividade na produção do acetato **42** em TBME (97%, após 2 h, 99% *ee*).<sup>47</sup> A não reatividade de **43** (produzido via acetais de estanileno) coaduna com as discussões no parágrafo anterior a respeito das condições estruturais de reconhecimento por lipases. Já o diéter **44**, um precursor potencialmente valioso de mioinositóis bioativos, resistiu à dessimetrização por uma razão não antecipada: a baixa solubilidade. Tentativas preliminares de resgatar esse interessante substrato por meio de acilações parciais não lograram êxito.

Realizamos diversos ensaios visando à identificação de outros derivados do mioinositol aptos à resolução cinética por lipases, como também à observação de tendências de reatividade. Boa parte desses substratos (os derivados **34**, **35**, **38-40** foram produzidos via acetais de estanileno) resistiu à transformação biocatalisada (**Figura 4**). Como tendência geral, notamos a relevância do impedimento espacial, assim como aparentemente o requisito de um doador de ligação de hidrogênio. Os substratos **34**, **35-38** ilustrariam o primeiro caso, enquanto os substratos **39** e **40**, o segundo. Um grupo benzila a mais na estrutura do acetônio **17** (**Esquema 11**), como é o caso de **34**, o desativa como substrato, mesmo diante de Novozym 435, e a presença de uma porção *cis*-1,2-diol, em **36** e **37**, não fazem deles bons substratos. Mesmo quando usamos do grupo de proteção menos volumoso, como o alila em **37**, a baixa reatividade não foi revertida. Como os substratos trissubstituídos **39** e **40**, portando a mesma porção *cis*-1,2-diol, se mostraram reativos, o problema de reatividade de **36** e **37** deve estar relacionado à combinação de ambos os fatores: menor reatividade de *cis*-1,2-diol e excesso de proteção dos grupos hidroxila. Por outro lado, na comparação com o substrato reativo **17**, que se lembre, reagiu apenas sob Novozym 435, a não reatividade de **35** em hidrólise ou alcoólise pode estar relacionada à ausência de doador de ligação de hidrogênio.

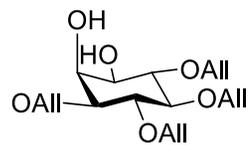


**34**, R= H (*Transesterif.*,  
*não reativo*)

**35**, R= Ac (*Hidrólise ou*  
*alcoólise, não reativo*)

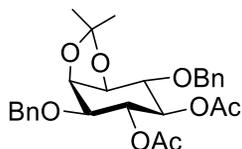


**36**, *Transesterif.*,  
*não reativo*

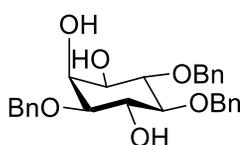


AlI=  $\text{CH}_2$

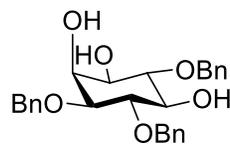
**37**, *Transesterif.*,  
*não reativo*



**38**, (*Hidrólise ou*  
*alcoólise, não*  
*reativo*)

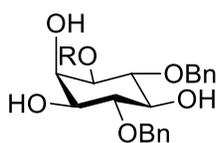


**39**, *Transesterif.*,  
*reativo (dados*  
*preliminares)*

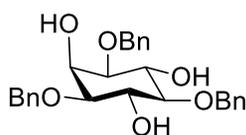


**40**, *Transesterif.*,  
*reativo (dados*  
*preliminares)*

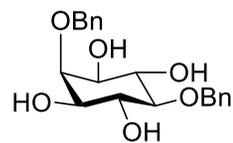
**Figura 4.** Substratos submetidos a condições de resolução cinética catalisada por lipases.



**41**, R = H, reativo  
**42**, R = Ac



**43**, *não reativo*



**44**, *não reativo*  
(*altas cristalinidade*  
*e insolubilidade*)

**Figura 5.** Substratos submetidos a condições de dessimetração catalisada por lipases.

## AGRADECIMENTOS

O Prof. Simas agradece aos alunos e colaboradores, com os quais muito aprendeu; à Faperj, CNPq e CAPES, pelo financiamento; à Central Analítica/IPPN, pelos dados analíticos.

## REFERÊNCIAS

1. Nicolaou, K. C.; *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 104. Nicolaou, K. C.; *Chem.* **2016**, *1*, 331. Nicolaou, K. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 131.
2. Hudlicky, T.; Reed, J. *The Way of Synthesis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2007.
3. Corey, E. J.; Cheng, X. M. *The Logic of Chemical Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, 1989.
4. Wöhler, F. *Ann. Der. Physik, Ann.* **1828**, *88*, 253.
5. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239.
6. Holton, R. A.; Somoza, C.; Kim, H. B.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597.
7. Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantemert, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Pauvalnaan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.
8. MacMillan, D. W. C.; Reiter, M.; Torssell, S.; Lee, S. *Chem. Sci.* **2010**, *37* e ref. citadas.
9. Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
10. Kohler, D. G.; Gockel, S. N.; Kennemur, J. L.; Waller, P. J.; Hull, K. L. *Nature Chem* **2018**, *10*, 333. Timsina, Y. N.; Gupton, B. F.; Ellis, K. C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5732. Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J.-Q. *Nature Chem* **2017**, *9*, 140. Millet, A.; Dailler, D.; Larini, P.; Baudoin, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2678. Mlynarski, S. N.; Karns, A. S.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16449.
11. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508.
12. Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
13. Simas, A. B. C.; Sales, D. L.; Cavalcante, S. F. A.; Medeiros, C. M.; Moraes, S. H. S.; Carvalho, E. M. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 587.
14. Cavalcante, S. F. A. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2006.
15. Correa, M. R.; Simas, A. B. C. *Resumos da 22ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 1999.
16. Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4704.
17. Cottineau, B.; Gillaizeau, I.; Farard, J.; Auclair, M.; Coudert, G. *Synlett* **2007**, *12*, 1925. Fuwa, H.; Sasaki, M. *Chem. Commun.* **2007**, 2876. Fuwa, H.; Sasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3347.
18. Sales, D. L. *Apliação de acoplamentos cruzados de enol fosfatos catalisados por Pd(0) na síntese de beta-aminoálcoois, precursores potenciais de micromoléculas bioativas*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2006.
19. Occhiato, E. G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 149.
20. Simas, A. B. C.; Sales, D. L.; Pais, K. C. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 6977.
21. Senra, J. D.; Silva, A. C.; Santos, R. V.; Malta, L. F. B.; Simas, A. B. C. *J. Chem.* **2017**, *2017*, 1.
22. Dollins, D. E.; Bai, W.; Fridy, P. C.; Otto, J. C.; Neubauer, J. L.; Gattis, S. G.; Mehta, K. P. M.; York, J. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 9356. Sharma, N.; Chaudhary, C.; Khurana, P. *Sci Rep* **2020**, *10*, 10766. Wu, M.; Chong, L. S.; Perlman, D. H.; Resnick, A. C.; Fiedler, D. *Proc Natl Acad Sci USA* **2016**, *113* (44), E6757. Wild, R.; Gerasimaite, R.; Jung, J.-Y.; Truffault, V.; Pavlovic, I.; Schmidt, A.; Saiardi, A.; Jessen, H. J.; Poirier, Y.; Hothorn, M.; Mayer, A. *Science* **2016**, *352* (6288), 986. Lee, J.; Kim, Y.; Park, J.; Kim, S. *Annals of the New York Academy of Sciences* **2012**, *1271*, 68. Bootman, M. D. *Cell Calcium* **2011**, *50*, 234. Gillaspay, G. E. *New Phytologist* **2011**, *192*, 823. Chakraborty, A.; Kim, S.; Snyder, S. H. *Science Signaling* **2011**, *4* (188), re1. Hatch, A. J.; York, J. D. *Cell* **2010**, *143* (6), 1030. Chakraborty, A.; Koldobskiy, M. A.; Bello, N. T.; Maxwell, M.; Potter, J. J.; Juluri, K. R.; Maag, D.; Kim, S.; Huang, A. S.; Dailey, M. J.; Saleh, M.; Snowman, A. M.; Moran, T. H.; Mezey, E.; Snyder, S. H. *Cell* **2010**, *143*, 897.
23. Brown, N. W.; Marmelstein, A. M.; Fiedler, D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6311. Duchek, J.; Adams, D. R.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4223. Kilbas, B.; Balci, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2355. Best, M. D.; Zhang, H.; Prestwich, G. D. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1403. Conway, S. J.; Miller, G. J. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 687. Potter, B. V. L.; Lampe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1933. Sureshan, K. M.; Shashidhar, M. S.; Praveen, T.; Das, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4477. Billington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 83.
24. Gannedi, V.; Ali, A.; Singh, P. P.; Vishwakarma, R. A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7757. Mills, S. J.; Rossi, A. M.; Konieczny, V.; Bakowski, D.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 3238. Puschmann, R.; Harmel, R. K.; Fiedler, D. *Biochemistry* **2019**, *58*, 3927. Pavlovic, I.; Thakor, D. T.; Jessen, H. J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5559. Capolicchio, S.; Thakor, D. T.; Linden, A.; Jessen, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6912. Bru, M.; Kotkar, P.; Kar, N.; Köhn, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1893. Front, S.; Court, N.; Bourigault, M.; Rose, S.; Ryffel, B.; Erard, F.; Quesniaux, V. F. J.; Martin, O. R. *ChemMedChem* **2011**, *6*, 2081. Gary, D. A.; Benjamin, J. C.; Colin, M. H.; Martin, W. J.; Toms, S. M.; Larsen, D. S.; Harper, J. L.; Painter, G. F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4941. Keddie, N. S.; Ye, Y.; Aslam, T.; Luyten, T.; Bello, D.; Garnham, C.; Bultynck, G.; Galione, A.; Conway, S. J. *Chem. Commun.* **2011**, 242. Rowland, M. M.; Bostic, H. E.; Gong, D.; Speers, A. E.; Lucas, N.; Cho, W.; Cravatt, B. F.;

- Best, M. D. *Biochemistry* **2011**, 50, 11143. Swarts, B. M.; Guo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6648.
25. Einicker-Lamas, M.; Malaquias, A. T.; Castro, S. L. de; Smith, G. A.; Oliveira, M. M. *Parasitol Res* **1999**, 85, 232.
26. Offer, J. L.; Voorheis, H. P.; Metcalfe, J. C.; Smith, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 953.
27. Augé, C.; David, S.; Veyrières, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 375.
28. David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron* **1985**, 41, 643. Grindley, T. B. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1998**, 53, 17.
29. Simas, A. B. C.; Pais, K. C.; da Silva, A. A. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5426.
30. Wagner, D.; Verheyden, J. P. H.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 24.
31. Al-Mughaid, H.; Grindley, T. B. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 2607.
32. Simas, A. B. C.; Silva, A. A. T.; Santos Filho, T. J.; Barroso, P. T. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2744.
33. Martinelli, M. J.; Nayyar, N. K.; Moher, E. D.; Dhokte, U. P.; Pawlak, J. P.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **1999**, 1, 447.
34. Silva, A. A. T.; Dias, T. O. B.; Simas, A. B. C. *Abstracts of the 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Brasília, Brasil, 2013.
35. Xu, H.; Lu, Y.; Zhou, Y.; Ren, B.; Pei, Y.; Dong, H.; Pei, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1735. Giordano, M.; Iadonisi, A.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 213.
36. David, S. *Carbohydr. Res.* **2001**, 331, 327. David, S.; Malleron, A. *Carbohydr. Res.* **2000**, 329, 215.
37. Santos Filho, T. J. *Estudo de uma Nova Metodologia de Proteção Múltipla Direta e Seletiva de Polióis via Organoestanhos*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.
38. Freire, D. M. G.; da Silva, A. A. T.; Manoel, E. A.; Almeida, R. V.; Simas, A. B. C. *White Biotechnology for Sustainable Chemistry* RSC Green Chemistry Series; Coelho, M. A., Ribeiro, B. D., Eds. Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2015; cap. 9.
39. Para exemplos de resolução cinética: Ling, L.; Watanabe, Y.; Akiyama, T.; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1911. Laumen, K.; Ghisalba, O. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1999**, 63, 1374. Ling, L.; Ozaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1200. Liu, Y.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1617. Gou, D.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 721.
40. Para exemplos de dessimetriação: Laumen, K.; Ghisalba, O. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **1994**, 58, 2046. Baudin, G.; Glanzer, B. I.; Swaminathan, K. S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1367. Andersch, P.; Schneider, M. P. *Tetrahedron Asymm.* **1993**, 4, 2135.
41. Cunha, A. G.; Silva, A. A. T.; Silva, A. J. R.; Tinoco, L. W.; Almeida, R. V.; Alencastro, R. B.; Simas, A. B. C.; Freire, D. M. G. *Tetrahedron Asymm.* **2010**, 21, 2899.
42. Silva, A. A. T. *Catálise Química e Enzimática na Síntese Enantiosseletiva de um Análogo Fluoretado do mio-Inositol*. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.
43. Manoel, E. A.; Pais, K. C.; Cunha, A. G.; Coelho, M. A. Z.; Freire, D. M. G.; Simas, A. B. C. *Tetrahedron Asymm.* **2012**, 23, 47.
44. Manoel, E. A.; Pais, K. C.; Flores, M. C.; Miranda, L. S. M.; Coelho, M. A. Z.; Simas, A. B. C.; Freire, D. M. G.; Souza, R. O. M. A. *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2013**, 87, 139.
45. Ribeiro, M. F. P.; Pais, K. C.; Jesus, B. S. M.; Fernandez-Lafuente, R.; Freire, D. M. G.; Manoel, E. A.; Simas, A. B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 386.
46. Laumen, K.; Ghisalba, O. *Biosci. Biotechnol., Biochem.* **1994**, 58, 2046.
47. Vasconcelos, M. G.; Briggs, R. H. C.; Aguiar, L. C. S.; Freire, D. M. G.; Simas, A. B. C. *Carbohydr. Research* **2014**, 386, 7.

## BIOCATÁLISE EM SÍNTESE ORGÂNICA: METODOLOGIAS SUSTENTÁVEIS UTILIZANDO ENZIMAS E MICRORGANISMOS

Lucas Lima Zanin<sup>a</sup>, David Esteban Quintero Jimenez<sup>b</sup>,  
Irlon Maciel Ferreira<sup>b</sup> e André Luiz Meleiro Porto<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** biocatálise; enzimas; microrganismos

Capítulo dedicado ao Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues (in memoriam)

### INTRODUÇÃO

#### HISTÓRICO

É com satisfação que eu, juntamente com os demais autores, abordo neste capítulo a minha trajetória na área de Química Orgânica, subárea Biocatálise, destacando também os mentores no Brasil com quem tive a oportunidade de conviver, aprender e crescer cientificamente.

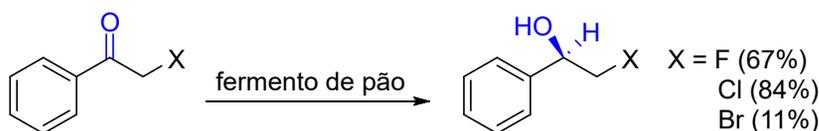
A Biocatálise em Química Orgânica emprega enzimas como reagentes nas transformações de compostos orgânicos.

A proposta deste capítulo foi apresentar alguns dos resultados, dada sua importância histórica, os avanços e as contribuições diante das metodologias biocatalíticas em síntese orgânica desenvolvidas pelo Grupo de Química Orgânica e Biocatálise do IQSC-USP, bem como sua contribuição na expansão desta linha em grupos emergentes no país.

As primeiras reações biocatalíticas em Síntese Orgânica desenvolvidas no Brasil foram realizadas pelos Profs. Drs. José Augusto Rosário Rodrigues e Paulo José Samenho Moran (IQ-Unicamp) com *Saccharomyces cerevisiae* (fermento de pão). Foi um marco histórico para o desenvolvimento da biocatálise no Brasil.

O Prof. Dr. José Augusto R. Rodrigues (*in memoriam*) foi pioneiro no uso de fermento de pão em biotransformação de cetonas no Brasil. Como gostava de lembrar, “Nossa química não tem pão!”, em contraponto a uma frase numa padaria em Campinas: “Nosso pão não tem química!”

Neste sentido, aproveito para exemplificar sobre as reações de redução com fermento de pão de  $\alpha$ -haloacetofenonas realizadas por três procedimentos diferentes.<sup>1</sup> Enquanto as  $\alpha$ -flúor-,  $\alpha$ -cloro- e  $\alpha$ -bromoacetofenonas forneceram as correspondentes (-)-halo-hidrinas, a redução da  $\alpha$ -iodoacetofenona forneceu a acetofenona e o feniletanol (Esquema 1). Este foi o primeiro artigo na área de biocatálise descrito no CV Lattes do Prof. José Augusto, publicado no periódico *Tetrahedron* em 1991; coincidentemente, foi o ano em que ingressei no Curso de Bacharelado em Química no IQ-Ar-UNESP.



**Esquema 1.** Redução de  $\alpha$ -haloacetofenonas com fermento de pão.

<sup>a</sup> Grupo de Química Orgânica e Biocatálise, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo

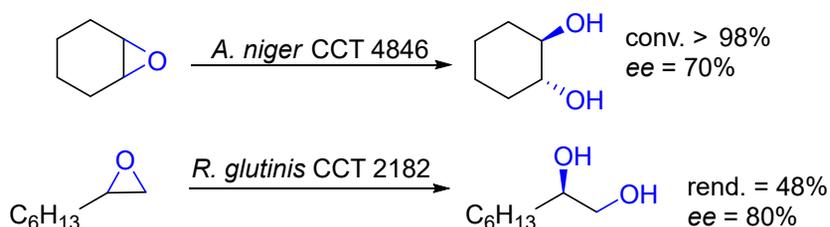
<sup>b</sup> Grupo de Biocatálise e Síntese Orgânica Aplicada, Departamento de Ciências Exatas e Tecnologias, Universidade Federal do Amapá

Em 1997, o grupo liderado pela Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-Unicamp), junto com o pós-doutorando Dr. José Renato Cagnon, recém-chegado da Bélgica, desenvolveram a linha de pesquisa em Biocatálise utilizando microrganismos isolados da biodiversidade brasileira diante da abertura de epóxidos e nas oxidações de Baeyer-Villiger, abrindo novos caminhos em reações biocatalíticas no Brasil. Em fevereiro de 2002 foram defendidas as duas primeiras teses em Biocatálise no grupo da Profa. Marsaioli (Dr. André Luiz Meleiro Porto – IQSC-USP e Dra. Regina Aparecida Correia Gonçalves – FCF-UEM).

Apresento a primeira reação realizada com microrganismos selvagens, isolados no Brasil e aplicados em química orgânica ante a abertura de epóxidos.<sup>2</sup>

No entanto, antes de descrever os resultados dessa reação é preciso registrar os desafios superados em realizar reações orgânicas em um sistema químico não usual, uma vez que foram utilizados fungos como os agentes de transformações químicas em meio aquoso contendo caldo enzimático, que foram alcançados com persistência, determinação e entusiasmo entre todos os envolvidos.

Assim, foi avaliado o potencial biocatalítico de duas cepas, uma de fungo filamentososo, o *Aspergillus niger* CCT 4846, e outra de levedura, a *Rhodotorula glutinis* CCT2182. Ambos revelaram atividades enantiosseletivas para epóxido-hidrolases na assimetriação de *meso*-epóxido e epóxidos monossustituídos, respectivamente. Até então, na época não se tinha registro de bons resultados enantiosseletivos para esses derivados de oxirano via métodos biocatalíticos (Esquema 2).

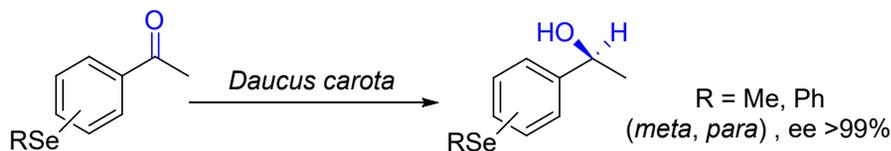


**Esquema 2.** Abertura de epóxidos por fungos selvagens.

Posteriormente, realizei um pós-doutorado sob a supervisão do Prof. João Valdir Comasseto, no IQ-USP-SP, no programa Jovem Pesquisador da FAPESP (2002-2006), em colaboração com o Prof. Dr. Leandro Helgueira Andrade (IQ-USP-SP). Naquela época tive a oportunidade de colocar em prática minha experiência e aprendizado adquiridos durante o doutoramento com a Profa. Anita Marsaioli.

Inúmeras reações foram realizadas no Bloco 0 do Campus Butantã, inclusive em substratos até então pouco convencionais em biotransformações, como os compostos contendo átomos de selênio e telúrio com células microbianas e enzimas. Dentre as reações biocatalíticas realizadas, apresento a metodologia que o doutorando, hoje docente, Prof. Dr. Álvaro Takeo Omori (UFABC) realizou com *Daucus carota* (cenoura) na redução enantiosseletiva de selenoacetofenonas.<sup>3</sup>

As organocalcogeno cetonas foram submetidas à ação de enzimas oxidorreduzases da raiz tuberosa de *Daucus carota*. Algumas das cetonas forneceram os álcoois organocalcogeno- $\alpha$ -metilbenzílicos quirais com excelentes valores de excessos enantioméricos (>99%), sob condições ambientalmente amigáveis (Esquema 3).



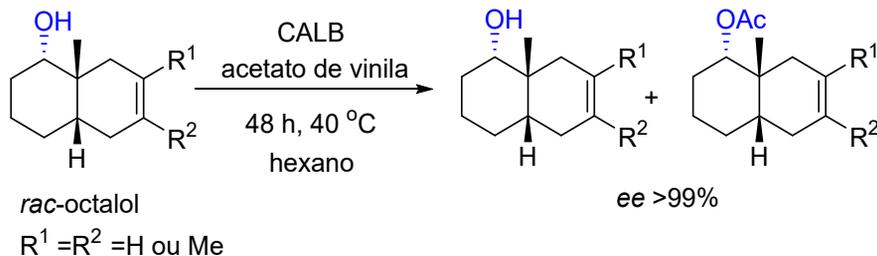
**Esquema 3.** Redução de selenoacetofenonas com cenoura.

Outro trabalho desenvolvido na área de biocatálise no IQ-USP-SP foi realizado em colaboração com a Profa. Dra. Helena M. C. Ferraz (IQ-USP-SP).

A Profa. Helena Ferraz dedicou sua vida à química, especialmente na síntese orgânica de produtos naturais, como os compostos terpenoides. A Profa. Helena foi uma cientista que venceu todos os obstáculos do seu tempo sem ter os direitos de acessibilidade que existem hoje. Ela merece ser

reconhecida pelas contribuições que deixou na área de Síntese Orgânica. Felizmente, tive a oportunidade de conhecê-la e admirá-la.

Neste estudo foram obtidos os correspondentes acetatos de octalina *cis*-fusionados opticamente ativos (*ee* >99%), com rendimentos >40% por reações de esterificação de ( $\pm$ )-octalóis utilizando a lipase de *Candida antarctica* (CALB) (Esquema 4).<sup>4</sup>



**Esquema 4.** Resolução quimioenzimática de *rac*-octalóis com CALB.

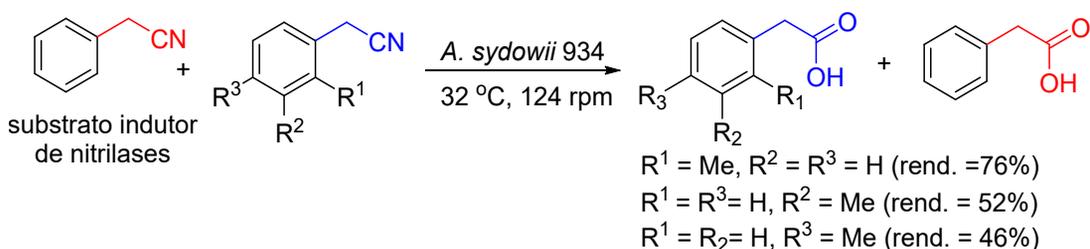
Em março de 2006 fui contratado pelo IQSC-USP-São Carlos e criei o Grupo de Química Orgânica e Biocatálise (GQOB), cujo laboratório está localizado na Área-2 do Campus da USP de São Carlos. Desde então, nos dedicamos a desenvolver reações em compostos orgânicos via metodologias biocatalíticas alinhadas aos Princípios de Química Verde, tais como a biotransformação de produtos naturais, a resolução quimioenzimática de misturas racêmicas, redução de sistemas insaturados  $\alpha,\beta$ - e  $\alpha,\beta,\delta,\gamma$ -conjugados, reações de aminólise e transesterificação de óleos, reações aldólicas, adições de Michael, entre outras.

Entre 2006 e 2009, com o apoio das agências de fomento, FAPESP e CNPq, financiadoras dos projetos de pesquisas, foi possível estruturar o GQOB-IQSC. Nesse período orientei doutores, mestres e alunos de iniciação científica que estão atuando nas diversas regiões do país, em instituições públicas e privadas.

E uma das contribuições na área de biocatálise foi o desenvolvimento de metodologias enzimáticas empregando microrganismos de ambiente marinho em reações de oxidorredução. Agradeço o apoio do Prof. Roberto G. S. Berlinck (IQSC-USP) e da Profa. Dra. Mirna H. R. Selegim (DBE-UFSCar) pela importância que tiveram quando iniciei as atividades de pesquisa, especialmente pela doação de linhagens de fungos de ambiente marinho. Nosso grupo é o que mais emprega microrganismos de ambiente marinho em reações de biocatálise, biotransformação e biodegradação, culminando em teses, dissertações, artigos científicos, capítulos de livros, apresentações em eventos científicos.

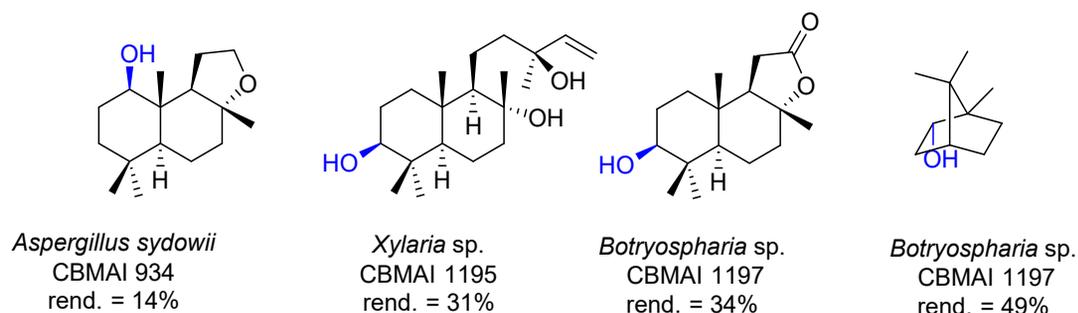
Assim, nossa primeira publicação envolveu a biotransformação de  $\alpha$ -bromoacetofenonas por fungos de ambiente marinho.<sup>5</sup>

Em outro estudo foram realizadas as reações de hidrólise de nitrilas, em condições brandas de temperatura e pH, aos correspondentes ácidos carboxílicos.<sup>6,7</sup> Neste trabalho foi necessário inicialmente adicionar a fenilacetoneitrila como um substrato indutor, para favorecer as enzimas indutivas (nitrilases) do fungo *Aspergillus sydowii* 934 (Esquema 5).



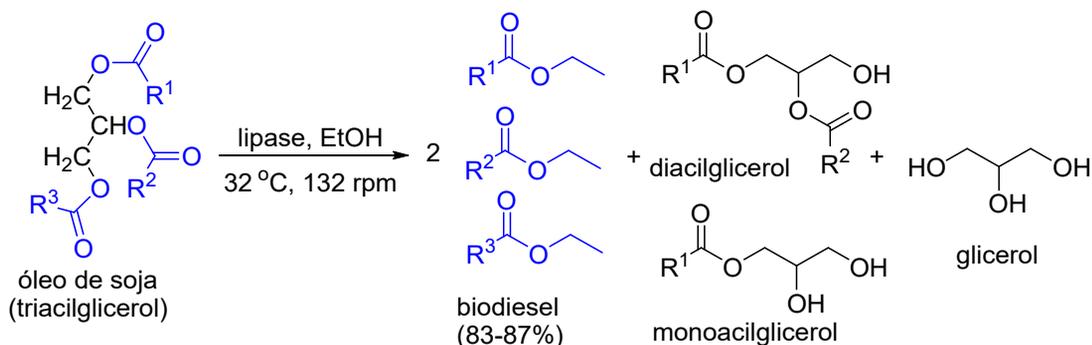
**Esquema 5.** Indução e biotransformação de nitrilas pelo fungo *A. sydowii* 934.

Outros trabalhos foram a biotransformação de produtos naturais pelo uso de fungos marinhos em reações de bio-oxidação do (-)-ambrox, (-)-esclareol, (+)-esclareolida e ( $\pm$ )-cânfora (Figura 1).<sup>8,9</sup>



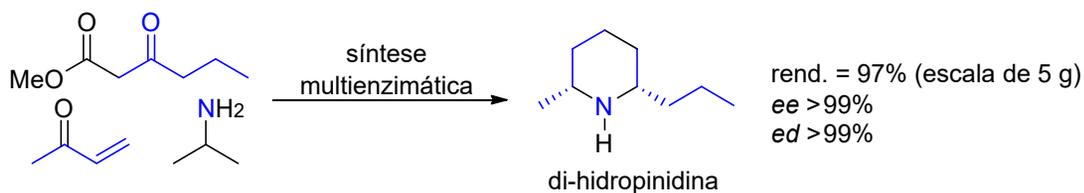
**Figura 1.** Produtos de bio-oxidação derivados do (-)-ambrox, (-)-esclareol, (+)-esclariolida e cânfora por fungos de ambiente marinho.

Em 2009, o mestrando Isac G. Rosset (atualmente professor em Palotina, UFPR) realizou a transesterificação do óleo de soja, com a lipase de *Candida antarctica* (CALB), para produzir os ésteres etílicos (biodiesel). A reação foi monitorada em relação à quantidade de biocatalisador, tempo, quantidade de água e *turnover* de lipase (87% por RMN de  $^1\text{H}$ ; 83% por GC) após 24 h a  $32^\circ\text{C}$  com 5,0% CALB (m/m) em relação à quantidade de óleo de soja (Esquema 6).<sup>10</sup>



**Esquema 6.** Síntese quimioenzimática de biodiesel com CALB.

O grupo também realizou colaborações internacionais,<sup>6,8,9</sup> como a síntese assimétrica de di-hidropinidina via catálise multienzimática com o Prof. Dr. Wolfgang Kroutil, da Universidade de Graz na Áustria.<sup>11</sup> A síntese total da di-hidropinidina foi realizada pela doutoranda Natália Alvarenga. O Prof. Kroutil, que lidera um dos grupos mais importantes na área de biocatálise, desenvolve metodologias (multi)enzimáticas aplicadas em síntese orgânica visando à obtenção de moléculas bioativas (Esquema 7).



**Esquema 7.** Síntese multienzimática da di-hidropinidina.

Finalmente, muitas reações de biocatálise aplicada em síntese orgânica utilizando enzimas e microrganismos por diferentes metodologias vêm sendo realizadas, como em sistemas de miniemulsões, por radiação micro-ondas, imobilização em sistemas poliméricos, o uso de lipases em reações promíscuas, tais como as aldólicas e adições de Michael.<sup>12-15</sup> Algumas dessas reações são apresentadas a seguir.

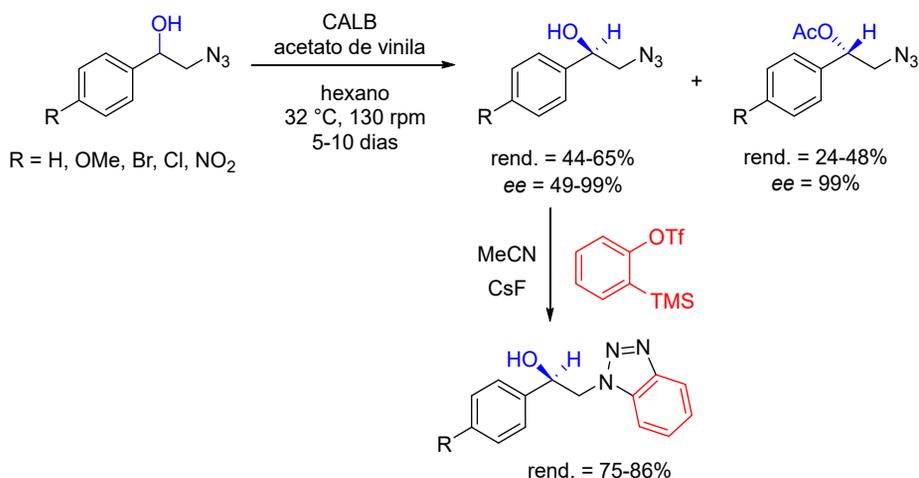
## SÍNTESE E RESOLUÇÃO QUIMIOENZIMÁTICA

Uma metodologia consolidada em nossa linha de pesquisa é a separação de misturas racêmicas utilizando enzimas, uma vez que a biocatálise, por ser uma alternativa à organocatálise assimétrica, tornou-se uma ferramenta útil para a obtenção de compostos enantiomericamente puros e enriquecidos.

A estratégia biocatalítica empregada para esta finalidade é a resolução quimioenzimática, na qual a enzima promove a separação de substratos racêmicos, pró-quirais ou *meso* convertendo um dos enantiômeros em um produto específico, enquanto o outro permanece inalterado.<sup>16,17</sup>

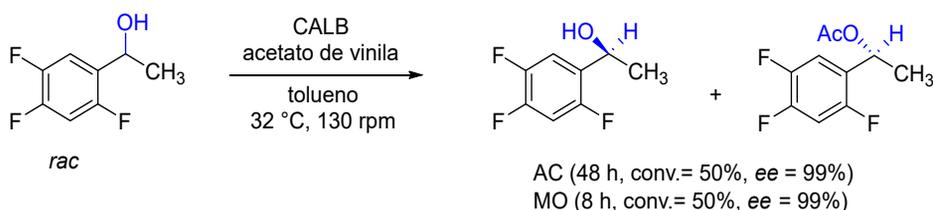
A classe de enzimas mais utilizada nessas resoluções é a das hidrolases, especialmente a subclasse das lipases. Em condições naturais, elas promovem reações de hidrólise em lipídeos, produzindo ácidos graxos e glicerol. Ao longo das décadas, as lipases tiveram um papel fundamental na área de síntese orgânica devido às descobertas da sua versatilidade em promover outras transformações químicas, como de aminólise, esterificação, transesterificação, epoxidação.<sup>18</sup>

Rocha et al. (2013) desenvolveram um estudo no qual ( $\pm$ )-azido-álcoois foram submetidos às reações de esterificação com CALB, acetato de vinila e hexano. Em períodos de 5 a 10 dias foram obtidos os produtos da resolução com rendimentos de 44-65% e excessos enantioméricos de 49-99% (Esquema 8). Após esta etapa, os azido-álcoois enantiomericamente enriquecidos foram submetidos às reações de cicloadição [3+2] para a síntese de derivados 1,2,3-benzotriazóis.<sup>19</sup>



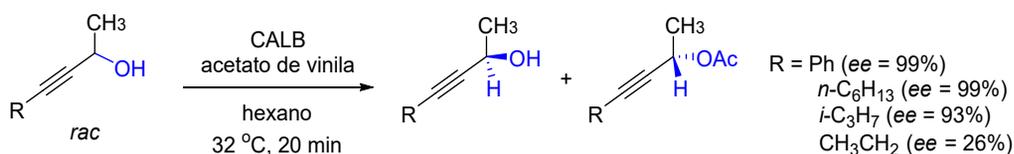
**Esquema 8.** Resolução quimioenzimática de ( $\pm$ )-azido-álcoois com CALB e Click reaction.

Ribeiro et al. (2013) utilizaram álcoois organofluorados em reações de acetilação promovidas pela CALB. Neste estudo foi avaliado o efeito do aquecimento via radiação micro-ondas (MO) e por aquecimento convencional (AC). Em geral, foram obtidos bons resultados para as resoluções e as reações sob o efeito das MO tiveram seus tempos reduzidos em comparação ao AC, por exemplo, para a ( $\pm$ )-1-(2,4,5-trifluór-fenil)etan-1-ol (Esquema 9).<sup>20</sup>



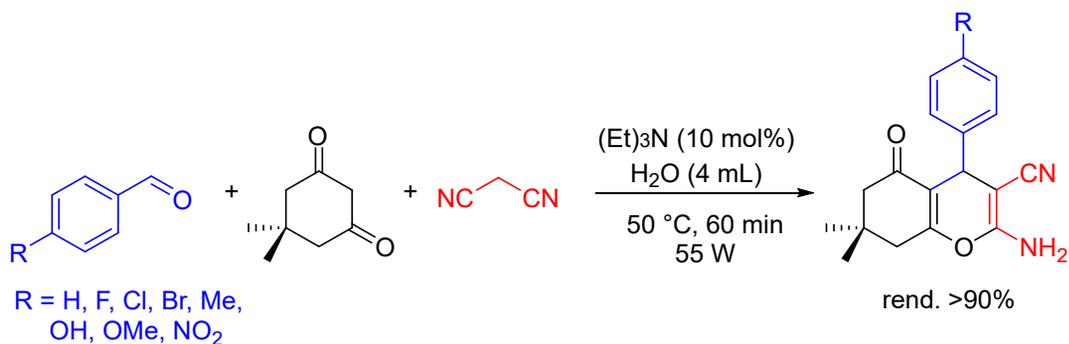
**Esquema 9.** Resolução quimioenzimática do ( $\pm$ )-1-(2,4,5-trifluór-fenil)etan-1-ol com CALB por aquecimento convencional e radiação micro-ondas.

Outras resoluções foram realizadas com álcoois propargílicos e CALB, e as reações na presença de acetato de vinila, temperatura ambiente (32 °C) e em 20 minutos foram bem-sucedidas (Esquema 10).<sup>21</sup>



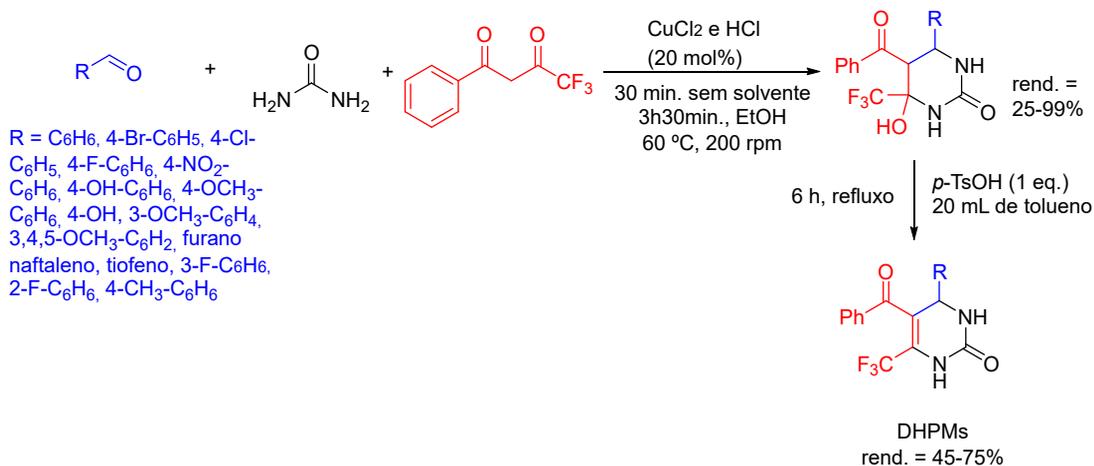
**Esquema 10.** Resolução quimioenzimática de álcoois propargílicos com CALB.

Em outra vertente, nosso grupo de pesquisa vem realizando estudos com reações multicomponentes. Sintetizamos derivados de 4*H*-cromenos, cujos compostos são conhecidos por suas propriedades biológicas. Desenvolvemos rotas de síntese ambientalmente sustentáveis, sendo a primeira uma bi-componente, usando adutos de Knoevenagel como reagentes, e a segunda tricomponente *one-pot*, ambas sob radiação de micro-ondas, água como solvente e trietilamina como catalisador (Esquema 11).<sup>22</sup>



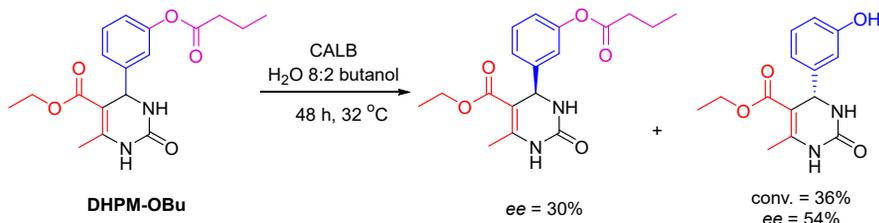
**Esquema 11.** Síntese tricomponente de 4*H*-cromenos por radiação micro-ondas e meio aquoso.

Mais recentemente, o doutorando Lucas L. Zanin começou a estudar a reação multicomponente de Biginelli em nosso grupo. Foram desenvolvidos protocolos sintéticos para esta reação utilizando CuCl<sub>2</sub> e HCl. Nesta série sintética de di-hidropiridinonas (DHPMs), por exemplo, foi utilizada a 4,4,4-trifluor-1-fenil-1,3-butanodiona, a ureia e diferentes aldeídos aromáticos como precursores das DHPMs. Todas as reações foram realizadas em presença de CuCl<sub>2</sub> e HCl (20 mol%), 60 °C, 4 h e 200 rpm, fornecendo derivados hidratados de DHPMs com rendimentos de até 99%. Em seguida, realizou-se a desidratação catalisada por ácido *p*-toluenossulfônico, em tolueno, sob refluxo (Esquema 12).



**Esquema 12.** Síntese das DHPMs na presença de CuCl<sub>2</sub> e HCl.

Estamos otimizando metodologias via resolução quimioenzimática para obter DHPMs enantiomericamente enriquecidas. As lipases não foram eficientes para as derivatizações quimioenzimáticas diante do grupo éster conjugado. Contudo, a CALB se mostrou promissora em reações de hidrólise para a classe de DHPMs esterificada no núcleo aromático (Esquema 13). Ainda estamos verificando o uso de proteases nas reações de hidrólise dos grupos ésteres conjugados, para que toda esta classe de compostos possa ser avaliada ante das resoluções quimioenzimáticas.

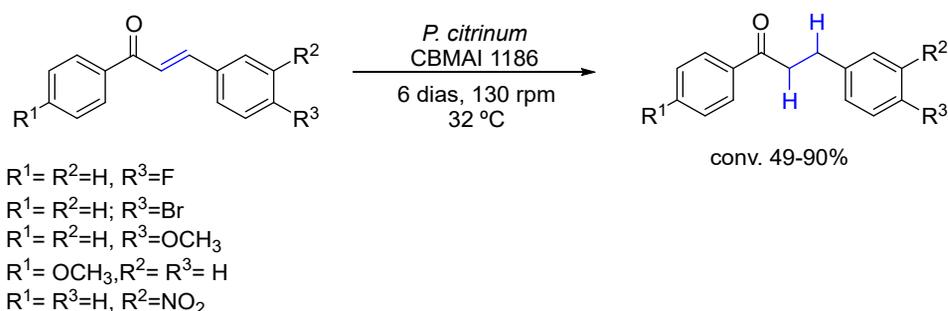


**Esquema 13.** Reação de hidrólise da DHPM-OAc promovida pela CALB.

## BIORREDUÇÃO DE SISTEMAS CONJUGADOS COM O FUNGOS DE AMBIENTE MARINHO

A redução quimio- e regioseletiva de ligações C=C em sistemas conjugados com alto rendimento e seletividade é uma estratégia de interesse em síntese orgânica. No sentido de propor metodologias biocatalíticas, o doutorando Irlon M. Ferreira (atualmente Professor na Universidade Federal do Amapá, UNIFAP), direcionou seus estudos para uma classe de substâncias insaturadas. Foram sintetizados derivados de chalconas, compostos precursores da via biossintética dos flavonoides, por reação aldólica de Claisen-Schmidt, resultando em compostos  $\alpha,\beta$ -,  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ - e di- $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>23</sup>

Derivados de chalconas foram seletivamente reduzidos às di-hidrochalconas por células do fungo *Penicillium citrinum* CBMAI 1186 (Esquema 14).<sup>23</sup> Este fungo está sendo estudado via clonagem e expressão de ene-redutases pela tecnologia do DNA recombinante. Também o estudo de redução de chalconas e flavonoides foi realizado pela Dra. Iara Lisboa Matos.<sup>24</sup>



**Esquema 14.** Redução de chalconas por células do fungo *P. citrinum* CBMAI 1186.

O fungo *P. citrinum* CBMAI 1186 também promoveu a redução seletiva de cetonas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -conjugadas em altos rendimentos.<sup>25</sup> Esta metodologia biocatalítica foi a primeira descrição do uso de células microbianas na redução de cetonas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -conjugadas e pode ser uma alternativa complementar aos métodos sintéticos, tais como o éster de Hantzsch/ $\text{TiCl}_4$ <sup>26</sup> e  $\text{NaBH}_4/\text{InCl}_3$ <sup>27</sup> (Esquema 15).

O fungo *P. citrinum* CBMAI 1186 promoveu a biotransformação do (*E*)-2-metil-3-fenilacrilaldeído ao (*S*)-(+)-2-metil-3-fenilpropan-1-ol (conv. = 65%, ee = 40%) e ao ácido ( $\pm$ )-2-metil-3-fenilacrilico (conv. = 35%) (Esquema 16).<sup>28</sup> Outras linhagens de fungos de ambiente marinho reduziram outros sistemas conjugados.<sup>29</sup> Assim, cepas microbianas derivadas de ambiente marinho podem ser utilizadas como fontes de flavoproteínas, para a redução seletiva da ligação C=C.

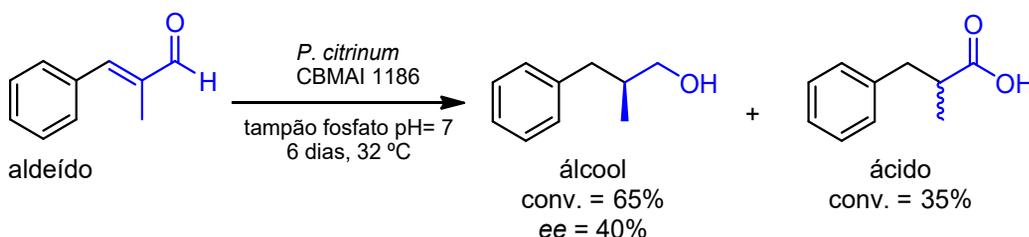


\*condição 1: NaBH<sub>4</sub>, InCl<sub>3</sub>, MeCN, 1 h, 22°C (conv. 91%)

\*condição 2: *P. citrinum* CBMAI 1186, sistema bifásico, 6 dias, 32°C (conv. 97%)

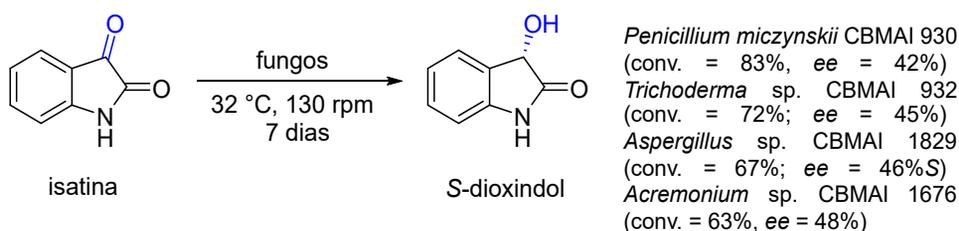
\*condição 3: TiCl<sub>4</sub>, éster de Hantzsch, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 60 min, t.a. (conv. 95%)

Esquema 15. Redução quimio- e regioseletiva por métodos químicos e enzimático.



Esquema 16. Biotransformação do (E)-2-metil-3-fenilacrilaldeído pelo fungo *P. citrinum* CBMAI 1186.

Foi realizado um estudo em parceria com o Prof. Ângelo da Cunha Pinto (DQ-UFRJ), a qual envolveu a biorredução da isatina (1*H*-indol-2,3-diona) por fungos de ambiente marinho. A depender da linhagem utilizada, foi produzido o *R* ou *S*-dioxindol (3-hidroxi-indolin-2-ona) (Esquema 17). Esse foi o estudo pioneiro envolvendo o uso de células fúngicas na redução da isatina, um importante intermediário de produtos naturais bioativos como a convolutamida, flustraminol e donaxaridina.<sup>30</sup>

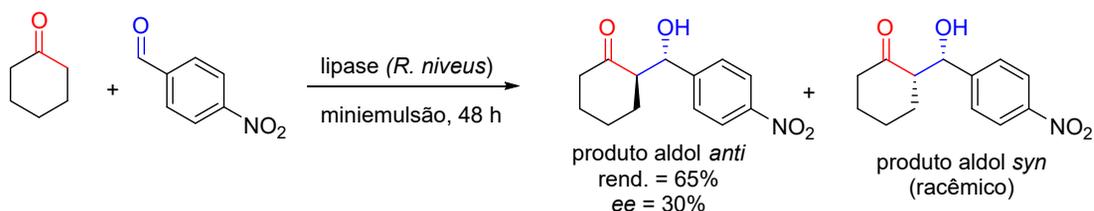


Esquema 17. Biorredução da isatina por células de fungos de ambiente marinho.

## REAÇÃO ALDÓLICA POR LIPASES PROMÍSCUAS

Durante o Programa Ciências sem Fronteira (Professor Visitante do Exterior – PVE, CNPq) foi estabelecida uma valiosa parceria com o Prof. Luiz Pina Fonseca, do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa. O doutorando Willian G. Birolli desenvolveu um protocolo para a reação aldólica cruzada em sistema de miniemulsão utilizando lipases como enzimas promíscuas desta reação.

Neste sistema de miniemulsão foi realizada pela primeira vez a reação aldólica entre a ciclo-hexanona e o 4-nitrobenzaldeído pela lipase comercial de *Rhizopus niveus*. Os resultados, após otimização, permitiram uma redução do uso do biocatalisador de 20 mg.mL<sup>-1</sup> para 6 mg.mL<sup>-1</sup>. Além disso, o rendimento aumentou de 25% para 65%, assim como o excesso enantiomérico foi de 10% para 30% para o produto (*RS*)-anti-aldol (Esquema 18).



**Esquema 18.** Reaç\~ao ald\~olica prom\~iscua catalisada por lipase de *R. niveus*.

## AGRADECIMENTOS

Aos organizadores do livro *Qu\~imica Org\~anica Sint\~etica: Brasil 2022*, dos Profs. Drs. Giovanni Wilson Amarante (DQ-UFJF), Fernanda Andreia Rosa (UEM), Fernando de Carvalho da Silva (DQ-UFF), Kleber Thiago de Oliveira (DQ-UFSCar), S\~ilvio do Desterro Cunha (DQ-UFBA) e Maur\~icio Moraes Victor (DQ-UFBA).

\u00c0s ag\~encias de fomento (FAPESP, CNPq, CAPES), que financiam as pesquisas, as bolsas e os programas de p\~os-graduaç\~ao no Brasil.

A.L.M. Porto agradece \u00e0 Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli por ter criado a linha de pesquisa em Biocat\~alise (1997), no qual pude realizar e defender minha Tese e atuar neste campo de pesquisa.

A.L.M. Porto agradece aos Profs. Drs. Jos\~e A. R. Rodrigues e Paulo J. S. Moran por terem trabalhado sempre unidos e, desta forma, puderam deixar uma importante contribuiç\~ao \u00e0 \u00e1rea de Biocat\~alise no Brasil.

Ao Prof. Dr. Jo\~ao V. Comasseto, por ter dedicado \u00e0 \u00e1rea de Biocat\~alise, mesmo ap\~os anos ser reconhecido mundialmente pela Qu\~imica de Sel\~enio e Tel\~urio em S\~intese Org\~anica, trazendo contribuiç\~oes para o seu fortalecimento, bem como organizando o I Workshop em Biocat\~alise (2001).

A todos os professores e estudantes que atuam na \u00e1rea de Biocat\~alise para que continue presente na ci\~encia brasileira.

\u201cGostaria de destacar a minha estima e consideraç\~ao \u00e0 Profa. Anita J. Marsaioli e ao Prof. Jo\~ao V. Comasseto, grandes cientistas, que trabalharam incansavelmente pelo desenvolvimento da Qu\~imica Org\~anica no Brasil.

Tive a oportunidade e o privil\~egio de conviver por um longo per\~odo com pessoas que sempre fizeram da Qu\~imica uma Arte e que me ensinaram muitas coisas bonitas atrav\~es da qu\~imica para a vida. Eles t\~em seus legados registrados para sempre na Ci\~encia, pois tiveram uma carreira brilhante constru\~ida com empenho, forç\~a e coragem.

A Qu\~imica progrediu e vivenciamos uma \u00e9poca em que fazer um experimento no laborat\~orio, adquirir um reagente ou processar uma an\~alise, bem como publicar um estudo \u00e9 muito diferente da \u00e9poca em que atuaram. Foram vitoriosos no seu tempo!

A Qu\~imica Org\~anica no Brasil, especialmente na UNICAMP e na USP, tem seu legado na hist\~oria das universidades brasileiras, pois tiveram excelentes qu\~imicos, como a Profa. Anita e o Prof. Comasseto.

Parab\~ens, Professores, Cientistas e Qu\~imicos not\~aveis!"

## REFERÊNCIAS

1. Carvalho, M.; Okamoto, M. T.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2073.
2. Cagnon, J. R.; Porto, A. L. M.; Marsaioli, A. J.; Manfio, G. P.; Eguchi, S. Y. *Chemosphere* **1999**, *38*, 2237.
3. Comasseto, J. V.; Omori, A. T.; Porto, A. L. M.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 473.
4. Vieira, T. O.; Ferraz, H. M. C.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1990.
5. Rocha, L. C.; Ferreira, H. V.; Pimenta, E. F.; Berlinck, R. G. S.; Rezende, M. O. O.; Landgraf, M. D.; Selegim, M. H. R.; Durães, L. D.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2010**, *12*, 552.
6. Oliveira, J. R.; Mizuno, C. M.; Selegim, M. H. R.; Javaroti, D. C. D.; Rezende, M. O. O.; Landgraf, M. D.; Sette, L. D.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2013**, *15*, 97.
7. Oliveira, J. R.; Selegim, M. H. R.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2014**, *16*, 156.
8. Martins, M. P.; Ouazzani, J.; Guillaume, A.; Jeller, A. H.; de Lima, J. P. F.; Selegim, M. H. R.; Oliveira, A. L. L.; Deboni, H. M.; Venâncio, T.; Yokoya, N. S.; Fujii, M. T.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2015**, *17*, 211.
9. Jesus, H.; Jeller, A. H.; Deboni, H. M.; Alves, P. B.; Porto, A. L. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *28*, 498.
10. Rosset, I. G.; Tavares, M. C. H.; Assaf, E. M.; Porto, A. L. M. *Appl. Catal. A, General* **2011**, *392*, 136.
11. Alvarenga, N.; Payer, S. E.; Petermeier, P.; Kohlfuerst, C.; Porto, A. L. M.; Schrittwieser, J. H.; Kroutil, W. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1607.
12. Mouad, A. M.; Taupin, D.; Lehr, L.; Yvergnaux, F.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Cat. B, Enzymatic* **2016**, *126*, 64.
13. Birolli, W. G.; Porto, A. L. M.; Fonseca, L. P. *Biores. Technol.* **2020**, *297*, 122441.
14. Birolli, W. G.; Ferreira, I. M.; Alvarenga, N.; dos Santos, D. A.; de Matos, I. L.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 481.
15. Birolli, W. G.; Fonseca, L. P.; Porto, A. L. M. *Catal. Lett.* **2017**, *147*, 1977.
16. Ghanem, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1721.
17. Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry*. 6<sup>th</sup> ed. Berlin: Springer, 2011.
18. Kapoor, M.; Gupta, M. N. *Process Biochem.* **2012**, *47*, 555.
19. Rocha, L. C.; Rosset, I. G.; Melgar, G. Z.; Raminelli, C.; Porto, A. L. M.; Jeller, A. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 1427.
20. Ribeiro, S. S.; Raminelli, C.; Porto, A. L. M. *J. Fluor. Chem.* **2013**, *154*, 53.
21. Raminelli, C.; Comasseto, J. V.; Andrade, L. H.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3117.
22. Zanin, L. L.; Jimenez, D. E. Q.; Jesus, M. P.; Diniz, L. F.; Ellena, J.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1223*, 129226.
23. Ferreira, I. M.; Rocha, L. C.; Yoshioka, S. A.; Nitschke, M.; Jeller, A. H.; Pizzuti, L.; Selegim, M. H. R.; Porto, A. L. M. *Biocat. Agric. Biotechnol.* **2014**, *3*, 358.
24. de Matos, I. L.; Marcia, N.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2019**, *21*, 430.
25. Ferreira, I. M.; Meire, E. B.; Rosset, I. G.; Porto, A. L. M. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2015**, *115*, 59.
26. Yang, Y.-Q.; Lu, Z. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 650.
27. Feng, S.-F.; Yang, C.-Y.; Huang, Q.; Xu, H.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5053.
28. Ferreira, I. M.; Fiamingo, A.; Campana-Filho, S. P.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2020**, *22*, 348.
29. Jimenez, D. E. Q.; Birolli, W. G.; Ferreira, I. M.; Fonseca, L. P.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7317.
30. Birolli, W. G.; Ferreira, I. M.; Jimenez, D. Q.; Silva, B. N. M.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; Porto, A. L. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 1023.

## BASES DE SCHIFF E A CONSOLIDAÇÃO DO GRUPO DE ESTUDOS EM QUÍMICA ORGÂNICA E BIOLÓGICA (GEQOB) NA UFMG

Adão Aparecido Sabino, Ângelo de Fátima e Cleiton Moreira da Silva<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** bases de Schiff; atividade biológica; inibidores de urease

### INTRODUÇÃO

O Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB) do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) nasceu do sonho de dois amigos recém-doutores, Adão Aparecido Sabino e Ângelo de Fátima, recém-contratados no Departamento de Química da UFMG em 2005 e 2006, respectivamente. O objetivo de ambos de iniciar suas carreiras de professor/pesquisador independentes culminou na criação do grupo de pesquisa em 2006, ano em que eles começaram suas trajetórias nesse universo maravilhoso e inebriante da pesquisa científica e tecnológica. A estrutura incipiente à disposição do grupo direcionou o foco à síntese e avaliação dos perfis biológicos e tecnológicos de bases de Schiff. Hoje o GEQOB é, reconhecidamente, um grupo de pesquisa dedicado à síntese e avaliação dos perfis biológicos e tecnológicos de bases de Schiff, em especial: (i) síntese de bases de Schiff para aplicação medicinal (antifúngicos, antibacterianos, antivirais, anti-*T. cruzi*, anti-câncer, antioxidantes); (ii) síntese de bases de Schiff e seus complexos metálicos para aplicação em catálise; (iii) síntese de bases de Schiff para aplicação como inibidores de urease para fins agrícolas e medicinais; (iv) síntese de bases de Schiff como sensores para metais etc.

Em 2016, após concluir seu doutorado no grupo sob orientação do professor Ângelo de Fátima, o então professor recém-contratado do Departamento de Química da UFMG Cleiton Moreira da Silva foi integrado à equipe de coordenação do GEQOB, somando esforços para o fortalecimento do grupo. Atualmente as bases de Schiff continuam como um dos pilares do GEQOB, mas a busca por novos desafios ampliou sua área de atuação. Hoje o grupo realiza pesquisas nas mais diversas áreas relacionadas à Química Orgânica e Biológica, incluindo o desenvolvimento de vacinas, Química Forense, Química Supramolecular, uso da biomassa para produção de produtos de Química Fina, além de ter ampliado sua atuação na área de Química Medicinal, com ênfase em pesquisas sobre intervenções terapêuticas para o tratamento da doença de Alzheimer, para a dependência química, para depressão e para proteção e/ou reversão de lesões ao cérebro provocadas por drogas ilícitas ou isquemia-reperusão.

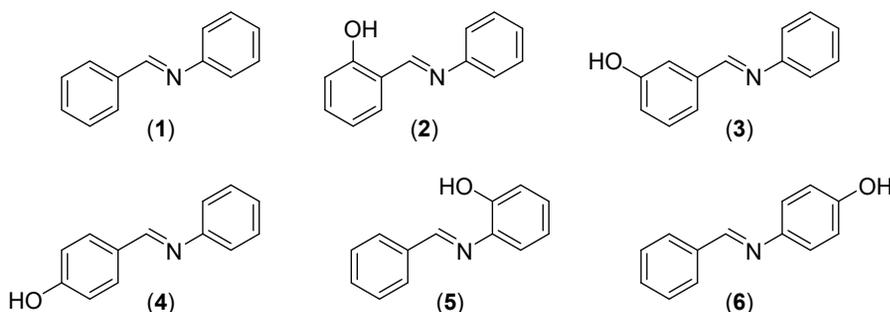
### BASES DE SCHIFF E QUÍMICA MEDICINAL

Desde a criação do grupo, a síntese e a avaliação de potenciais aplicações medicinais de bases de Schiff têm sido uma das principais linhas de pesquisa desenvolvidas pelo GEQOB. De fato, tais compostos são reconhecidos por exibirem uma ampla gama de atividades biológicas, incluindo atividade antifúngica, antibacteriana, antiprotzoária, antiviral, antitumoral e outras.<sup>1</sup> A simplicidade operacional para a obtenção de tais substâncias, aliada ao uso de reagentes de custo relativamente acessível, possibilita a síntese de um grande número de derivados, tornando possível o estudo de uma relação entre estrutura química e atividade biológica dos compostos sintetizados. Como resultado, bases de Schiff e derivados apresentam grande relevância na Química Medicinal, fato que pode ser evidenciado pela grande visibilidade do artigo de revisão publicado pelo grupo nesse tema, intitulado *Schiff bases: A short review of their antimicrobial activities*, que, atualmente, possui mais de 600 citações na plataforma Scopus.<sup>1</sup> Nesse contexto, os primeiros trabalhos desenvolvidos pelo GEQOB relacionados ao estudo de propriedades biológicas de bases de Schiff se deram por meio da colaboração estabelecida com

<sup>a</sup> Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais

o grupo de pesquisa dos professores Maria Aparecida de Resende Stoianoff e Daniel de Assis Santos, do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. A partir dessa colaboração, foi possível avaliar as propriedades antifúngicas de uma grande variedade de bases de Schiff obtidas a partir da condensação entre aldeídos e aminas comerciais.

O primeiro artigo científico publicado pelo grupo nessa vertente se deu no periódico *Chemical Biology and Drug Design*, em 2011, no qual foram sintetizadas seis bases de Schiff derivadas de aldeídos e aminas aromáticas com diferentes padrões de hidroxilação (Figura 1).<sup>2</sup> Os compostos obtidos foram avaliados diante de diversas espécies de fungos de interesse clínico, incluindo os gêneros *Candida*, *Aspergillus* e *Cryptococcus* e, embora um número reduzido de substâncias tenha sido testado nesse trabalho, os resultados obtidos indicaram que a presença e a posição do substituinte hidroxila nesses compostos exercem grande influência nas atividades antifúngicas observadas. Enquanto os compostos **1** (não hidroxilado), **2**, **3** e **4** (derivados de aldeídos hidroxilados) se mostraram inativos ante os microrganismos avaliados, as bases de Schiff **5** e **6**, derivadas do *orto* e *para*-aminofenol, apresentaram propriedades antifúngicas promissoras, com destaque para as atividades diante das espécies *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus clavatus* e *Cryptococcus neoformans*. Tais substâncias exibiram valores de concentração inibitória mínima contra *C. neoformans* de 8,0 e 30,0 mg mL<sup>-1</sup>, respectivamente, ante um valor de 16,0 mg mL<sup>-1</sup> observado para o antifúngico fluconazol, usado como controle positivo. Adicionalmente, os compostos **5** e **6** também se mostraram hábeis em inibir a atividade metabólica de biofilme de *C. neoformans* em 49% e 43%, respectivamente.



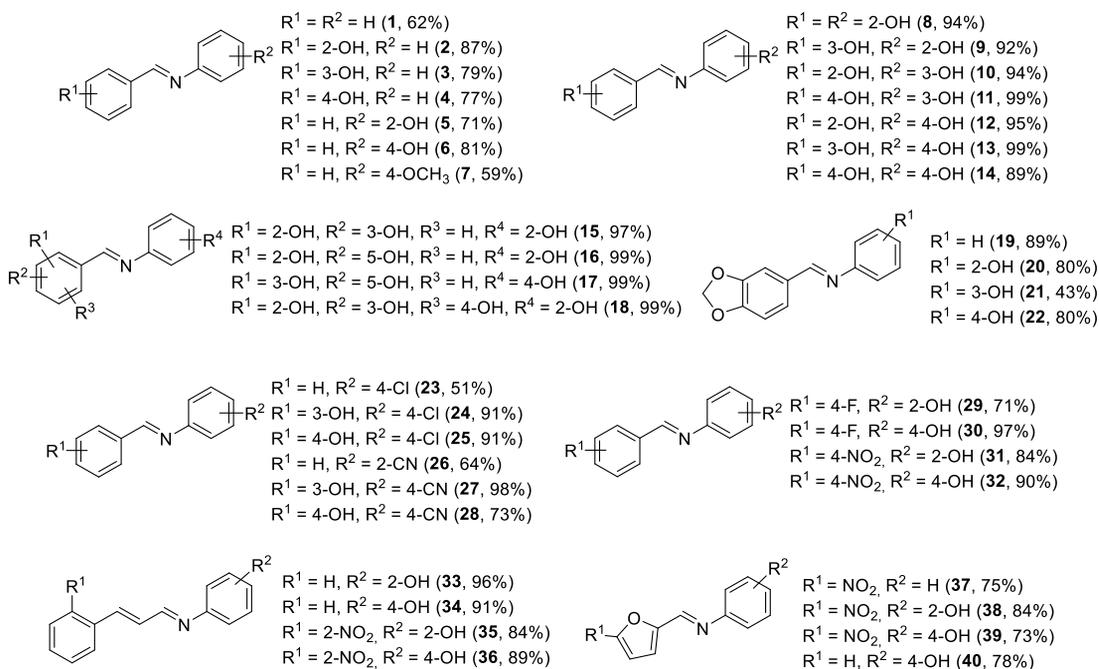
**Figura 1.** Primeira série de bases de Schiff sintetizadas no GEQOB e avaliadas quanto às suas propriedades antifúngicas.

Os resultados obtidos nesse trabalho motivaram a síntese de novas bases de Schiff, das quais a maioria das estruturas foram delineadas a fim de se manter como materiais de partida o *orto* ou o *para*-aminofenol, uma vez que esses núcleos se mostraram fundamentais para as atividades antifúngicas exibidas por **5** e **6**. Nesse momento cabe destacar a importante colaboração estabelecida com a professora Rosemeire Brondi Alves, do Departamento de Química da UFMG. O grupo de pesquisa integrado pela professora Rosemeire foi um dos precursores no uso da radiação de micro-ondas para a promoção de reações orgânicas em Minas Gerais e, com o auxílio do reator disponibilizado pelo grupo, foi possível reduzir consideravelmente os tempos de reação para a obtenção das bases de Schiff, passando de várias horas empregando-se o aquecimento convencional para apenas 2 minutos empregando-se a radiação de micro-ondas. Adicionalmente, essa nova forma de aquecimento também possibilitou a obtenção dos compostos de interesse em elevados rendimentos.<sup>3</sup> Dessa forma, o uso de micro-ondas para a síntese das bases de Schiff levou a um grande salto no número de compostos sintetizados pelo grupo. Em um primeiro momento, quarenta bases de Schiff foram sintetizadas empregando-se essa forma de aquecimento (Figura 2). Derivados obtidos a partir do cinamaldeído ou 2-nitrocinaldeído (**33-36**) e do furfuraldeído ou 5-nitrofurfuraldeído (**38-40**) também foram sintetizados a fim de se avaliar a influência desses núcleos nas atividades antifúngicas dessa classe de compostos, dadas suas reconhecidas propriedades antimicrobianas. Os novos derivados foram avaliados *in vitro* diante de um maior número de espécies fúngicas causadoras de infecções sistêmicas e superficiais, incluindo os gêneros *Candida*, *Cryptococcus*, *Paracoccidioides*, *Aspergillus*, *Fonsecaea*, *Trichophyton* e *Microsporum*. Formulações do composto **5** também foram obtidas e avaliadas *in vivo* contra infecções superficiais causadas

pelo fungo dermatófito *Trichophyton rubrum*. Os resultados alcançados nesse estudo indicaram que as composições farmacêuticas na forma de creme e gel contendo a base de Schiff 5 se mostraram eficientes no tratamento de dermatofitoses, sendo tão ou mais eficazes que a formulação obtida a partir do antifúngico comercial itraconazol. Tais resultados nos levaram ao pedido de patente de invenção intitulado “COMPOSTOS DERIVADOS DE ALDIMINAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E USO”, depositado em 2011.<sup>4</sup>

Diante da grande relevância clínica apresentada por infecções causadas por fungos do gênero *Cryptococcus*, esforços foram direcionados a fim de se avaliar as propriedades antifúngicas das bases de Schiff 5, 8, 9, 15, 16, 18, 20, 29 e 31 diante de um número mais representativo desses microrganismos, incluindo doze linhagens de *Cryptococcus gattii* e doze linhagens de *Cryptococcus neoformans*. Parâmetros como concentração inibitória mínima, concentração fungicida mínima e índice de seletividade foram determinados e os resultados foram publicados no periódico *Letters in Applied Microbiology* em 2013.<sup>5</sup>

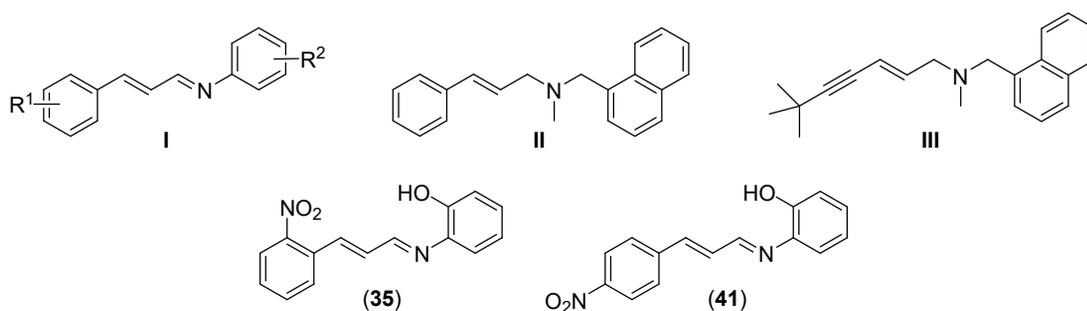
Simultaneamente, dando prosseguimento aos estudos sobre as atividades antifúngicas das bases de Schiff ante dermatófitos, os compostos 5 e 6 foram avaliados contra isolados de *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton interdigitale*. Estudos de interação indicaram um efeito sinérgico entre a base de Schiff 5 e o antifúngico itraconazol, e ela foi tão eficiente quanto o fármaco comercial na redução da carga fúngica na pele de camundongos. Tais resultados se encontram publicados no periódico *Mycopathologia* (2015).<sup>6</sup>



**Figura 2.** Nova série de bases de Schiff sintetizadas empregando-se a radiação de micro-ondas como forma de aquecimento.

E, devido à semelhança estrutural apresentada entre as bases de Schiff obtidas a partir de cinnamaldeídos e os fármacos antifúngicos da classe das alilaminas (Figura 3), uma nova série de compostos com estrutura geral representada por I foi sintetizada e avaliada quanto às suas propriedades antifúngicas.<sup>7</sup> De um total de vinte e três substâncias avaliadas, seis mostraram-se ativas diante de linhagens de *Candida*, *Aspergillus*, *Fonsecaea* e, particularmente, espécies de *Cryptococcus*. De fato, as bases de Schiff 35 e 41 (Figura 3) exibiram valores de concentração inibitória mínima mais baixos do que aqueles apresentados pelo antifúngico fluconazol contra todas as linhagens de *Cryptococcus neoformans* (MIC = 1,33; 1,4 e 5,2 mg mL<sup>-1</sup>, respectivamente) e de *Cryptococcus gattii* (MIC = 5,3; 2,8 e 9,2 mg mL<sup>-1</sup>, respectivamente). Somado a isso, não foram observados efeitos citotóxicos significativos das bases de Schiff diante de células humanas de pulmão, rim ou hemácias, sendo que todas as substâncias avaliadas apresentaram índices de seletividade superiores a 10. Com isso, a partir desse estudo

foi possível concluir que bases de Schiff derivadas de cinamaldeídos apresentam-se como uma nova e promissora classe de agentes antifúngicos. Tais resultados foram recentemente publicados no período *Letters in Applied Microbiology*.<sup>7</sup>



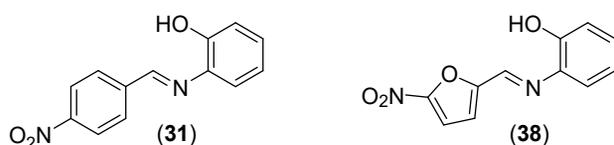
**Figura 3.** Comparação entre as estruturas de bases de Schiff obtidas a partir cinamaldeídos (I) e as estruturas dos antifúngicos naftifina (II) e terbinafina (III); estruturas das bases de Schiff 35 e 41 avaliadas no trabalho.

Além de suas propriedades antifúngicas, as bases de Schiff sintetizadas pelo grupo também têm sido exploradas quanto a outras possíveis aplicações medicinais. Para tal, novas parcerias foram estabelecidas ao longo dos anos, permitindo avaliar os compostos obtidos diante de linhagens de células tumorais, protozoários e vírus. Em trabalho realizado em colaboração com os professores João Ernesto de Carvalho, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Campinas, Luzia Valentina Modolo, do Departamento de Botânica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, Josué Carinhonha Caldas Santos e Isis Martins Figueiredo, ambos do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, os compostos apresentados na Figura 2 foram avaliados quanto às suas capacidades de captura de espécies reativas de nitrogênio, atividades antiproliferativas sobre o crescimento de células tumorais e capacidades de interação com DNA.<sup>8</sup> Em linhas gerais, a partir desse trabalho observou-se que as bases de Schiff hidroxiladas derivadas do *orto*-aminofenol são potentes capturadores de radicais DPPH, e os compostos 5, 9, 15, 16, 18, 20, 29, 31, 35 e 38 foram, inclusive, mais potentes que o controle positivo resveratrol. Em relação às atividades antiproliferativas, novamente os compostos hidroxilados merecem destaque, em especial as bases de Schiff 6 e 9, que apresentaram valores de  $CI_{50}$  na mesma ordem de magnitude daqueles exibidos pelo fármaco doxorubicina ante várias linhagens celulares. E, interessante, tais substâncias também apresentaram as maiores constantes de interação com o DNA, sugerindo que este pode ser o mecanismo de ação responsável por suas atividades citotóxicas. Esses resultados, obtidos por meio da parceria estabelecida com diferentes grupos de pesquisa, possibilitou mais uma publicação na área de Química Medicinal, no periódico *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, em 2017.<sup>8</sup>

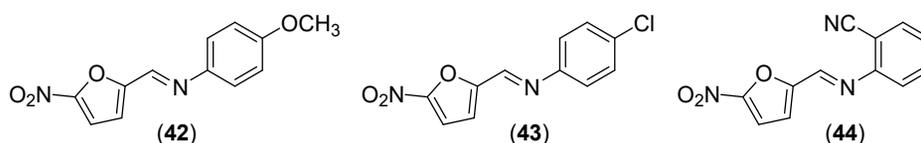
E visto que bases de Schiff são muito usadas como ligantes na síntese de compostos de coordenação, uma nova colaboração foi estabelecida com a professora Leticia Regina de Souza Teixeira, do Departamento de Química da UFMG, na qual os derivados 31 e 38 (Figura 4) foram usados como ligantes na síntese de complexos de cobre (II). Os complexos obtidos foram então avaliados contra o protozoário *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Essas bases de Schiff foram escolhidas em virtude das reconhecidas atividades tripanocidas de compostos nitrados, em adição às suas características estruturais, que as tornam ligantes bidentados propensos à interação com metais. Os resultados obtidos nesse estudo indicaram que o complexo formado a partir de 38 foi mais ativo que a correspondente base de Schiff livre e que o fármaco de referência benznidazol, exibindo  $EC_{50}$  (valor que reduz em 50% o número de parasitas vivos) de  $0,94 \pm 0,17 \mu\text{mol.L}^{-1}$  diante da forma tripomastigota do protozoário. Em 2017, tais resultados foram publicados no periódico *Journal of the Brazilian Chemical Society*.<sup>9</sup>

É importante destacar que a doença de Chagas constitui um grave problema de saúde pública na América Latina e é uma doença emergente em países não endêmicos. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, 6-7 milhões de pessoas estão infectadas pelo *T. cruzi* em todo o mundo e milhares de pessoas morrem a cada ano devido a manifestações clínicas da doença de Chagas. Por outro lado, o número de fármacos disponíveis para o seu tratamento é restrito, compreendendo apenas os nitroderivados nifurtimox e benznidazol.<sup>10</sup> Assim, a busca por novas substâncias ativas ante o *T. cruzi*

é de grande relevância. Nesse sentido, diante dos resultados obtidos no trabalho anteriormente citado, a série de bases de Schiff derivadas do 5-nitrofurfuraldeído foi ampliada com a síntese dos compostos 42-44 (Figura 5) e um conjunto de dez substâncias, incluindo os derivados 31, 32, 35, 37-40, 42-44, foi avaliado em estudos *in vitro* e *in vivo* diante do *T. cruzi*. Os ensaios foram realizados a partir de novas parcerias estabelecidas com as professoras Fernanda Ramos Gadelha, do Departamento de Bioquímica e Biologia Tecidual da Universidade Estadual de Campinas, e Marta de Lana, da Escola de Farmácia e Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto. Esse estudo demonstrou que a base de Schiff 35, derivada do 2-nitrocinnamaldeído e *orto*-aminofenol, possui promissora atividade anti-*T. cruzi*, tendo apresentado significativa redução da parasitemia e maior taxa de sobrevivência em condições controladas nos testes *in vivo*. Os resultados obtidos no trabalho foram publicados no periódico *Biomedicine & Pharmacotherapy* em 2018.<sup>10</sup>

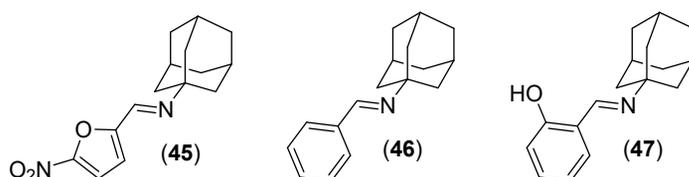


**Figura 4.** Bases de Schiff empregadas como ligantes na obtenção de complexos de cobre (II).



**Figura 5.** Novas bases de Schiff derivadas do 5-nitrofurfuraldeído sintetizadas e avaliadas quanto às suas atividades contra o protozoário *T. cruzi*.

E ainda com relação às bases de Schiff sintetizadas pelo grupo para fins medicinais, a colaboração estabelecida com a professora Edel Figueiredo Barbosa Stancioli, do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, possibilitou a avaliação das propriedades antivirais de três novas substâncias derivadas da amantadina (Figura 6). Os compostos foram testados contra HTLV-1, um vírus oncogênico da família *Retroviridae* que infecta preferencialmente linfócitos T, podendo causar leucemia/linfoma de células T e mielopatia associada ao HTLV, uma doença neuroinflamatória do sistema nervoso central.<sup>11</sup> Esse estudo permitiu verificar que os compostos testados são capazes de modular genes específicos relacionados à resposta inativa viral de maneira dose-dependente, indicando que as bases de Schiff avaliadas têm potencial para serem usadas no tratamento de indivíduos infectados. Tais resultados levaram ao pedido de patente de invenção intitulado “ALDIMITAS SINTÉTICAS, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTRA A INFECÇÃO POR HTLV-1 E USOS”, depositado em 2018.<sup>11</sup>



**Figura 6.** Bases de Schiff derivadas da amantadina avaliadas contra o vírus HTLV-1.

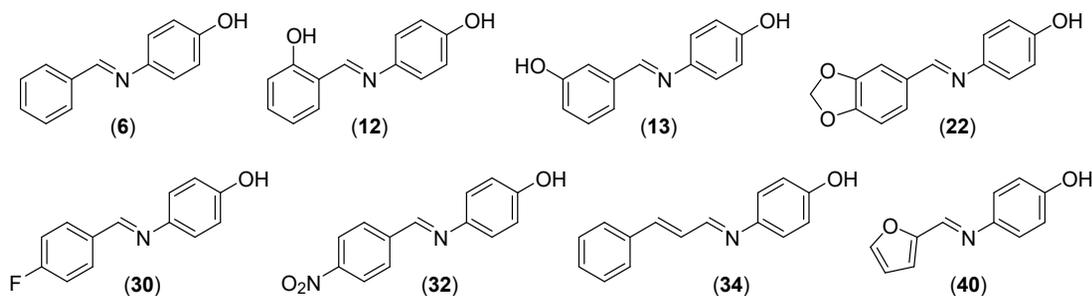
## BASES DE SCHIFF COMO INIBIDORES DE UREASE

Nos últimos anos, o Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica também tem se dedicado à síntese e avaliação de possíveis inibidores de ureases de interesse agrícola e medicinal. Ureases

ocorrem em vários organismos vivos, como plantas, bactérias e fungos e, na presença dessas enzimas, a reação de hidrólise da ureia ocorre  $10^{14}$  vezes mais rápido quando comparada à reação não catalisada. Devido a essa catálise, as ureases podem, rapidamente, hidrolisar a ureia aplicada ao solo, levando a perdas significativas de nitrogênio, que resultam em baixa produtividade agrícola. E, além de prejuízos econômicos, a rápida hidrólise da ureia implica também danos ambientais, visto que a amônia produzida é reconhecidamente um poluente atmosférico.<sup>12</sup> Já na área medicinal, infecções causadas por *Helicobacter pylori* estão diretamente associadas a uma grande produção da enzima urease pelas células bacterianas presentes no estômago do indivíduo, sendo um de seus principais fatores de virulência. A hidrólise da ureia e consequente liberação de amônia leva a um aumento do pH do meio, criando um ambiente favorável para a sobrevivência da bactéria.<sup>13</sup> Nesse contexto, a partir de colaboração com a professora Luzia Valentina Modolo, coordenadora da Rede de Estudos para o Desenvolvimento de Novos Inibidores de Urease, juntamente com o professor Ângelo de Fátima, muitas das bases de Schiff sintetizadas pelo grupo tiveram suas atividades antiureolíticas avaliadas na busca por potenciais inibidores.

Em 2015, setenta e uma bases de Schiff previamente sintetizadas no grupo foram avaliadas *in vitro* diante da enzima urease purificada de *Canavalia ensiformis*. Dentre os compostos testados, trinta e dois exibiram atividade inibitória superior a 20%, a 500  $\mu\text{M}$ , e tiveram seus efeitos avaliados *in vivo* na atividade de ureases da microbiota do solo, a partir de um trabalho realizado em parceria com a EMBRAPA Milho e Sorgo, da cidade de Sete Lagoas, MG. A partir desse trabalho foi possível verificar que oito bases de Schiff testadas (Figura 7) apresentaram atividade inibitória superior à do inibidor-referência tiossulfato de *N*-butiltriamida (NBPT). Cabe ressaltar que, assim como foi observado para as atividades antifúngicas apresentadas pelas bases de Schiff, há uma relação entre estrutura química e atividade antiureolítica dos compostos avaliados. Observando as estruturas apresentadas, percebe-se que todos os compostos mais ativos são derivados do *para*-aminofenol, indicando que esse núcleo é essencial para a inibição da enzima. Adicionalmente, também se verificou que, em geral, os compostos avaliados se mostraram mais estáveis termicamente que o NBPT, característica essencial para o desenvolvimento de novos inibidores. Ainda, experimentos empregando-se pérolas de ureia revestidas com as bases de Schiff foram realizados a fim de verificar seus efeitos no crescimento e desenvolvimento de milho. Foi possível observar que o desenvolvimento da parte aérea da planta cultivada com ureia combinada com o composto **13** foi comparável ao apresentado para as plantas cultivadas na presença do inibidor NBPT. Tais resultados levaram ao pedido de patente de invenção intitulado “PÉROLAS DE UREIA COMBINADAS COM ALDIMINAS, PROCESSO DE OBTENÇÃO E USOS NA AGRICULTURA, E APLICAÇÕES DAS ALDIMINAS NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS”, depositado em 2015.<sup>12</sup>

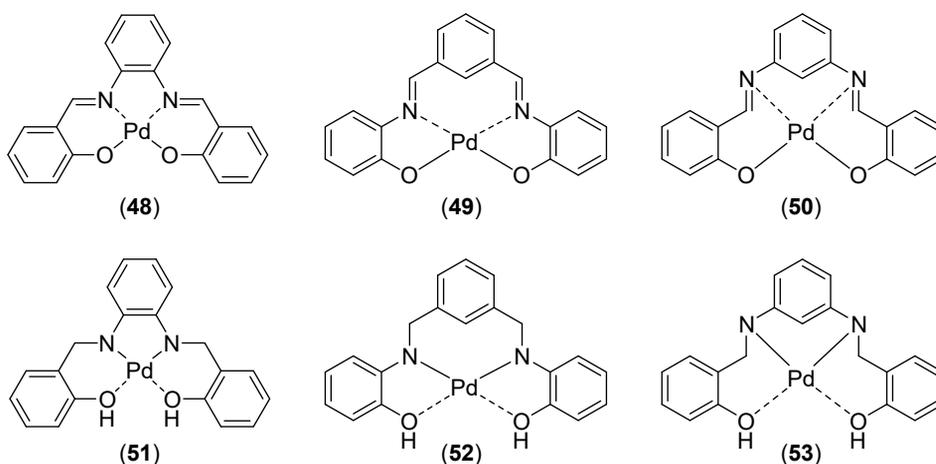
E, complementando esses resultados, novos estudos foram realizados a fim de verificar a fitotoxicidade de bases de Schiff selecionadas ante representantes de plantas monocotiledôneas e dicotiledôneas (alface e milho, respectivamente). Uma vez que os compostos **12**, **13** e **34** (Figura 7) se apresentaram como os inibidores de urease mais ativos, eles foram selecionados para os ensaios de fitotoxicidade. Nenhuma das bases de Schiff em questão se mostrou prejudicial às culturas avaliadas, e os compostos **12** e **13** ainda melhoraram o alongamento das raízes de alface. Os resultados obtidos até então foram publicados no periódico *Industrial Crops and Products*, em 2020, e apontam os compostos **12**, **13** e **34** como promissoras candidatas a aditivos para o desenvolvimento de novos fertilizantes à base de ureia.<sup>14</sup>



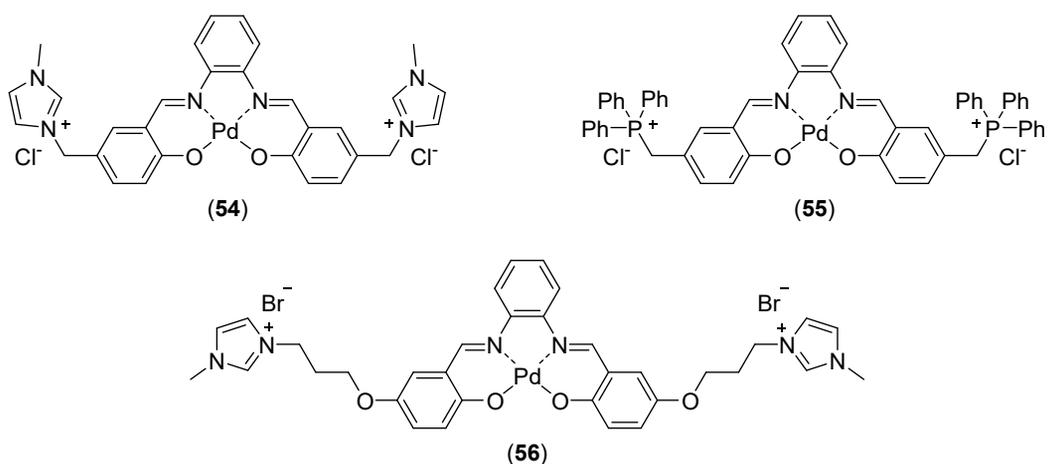
**Figura 7.** Bases de Schiff que se apresentaram mais ativas em ensaios de inibição da enzima urease.

### BASES DE SCHIFF COMO LIGANTES PARA COMPLEXOS METÁLICOS APLICADOS EM CATÁLISE

A síntese de novos complexos metálicos para aplicações em catálise orgânica também tem sido uma das linhas de pesquisa desenvolvidas pelo GEQOB e, novamente, as bases de Schiff se destacam. Em trabalho publicado em 2016, no periódico *ChemistrySelect*, três bases de Schiff tetradentadas e suas correspondentes aminas foram sintetizadas pelo grupo a fim de obter complexos de paládio (II) para a promoção de reações de acoplamento cruzado de Heck (Figura 8).<sup>15</sup> Reações-modelo envolvendo bromobenzeno e estireno, sob condições otimizadas, foram realizadas na presença dos complexos **48-53** levando ao produto de acoplamento (*E*)-estilbeno em rendimentos que variaram entre 47% e 85%. Em adição, todos os complexos avaliados alcançaram número de *turnover* (TON) de 10<sup>3</sup>, valor considerado desejável para aplicações sintéticas. Os catalisadores também se mostraram eficazes na promoção de reações entre iodobenzeno e acrilatos de metila e etila, levando aos correspondentes cinamatos em rendimentos entre 30% e 85%. E, motivado por esses resultados, atualmente o grupo tem se dedicado ao desenvolvimento de novos complexos iônicos de paládio (II) derivados de bases de Schiff e suas aplicações em catálise na reação de Heck em água (Figura 9).



**Figura 8.** Complexos de paládio (II) obtidos a partir de bases de Schiff e suas correspondentes aminas secundárias avaliados como catalisadores para a reação de Heck.



**Figura 9.** Complexos iônicos de paládio (II) derivados de bases de Schiff avaliados em reações de Heck em meio aquoso.

## AGRADECIMENTOS

Os professores Adão Aparecido Sabino, Ângelo de Fátima e Cleiton Moreira da Silva, em nome do Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica, agradecem imensamente a todos os estudantes que integram ou integraram o grupo ao longo desses anos, assim como a todos os colaboradores, que contribuíram e contribuem de forma essencial para o desenvolvimento do GEQOB, sem os quais não seria possível a consolidação do grupo no cenário nacional. Agradecemos também aos órgãos de fomento CAPES, CNPq e FAPEMIG por todo o aporte financeiro concedido no decorrer da história do grupo.

## REFERÊNCIAS

1. Silva, C. M.; Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; Fátima, Â. *J. Adv. Res.* **2011**, 2, 1.
2. Silva, C. M.; Silva, D. L.; Martins, C. V.; Resende, M. A.; Dias, E. S.; Magalhães, T. F.; Rodrigues, L. P.; Sabino, A. A.; Alves, R. B.; de Fátima, Â. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, 78, 810.
3. Silva, C. M.; Fátima, Â.; Alves, R. B. *Resumos da 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Águas de Lindóia, Brasil, 2010.
4. Fátima, Â.; Santos, D. A.; Sabino, A. A.; Alves, R. B.; Silva, C. M.; Martins, C. V. B.; Magalhães, T. F. F.; Silva, D. L.; Gasparoto, A. K.; Stoianoff, M. A. R. *PI 1106432-3*, **2011**.
5. Magalhães, T. F. F.; Silva, C. M.; Fátima, Â.; Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Martins, C. V.; Alves, R. B.; Ruiz, A. L.; Longato, G. B.; Carvalho, J. E.; Resende-Stoianoff, M. A. *Lett. Appl. Microbiol.* **2013**, 57, 137.
6. Gasparto, A. K.; Baltazar, L. M.; Gouveia, L. F.; Silva, C. M.; Byrro, R. M. D.; Rachid, M. A.; Cunha Júnior, A. S.; Resende-Stoianoff, M. A.; Fátima, A.; Santos, D. A. *Mycopathologia* **2015**, 179, 243.
7. Magalhães, T. F. F.; Silva, C. M.; Santos, L. B. F.; Santos, D. A.; Silva, L. M.; Fuchs, B. B.; Mylonakis, E.; Martins, C. V. B.; Resende-Stoianoff, M. A.; Fátima, Â. *Lett. Appl. Microbiol.* **2020**, 71, 490.
8. Silva, C. M.; Silva, M. M.; Reis, F. S.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E.; Santos, J. C. C.; Figueiredo, I. M. Alves, R. B.; Modolo, L. V.; Fátima, Â. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2017**, 172, 129.
9. Martins, D. A.; Bomfim Filho, L. F.; Silva, C. M.; Fátima, Â.; Louro, S. R. W.; Batista, D. G. J.; Soeiro, M. N. C.; Carvalho, J. E.; Teixeira, L. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, 28, 87.
10. Almeida, T. C.; Ribeiro, L. H. G.; Santos, L. B. F.; Silva, C. M.; Branquinho, R. T.; Lana, M.; Gadelha, F. R.; Fátima, Â. *Biomed. Pharmacother.* **2018**, 108, 1703.
11. Stancioli, E. F. B.; Fátima, A.; Franco, G. M.; Silva, C. M. *BR 10 2018 077055 1*, **2018**.
12. Modolo, L. V.; Fátima, A.; Souza, L. T.; Horta, L. P.; Barbosa, G. M.; Ferreira, L. B.; Silva, C. M. *BR10 2015 009891 0*, **2015**.
13. Modolo, L. V.; Souza, A. X.; Horta, L. P.; Araujo, D. P.; Fátima, Â. *J. Adv. Res.* **2015**, 6, 35.
14. Chaves-Silva, S.; Horta, L. P.; Souza, L. T.; Silva, C. M.; Dohanik, C. S.; Goulart, G. A. C.; Marriel, I. E.; Fátima, Â.; Modolo, L. V. *Ind. Crops Prod.* **2020**, 145, 111995.
15. Andrade, A. P. S.; Arantes, L. M.; Kadooca, J. Y.; Carvalho, R. L.; Fátima, Â.; Sabino, A. A. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 886.

## A BIOCATÁLISE NA QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA BRASILEIRA

Katherine L. Romero-Orejón e Anita J. Marsaioli<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** síntese, biocatálise; biotransformação

### INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, devido à demanda de diversos setores, como o farmacêutico e o alimentício, os químicos foram levados a aplicar diversas estratégias sintéticas para a obtenção de compostos de alto valor econômico em grande escala. Entre eles estão os compostos quirais, cujos enantiômeros apresentam propriedades físico-químicas bastante semelhantes, porém diferem na sua atividade óptica. A grande importância desses compostos se deve ao fato de interagirem diferentemente com receptores dos sistemas de transporte e enzimas, alterando os efeitos, como sabor, aroma e atividades biológicas.<sup>1-3</sup>

Com o objetivo de sintetizar compostos orgânicos enantiomericamente enriquecidos, foram desenvolvidos diversos métodos de síntese assimétrica para a produção em níveis laboratorial e industrial. No entanto, esses métodos utilizam catalisadores metálicos, solventes tóxicos e condições de reação extremas, gerando resíduos tóxicos e necessitando várias etapas para a purificação dos enantiômeros, sendo processos pouco amigáveis para o meio ambiente. Portanto, foi necessário procurar alternativas conciliando seus métodos com os princípios da química verde, que tem como objetivo o desenho de produtos e processos químicos sustentáveis, incentivando o uso de fontes renováveis, para reduzir ou eliminar os produtos tóxicos formados.<sup>4,5</sup>

Assim sendo, a biocatálise e a biotransformação são ferramentas verdes para a síntese de compostos quirais onde a síntese assimétrica é realizada por enzimas ou células íntegras de origem microbiana, vegetal ou animal. Entre as diversas vantagens da biocatálise, podemos ressaltar que: os catalisadores biológicos provêm de fontes renováveis, as reações são realizadas em condições brandas, pH neutro e geralmente as reações ocorrem em meio aquoso, à pressão e temperatura ambientes.<sup>6</sup>

Outra vantagem importante da biocatálise está relacionada a estereo-, quimio-, e regioselectividade das enzimas, que permitem a realização de processos multienzimáticos em cascata inspirados na natureza, produzindo compostos orgânicos em processos *one-pot*, com duas ou mais enzimas atuando sequencialmente, com redução das etapas de purificação de compostos intermediários e separação de estereoisômeros.<sup>7,8</sup> Esse enfoque tem a vantagem de reduzir o uso de metais e solventes tóxicos durante o processo, seja na síntese ou no isolamento do produto.

Na década de 1990, a biocatálise tinha conseguido demonstrar seu potencial na síntese orgânica industrial. Deste modo, o mercado global de enzimas cresceu de cerca de US\$ 0,5 bilhão em 1990 para cerca de US\$ 5,0 bilhões em 2016, e com uma previsão de crescimento para US\$ 6,3 bilhões em 2021.<sup>9</sup> Dentro do contexto brasileiro, em 2017 as importações brasileiras de enzimas atingiram US\$ 165 milhões, sendo 12% celulases, enzimas relacionadas com dois setores em crescimento na biocatálise no Brasil: biocombustíveis e especialidades químicas.<sup>10</sup> O Brasil caracteriza-se por ter uma das maiores biodiversidades mundiais, e para explorar plenamente seu potencial é necessário que o desenvolvimento das áreas tecnológicas, como a biotecnologia, seja concretizado. Pode ser a biocatálise um dos processos tecnológicos em destaque dentro das pesquisas brasileiras, trabalhos relacionados à busca de novas enzimas com atividade quimocatalítica e a imobilização de enzimas levam ao desenvolvimento desta área.<sup>11-15</sup>

Um dos primeiros trabalhos brasileiros de biocatálise relata o uso de *Saccharomyces cerevisiae* na redução de  $\alpha$ -haloacetofenonas.<sup>16</sup> A partir desse momento, diversas abordagens em relação à biotransformação e biocatálise brasileira foram relatadas, e nelas podemos destacar o uso de sondas fluorescentes aplicadas à busca de atividades enzimáticas, métodos de imobilização de fluxo contínuo, assim

<sup>a</sup> LaBioChem, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, UNICAMP

como biotransformações por fungos, bactérias e plantas para derracemização de álcoois secundários, oxidação de sulfetos, hidroxilação  $sp^3$  C-H e epoxidação de alcenos.<sup>17</sup>

Neste capítulo, mostraremos o estado da arte relacionado aos trabalhos de aplicação da biotransformação e biocatálise na síntese orgânica desde o período de 2016 até 2020. Mostraremos biocatálises realizadas com enzimas e células íntegras de microrganismos e plantas, aplicadas a reações de hidrólise, redução, oxidação etc., assim como métodos de imobilização para a síntese de compostos intermediários de fármacos.

## CLASSES DE ENZIMAS

Existem diferentes estratégias para aumentar o arsenal biocatalítico industrial, como a imobilização de enzimas, o melhoramento genético das enzimas e a procura de novas atividades catalíticas em microrganismos ou plantas. Inicialmente, a descoberta de enzimas envolvia a coleta de amostras ambientais e o crescimento dos micro-organismos no laboratório determinando as suas atividades catalíticas com triagem de alto rendimento (sigla em inglês HTS) e sondas fluorogênicas.<sup>16</sup> Atualmente, graças ao desenvolvimento da biologia molecular e da bioinformática, são realizadas análises funcionais e estruturais dos genomas sequenciados, revelando a presença de enzimas para futuras aplicações biotecnológicas;<sup>13</sup> todos esses aportes permitiram encontrar enzimas promissoras em sistemas biológicos.

O sistema de nomenclatura da IUPAC, como mostra a Tabela 1, divide as enzimas em seis classes de acordo com os tipos de reação que catalisam, pelo qual cada enzima recebe um número EC do inglês, *Enzyme Commission Number*. Portanto, enzimas diferentes provenientes de microrganismos diferentes, porém catalisadoras da mesma reação, receberam o mesmo código EC.<sup>18</sup> O código que recebe cada enzima é formado por quatro números (p. ex., Lipases EC 3.1.1.3) e permite uma classificação mais específica. O primeiro número está relacionado à classe, o segundo número à subclasse, o terceiro com à subsubclasse e, por último, o quarto indica a reação específica.

**Tabela 1.** Classificação IUPAC de enzimas

Reações de síntese orgânica	Classe de enzima	Código IUPAC	Reação Catalisada
Hidrólises e condensação	Hidrolases	EC 3	Hidrólises e hidrólise reversa
Oxidação e redução	Oxidoredutases	EC 1	Oxidações e reduções
Transformação de grupos funcionais	Transferases	EC 2	Transferência de grupo (p. ex., amino) de um doador para um aceitador
Adição eliminação envolvendo C-O, C-N e Formação/quebra de ligações C-C	Liases	EC 4	Adições (C, N e O) às ligações duplas e reversa
Isomerização	Isomerases	EC 5	Reações de isomerização
	Ligases	EC 6	Acoplado à hidrólise de ATP ou análogo

## REAÇÕES DE BIOCATÁLISE

Com o intuito de melhor entender a aplicação das enzimas na síntese orgânica, dividimos as seguintes seções de acordo com o tipo de reação que catalisam, assim os químicos sintéticos poderão ser auxiliados na procura de alternativas para as reações, encontrando reações de hidrólises, redução, oxidação,

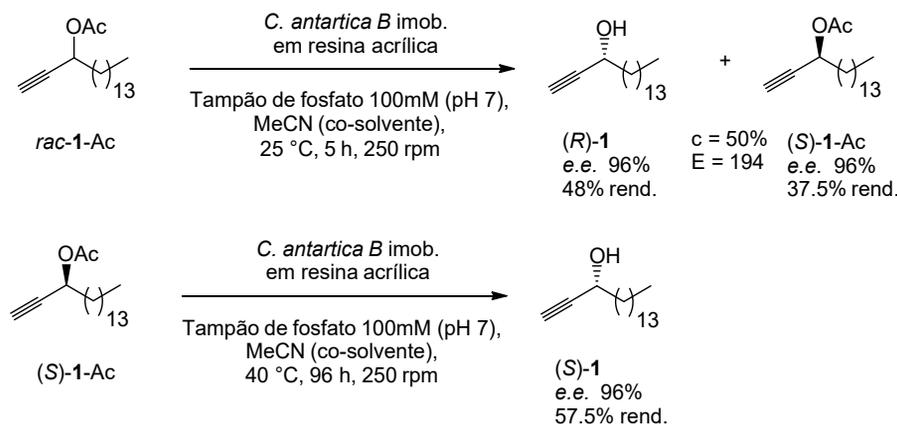
formação de ligações C-C, C-N. Adicionalmente, foram apresentados diversos exemplos de resolução cinética, derracemização e imobilização de enzimas, sendo esta última uma área em constante desenvolvimento nos últimos anos no Brasil, potencializando a aplicação da biocatálise nos processos industriais.

## REAÇÕES HIDROLÍTICAS

As hidrolases têm um papel importante na síntese orgânica, com um amplo número de reações enzimáticas estabelecidas em sistemas aquosos e não aquosos em vários campos da química orgânica. A disponibilidade em larga escala de muitas hidrolases, como acilases, amidases, esterases, lipases e proteases, e sua facilidade de uso sem cofatores, são características importantes para o rápido crescimento desta classe de reação na indústria.<sup>19</sup>

Uma das enzimas mais usadas para reações de hidrólise são as lipases. Elas são classificadas como EC 3.1.1.3. As lipases são bastante conhecidas por apresentarem excelente enantiosseletividade. Elas podem atuar diante de uma ampla quantidade de substratos em condições moderadas, e além disso apresentam uma alta estabilidade em temperatura e pH extremos e podem ser utilizadas tanto em meio aquoso como em meio orgânico e, melhor ainda, não necessitam de cofatores.<sup>20</sup> A maioria das lipases industriais são obtidas a partir de microrganismos que são ativos em meios orgânicos e geralmente catalisam muitas reações orgânicas, incluindo esterificação, transesterificação e acilações regioseletivamente. Essas reações são amplamente utilizadas na resolução cinética de racematos para a preparação de compostos opticamente ativos.<sup>21</sup>

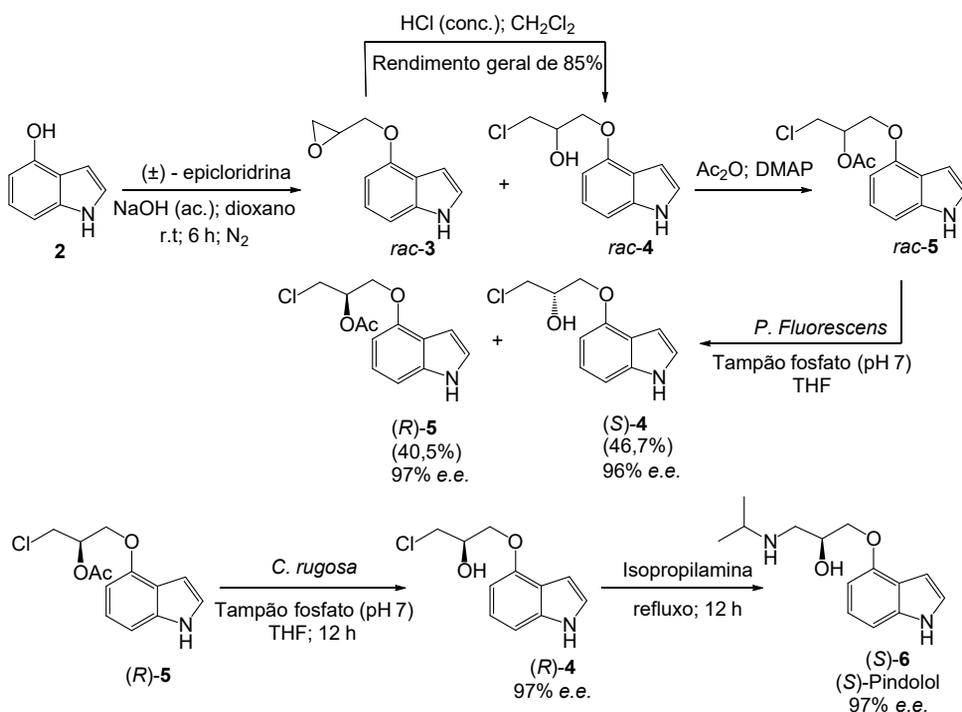
A resolução cinética é um processo eficiente que envolve a conversão dos dois enantiômeros de uma mistura racêmica em produtos, porém em velocidades reacionais diferentes, de forma que apenas um dos enantiômeros permaneça sem ser transformado. Nesse contexto foi reportado um processo biocatalítico sustentável usando um meio reacional estritamente aquoso onde lipases comerciais e não comerciais foram usadas para a resolução cinética de três acetatos de alcinilcarbinol lipídicos racêmicos.<sup>22</sup> As hidrólises catalisadas pelas lipases produziram (*R*)-álcoois e (*S*)-acetatos com valores de *e.e.* a partir de 96% até >99%. Como se observa no Esquema 1, para o composto *rac*-1-Ac foram obtidas conversões ideais de *c* = 50%, dentro da abordagem de resolução cinética e 96% de *e.e.* Além disso, as lipases de *Candida antarctica* do tipo B (CAL B), uma das lipases mais usadas, e a lipase de *C. rugosa* tiveram a capacidade de realizar a hidrólise de (*S*)-1-Ac, levando à formação dos álcoois (*S*)-1.



**Esquema 1.** Resolução cinética mediada por lipase otimizada de *rac*-1-Ac por meio de hidrólise para produzir (*R*)-1 e (*S*)-1.

O estudo da resolução cinética de acetatos de feniletíl halodirinas contendo vários grupos ligados ao anel aromático<sup>23</sup> mostrou que a hidrólise do grupo acetato foi catalisada pela lipase B de *Candida antarctica* (Novozym® 435) produzindo as (*S*)- $\beta$ -halo-hidririnas correspondentes com alta seletividade (*E* > 200) e > 99% *e.e.* Devido à variação das taxas de reação para atingir os 50% de conversão (15 min até 216 h), foram realizados estudos de docagem molecular e com os dados de conformação do ataque próximo permitiu-se esclarecer as diferentes taxas de reação experimentais.

As lipases também oferecem uma alternativa à síntese química convencional para a produção de drogas quirais enantiomericamente puras,<sup>24,25</sup> como a síntese quimioenzimática direta de (*S*)-pindolol.<sup>24</sup> Esta droga, comercialmente conhecida como Visken® (Sandoz) ou Barbloc® (Alpha), é uma substância farmacologicamente ativa para tratamentos de glaucoma, de hipertensão durante a gravidez e de fibromialgia. A síntese quimioenzimática foi proposta para o enantiômero (*S*), visto que ele apresenta 200 vezes mais atividade biológica do que o enantiômero (*R*). Como mostrado no Esquema 2, a etapa principal envolve a síntese convencional do *rac*-5, partindo do composto 2, posteriormente, a resolução cinética enzimática de *rac*-5 com a lipase de *Pseudomonas fluorescens* obtendo a halodrina (*S*)-4 com 96% *e.e.* e (*R*)-5 com 97% *e.e.* O enantiômero (*R*)-5 desta primeira etapa foi submetido a uma reação hidrolítica catalisada por *Candida rugosa* produzindo o (*R*)-4 com 97% *e.e.*, consecutivamente uma reação com isopropilamina levou à formação do (*S*)-pindolol com 97% *e.e.*<sup>24</sup>



**Esquema 2.** Síntese quimioenzimática do (*S*)-pindolol.

Entre as estratégias para melhorar a aplicação das enzimas na indústria têm-se a imobilização de enzimas, que é uma área em desenvolvimento dentro da biocatálise brasileira. Diversos suportes foram relatados para a imobilização de enzimas, tais como partículas magnéticas. Este suporte é comumente utilizado devido à sua superfície altamente específica e à sua fácil separação do meio reacional pelo uso de um ímã. Desse modo, as lipases de *Yarrowia lipolytica* foram imobilizadas em partículas magnéticas de tamanho nanométrico para catalisar a hidrólise do laurato de *p*-nitrofenila, avaliando a regio- e tipo-seletividade. Os resultados mostraram maior estabilidade em pH 6-8 e entre 20° C e 45° C quando imobilizados.<sup>26</sup> Outra alternativa para imobilização e estabilização de lipases é o bagaço de caju (CAB).<sup>27,28</sup> A lipase B de *Candida antarctica*, lipase expressa em *Aspergillus niger*, foi covalentemente imobilizada no CAB, mostrando uma excelente estabilidade e desempenho na síntese quimioenzimática de (*R*)-indanol, quando comparado com a enzima solubilizada. Este sistema foi usado para a hidrólise do acetato de etil *rac*-indanil, fornecendo uma conversão de 50% e 99% *e.e.*

Foram reportados trabalhos de biotransformação com plantas intactas, elas apresentam vantagens como a eliminação da necessidade de cofator, o que é necessário com algumas enzimas isoladas.<sup>29,30</sup> Além disso, o tempo é reduzido devido à facilidade de preparação do sistema reacional, sendo uma alternativa econômica atraente. Como exemplo temos a biotransformação de benzoato de metila, benzoato de etila, acetato de benzila, acetato de *p*-cloro-1-feniletila e acetato de 1-feniletila por reações

de hidrólise catalisadas por grãos de *Ximenia americana*. Os rendimentos foram de 58-98%, com bons valores de 34-87% *e.e.*<sup>30</sup>

## REAÇÕES DE REDUÇÃO

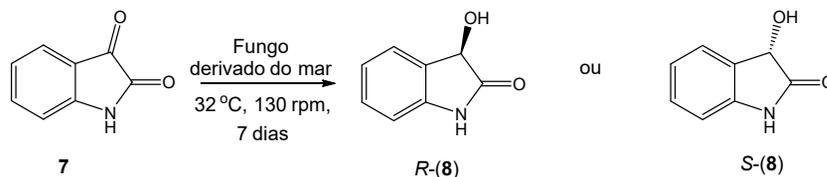
Uma vez que uma reação de redução geralmente implica a transformação de um carbono hibridizado com  $sp^2$  planar em um átomo  $sp^3$  tetraédrico, ela acompanha a geração de estereocentros, o que representa uma reação de dessimetriação. Nesse sentido, existem várias enzimas aplicadas na redução de compostos orgânicos, como as álcool-desidrogenases, ene-redutases, imina-redutases e amina-desidrogenases, sendo as álcool-desidrogenases as mais aplicadas industrialmente para este objetivo.<sup>31</sup>

As álcool-desidrogenases (ADH), também conhecidas como cetorredutases (KRED) ou carbonil-redutases (CRs), são oxidorredutases que catalisam a redução reversível de cetonas e aldeídos, dependentes do cofator de nicotinamida, como o dinucleotídeo de nicotinamida-adenina (NADH) ou o dinucleotídeo de fosfato de nicotinamida-adenina (NADPH) como fontes de hidrogênio. Em contrapartida, são dependentes de  $NAD^+$  e  $NADP^+$  para a catálise oxidativa de álcoois primários ou secundários.<sup>32</sup>

As KRED são enzimas amplamente usadas para a redução de compostos carbonílicos como aldeídos e cetonas, levando à formação de álcoois quirais no caso das cetonas. Elas podem ser utilizadas para reações de derracemização, o que significa a conversão de um racemato em um enantiômero puro, superando a porcentagem de conversão que se consegue com a resolução cinética (máx. 50%). Assim, foi reportada a derracemização por estereoconversão de *sec*-álcoois ((±)-1-ariletanóis) mediada por uma cascata biocatalítica de leveduras de *C. albicans* imobilizadas e cetorredutases comerciais, formando (*R*)-enantiômeros dos álcoois com conversões de 90-99% e com altos excessos enantioméricos (83-99%).<sup>33</sup>

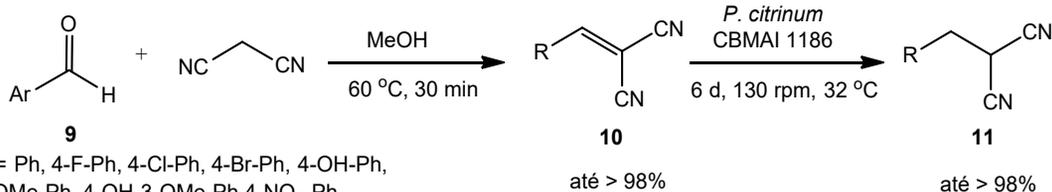
Por outro lado, a biodiversidade de microrganismos marítimos brasileiros é bastante promissora, realizando biotransformações redutivas ou reações biocatalíticas de compostos orgânicos. A versatilidade enzimática desses microrganismos é importante para a estabilidade das suas rotas metabólicas sob condições extremas que apresenta o mar, como por exemplo a variação de pH, as altas concentrações de sal, as pressões e baixas temperaturas.<sup>34</sup> Nesse contexto, foi reportado o uso de células integras de fungos derivados do mar, como *Aspergillus sydowii*, *Penicillium citrinum*, *Mucor racemosus* e a esponja marinha *Cliona varian* para redução assimétrica de compostos orgânicos heterocíclicos,<sup>34</sup>  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados<sup>35</sup> e  $\alpha$ -cloroacetofenonas.<sup>36</sup>

De tal modo, uma das primeiras reduções assimétricas de fungos derivados do mar foi a da isatina (1*H*-indol-2,3-diona) **7**, metabólito derivado do indol, produzindo o dioxindol (3-hidroxi-indolin-2-ona) **8**, como mostrado no Esquema 3. O estudo de diversos fungos do mar revelou que as melhores conversões foram obtidas pelos gêneros *Cladosporium sp.* CBMAI 1237 e *Westerdykella sp.* CBMAI 1679, destacando o fungo *Aspergillus sydowii* CBMAI 935 pelo melhor excesso enantiômero obtido (66%) de (*R*)-**8**.<sup>34</sup>



**Esquema 3.** Biorredução de isatina **7** a dioxindol **8** por cepas de fungos marítimas.

Por outro lado, foi reportada a ene-redução biocatalítica de compostos de condensação de Knoevenagel (compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados) pelo fungo derivado do mar *Penicillium citrinum* CBMAI 1186,<sup>35</sup> como mostrado no Esquema 4. A biorredução quimiosseletiva dos malononitrilos aromáticos **10** se mostra como uma importante ferramenta na síntese de muitos produtos químicos finos e moléculas farmacêuticas. Os produtos catalisados pela ene-redutase do fungo foram obtidos com rendimentos muito bons de até 98%. Com a mesma abordagem, foi reportada a produção de derivados de 2-ciano-3-fenilpropanamida por *Cladosporium sp.* CBMAI 1237.<sup>37</sup>



Ar= Ph, 4-F-Ph, 4-Cl-Ph, 4-Br-Ph, 4-OH-Ph, 4-OMe-Ph, 4-OH-3-OMe-Ph, 4-NO<sub>2</sub>-Ph, piridina, tiofeno, furano

**Esquema 4.** Biorredução de adutos de Knoevenagel **10** pelo micélio do fungo de origem marinha *P. citrinum* CBMAI 1186.

Outra aplicação de biotransformação realizada pelo fungo *Penicillium citrinum* foi na síntese de halo-hidrinas quirais, importantes na indústria farmacêutica.<sup>38</sup> Foram produzidas cloridrinas com NH<sub>4</sub>Cl/Oxone® *in situ* e, em seguida, uma biorredução mediada por células inteiras de fungos como o *Penicillium citrinum* CBMAI 1186, obtendo boas conversões (32-97%) e enantiosseletividades (60-94%).<sup>36</sup> Além dos fungos derivados do mar, outro sistema biológico deste ambiente se mostra atraente por sua atividade catalítica em reações de redução. De tal modo, a *Cliona varians*, esponja do Nordeste do Brasil, mostrou atividade catalítica para redução enantiosseletiva de  $\alpha$ -cetoésteres pró-quirais e isatina, levando à formação de álcoois quirais correspondentes com altas conversões (85-90%) e boas enantiosseletividades (60-74%).<sup>39</sup>

Uma das desvantagens apresentadas pelo uso de biocatalisadores é a capacidade de alguns substratos de inibir as enzimas. Por causa disso, suportes para imobilização de enzimas, como as resinas, se mostram como uma boa alternativa para controlar as concentrações de substrato e do produto ao longo da reação. Portanto, resinas de Amberlite XAD-7 foram usadas como suporte de levedura de panificação (*Saccharomyces cerevisiae*) para a redução assimétrica de  $\alpha$ -alquil,  $\beta$ -aril-enonas.<sup>40</sup> Em alternativa, foi reportada uma metodologia verde usando-se um suporte formado por grânulos de alginato de cálcio em um sistema bifásico de dióxido de carbono supercrítico (scCO<sub>2</sub>) e glicerol a 20%, sendo aplicado para a biotransformação de  $\beta$ -cetoéster, conseguindo o produto enantiopuro (S)-etil-3-hidroxi-butirato, atingindo valores de 77% de conversão em 6 h e > 99% *e.e.* Este método evidenciou diferenças significativas quando comparado ao sistema bifásico de heptano/glicerol.<sup>41</sup>

Recentemente, partes frescas de plantas foram utilizadas como biocatalisadores de redução sempre que a célula vegetal apresentasse enzimas com essa atividade catalítica e o sistema de regeneração de cofator estivesse presente. Assim, foi reportada a redução estereosseletiva de cetoésteres pela palma-forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) e inhambu (*Dioscorea trifida* L.) com conversões e seletividades moderadas a boas.<sup>42</sup> Adicionalmente, foi avaliada a capacidade biocatalítica redutiva para compostos carbonílicos de cenouras roxas,<sup>43</sup> grãos de *Ximenia americana*<sup>30</sup> e sementes de *Sinapis alba* L. (mostarda amarela).<sup>44</sup>

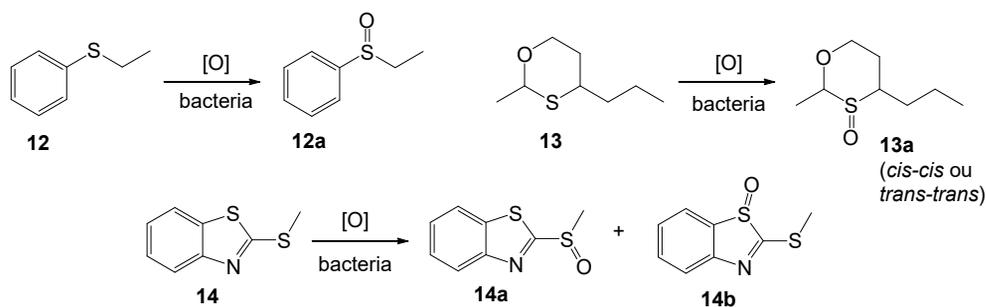
## REAÇÕES DE OXIDAÇÃO

A oxidação de compostos orgânicos é uma das etapas mais importantes para introduzir grupos funcionais em compostos orgânicos como os alcanos, os alcenos ou moléculas aromáticas, para convertê-los em produtos intermediários com maior valor, como álcoois, aldeídos, cetonas e ácidos carboxílicos. Geralmente, as metodologias tradicionais apresentam várias desvantagens em termos de química verde, como o uso de oxidantes metálicos sendo ambientalmente incompatíveis em grande escala, reações colaterais não desejadas por causa da falta de oxidação quimiosseletiva e a dificuldade de realizar oxidação régio- e estereosseletiva. Além disso, os métodos com oxigênio molecular como oxidante não são eficientes, apesar de o oxigênio ser um catalisador inócuo e mais barato.<sup>31</sup>

Nesse contexto, a biocatálise e a biotransformação aplicadas em reações de oxidação de compostos orgânicos podem diminuir essas desvantagens, em especial quando a estereosseletividade é necessária, conseguindo a oxidação seletiva de compostos quirais. Portanto, enzimas como as oxigenases e oxidases têm a capacidade de catalisar essas reações, as primeiras usando um oxigênio molecular como cossustrato, enquanto as segundas são responsáveis pela transferência de elétrons.<sup>31</sup> As mono-oxigenases obedecem a um mecanismo geral no modo de transferência de oxigênio, apesar de os

mecanismos de reação diferirem entre os subtipos das mono-oxigenases.<sup>45</sup> Elas incorporam um átomo de oxigênio molecular no substrato, enquanto o restante é reduzido por um doador de elétrons (o cofator), como o NADH ou NADPH, levando à formação de água como subproduto. Esta catálise envolve a transferência de quatro elétrons entre o substrato e o cofator, equitativamente.

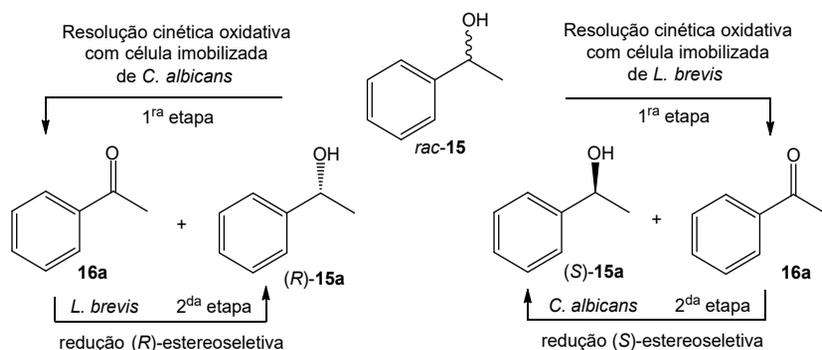
Assim, mono-oxigenases das cepas bacterianas *B. megaterium* e *Pseudomonas* sp. conseguiram oxidar eficientemente três sulfetos orgânicos diferentes 12-14 em seus sulfóxidos correspondentes 12-14a e 14b, como se observa no Esquema 5. Neste estudo, ensaios de triagem de alto rendimento (HTS) com base em fluorescência e multibiorreações foram usados para monitorar oxidações de sulfeto orgânico em diversas cepas bacterias heterotróficas, isoladas de uma drenagem de minas de cobre neutro em Mina do Sossego, Canaã dos Carajás, no Brasil.<sup>46</sup> Destacamos que o sulfeto 13 foi oxidado a sulfóxido 13a, gerando um novo aroma valorizado pelas indústrias de fragrâncias.<sup>46</sup>



**Esquema 5.** Substratos **12-14** usados para a detecção da bio-oxidação de sulfetos orgânicos e seus respectivos sulfóxidos (**12a-14a, 14b**).

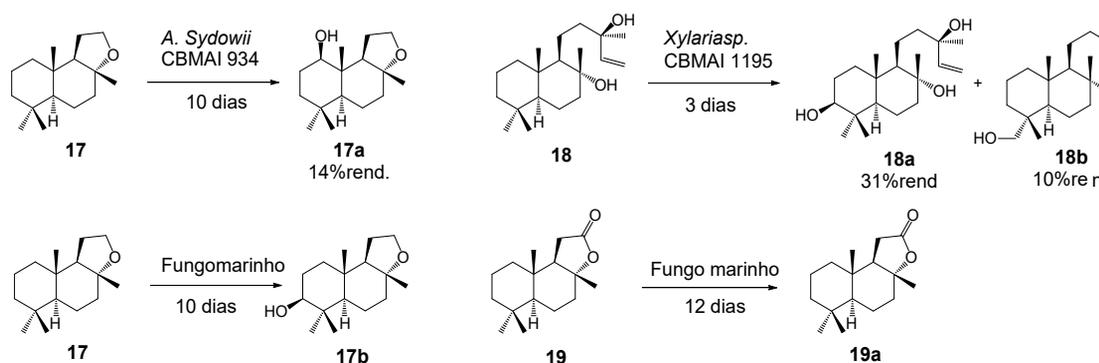
A importância das oxidases aumentou devido à sua capacidade de catálise oxidativa em álcoois e aminas, pois as aminas quirais são requisitadas na indústria farmacêutica e agroquímica pelas suas atividades biológicas amplamente reconhecidas, além de serem intermediários quirais nas sínteses de estruturas de alto valor. Dentro das oxidases, as monoaminoxidases (MAOs), dependentes do cofator dinucleótido de flavina e adenina (FAD), catalisam a oxidação de aminas gerando iminas com uma redução concomitante do cofator FAD com produção do peróxido de hidrogênio.<sup>47</sup> Embora as iminas sejam compostos instáveis, difíceis de isolar e armazenar, a atividade catalítica das MAOs faz com que elas sirvam principalmente para serem aplicadas em reações de derracemização cíclica de aminas e dessimetriação de *sec*-aminas cíclicas.<sup>31</sup> Essas enzimas foram detectadas em fungos da pele, sendo o fungo *Neopestalotiopsis* sp. CBMAI 2030 o que apresentou maior atividade catalítica, capaz de biotransformar a 2-metil-6-propilpiperidina, 2-metil-6-butilpiperidina e 2-metil-6-pentilpiperidina em piperidina com 11, 14 e 24% de conversão, respectivamente, pela presença de MAOs.<sup>15</sup> A atividade catalítica das MAOs neste fungo foi detectada com sondas fluorogênicas e triagem de alto desempenho, e também foi detectada a presença de transaminases.

Por outro lado, a derracemização de misturas racêmicas é uma das técnicas amplamente usadas pela indústria visando obter compostos enantiomericamente puros. A resolução cinética onde apenas se consegue alcançar rendimentos de 50% do produto puro é ainda uma alternativa viável. Dentro da derracemização existem diversas abordagens, como a resolução cinética dinâmica, por estereoinversão, enantioconvergência ou derracemização cíclica.<sup>48</sup> Desse modo, foi reportada uma abordagem de derracemização de *rac*-15-feniletanol por estereoinversão mediada pelos microrganismos *C. albicans* CCT 0776 e *L. brevis* CCT 3745 em processo em *tandem*.<sup>49</sup> Como se mostra no Esquema 6, para a formação do enantiômero (*R*)-15a foram usadas células imobilizadas de *C. albicans* durante a primeira etapa e células livres de *L. brevis* durante a segunda etapa, obtendo-se 85% de conversão, 50% de rendimento e 80% *e.e.*, enquanto a inversão dos microrganismos produziu (*S*)-15a com 75% de rendimento e com 80% *e.e.*<sup>49</sup> No entanto, por derracemização cíclica, foram reportados rendimentos de 89% e 98% *e.e.* para (*R*)-15a. Adicionalmente, foi avaliado o potencial de células íntegras de *Candida albicans* para catalisar a resolução cinética oxidativa de *rac*-15-feniletanol, além de outros álcoois secundários, com rendimentos bons a moderados e excelentes > 90% *e.e.*



**Esquema 6.** Processo de derracemização de *rac-15* usando de *C. albicans* e *L. brevis* em tandem para obter enantiômeros separadamente.

Na indústria de perfumes, o ambrox é reconhecido como um ingrediente valioso devido ao seu perfume único e à função fixadora. Ele é um dos principais componentes do âmbar cinza, substância sólida e gordurosa que se encontra no trato digestivo do cachalote. Devido à sua baixa disponibilidade e como consequência seu alto preço, várias estratégias de síntese foram desenvolvidas.<sup>50</sup> Assim, foi reportada pela primeira vez a bio-hidroilação de (-)-ambrox® **17** e outros produtos naturais, como o (-)-esclareol **18**, e a (+)-esclareolida **19**, por células integras de fungos derivados do mar brasileiro. Depois de uma triagem, os fungos *Aspergillus sydowii* CBMAI 934, *Botryosphaeria* sp., *Eutypella* sp. e *Xylaria* sp. apresentaram enzimas oxidorreduzases com atividades catalíticas ativas para a hidroilação regioseletiva dos produtos naturais,<sup>51</sup> obtendo como produtos os metabólitos hidroilados, como se mostra no Esquema 7.



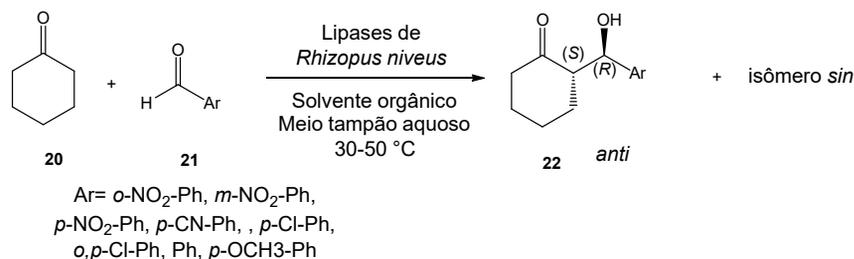
**Esquema 7.** Bio-hidroilação dos metabólitos **17**, **18** e **19** catalisada por fungos derivados do mar.

## FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-CARBONO

Geralmente, as reações de biocatálise ou de biotransformação têm como objetivo a modificação de grupos funcionais através da quebra de ligações. No entanto, existem enzimas que são capazes de formar ligações entre dois átomos de carbono de uma maneira estereosseletiva, elas são classificadas dentro do grupo das liases e comumente são controladas por equilíbrio. Apesar do sucesso de diversas metodologias de síntese orgânica clássica, a maioria delas apresenta desvantagens, como a necessidade de complexos quirais com metais para atingir a estereosseletividade e o fato de serem instáveis em meio aquoso, resultando pouco convenientes para os compostos com grupos funcionais polares.<sup>31</sup>

Há aldolases que são altamente específicas para realizar reações aldólicas para a indústria, entretanto o seu limitado escopo de substratos torna sua aplicação menos atraente.<sup>31</sup> Por esse motivo, a procura de atividades promíscuas de enzimas como lipases de diversos microrganismos é uma alternativa. No entanto, é importante distinguir entre o sítio ativo e o aminoácido que realizará a catálise. Nesse contexto, Birolli et al.<sup>52</sup> reportaram um novo catalisador verde para reações aldólicas e novas

possibilidades para as lipases. Assim, a lipase de *Rhizopus niveus* realizou uma catálise proteica inespecífica (fora do sítio catalítico) em reações aldólicas entre cicloexanona 20 e aldeídos aromáticos 21 na presença de solventes orgânicos com água ou solução tampão, obtendo rendimentos de 0-99% e 6-55% *e.e.*, respectivamente, como se mostra no Esquema 8. Porém, os produtos aldólicos *anti*-22 foram detectados em condições desnaturantes, quando as lipases perdem a estabilidade do sítio catalítico. Isso mostra que as reações nas condições avaliadas procederam por catálise de proteínas inespecíficas com enantiosseletividade moderada, e não por atividade promíscua.<sup>52</sup>



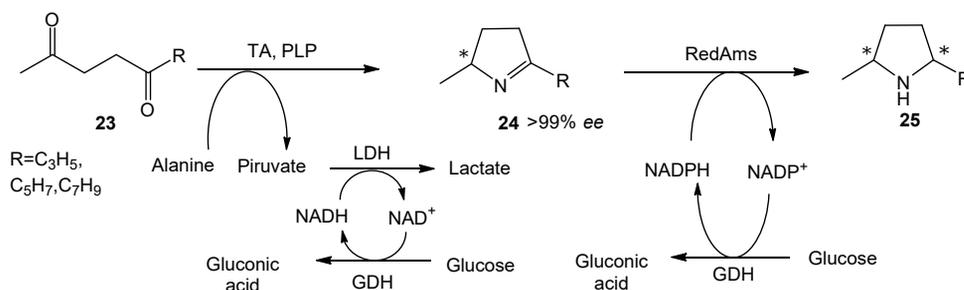
**Esquema 8.** Reação aldólica entre nitrobenzaldeídos e cicloexanona por lipases.

Em geral, os processos biológicos e reações biocatalíticas são realizados em meio aquoso.<sup>53</sup> Por isso, os compostos apolares são insolúveis em aplicações biocatalíticas, assim os sistemas de reação em miniemulsão são uma alternativa, possibilitando o uso de compostos apolares em um meio reacional composto majoritariamente por água. Assim, pela primeira vez, a reação aldólica por lipase de *Rhizopus niveus* em sistemas de miniemulsão (reatores de emulsão) foram aplicados.<sup>54</sup>

## FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-NITROGÊNIO

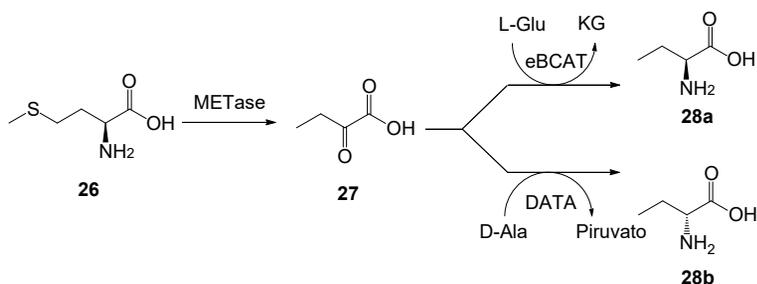
O grupo amino encontra-se presente em muitos compostos bioativos, como os fármacos de pequenas moléculas, e dentro deles 84% apresentam pelo menos um átomo de nitrogênio, 59% apresentam um heterociclo nitrogenado e grande parte dessas moléculas são quirais.<sup>55</sup> Por esse motivo, o desenvolvimento de metodologias e estratégias para a síntese de aminas quirais é de grande interesse tanto para a indústria farmacêutica como para as de química fina e agrotóxicos. As transaminases (TAs) ou aminotransferases são enzimas dependentes de piridoxal-5'-fosfato (PLP) e são capazes de promover reação de aminação redutiva régio- e estereosseletiva de cetonas usando um doador de grupo amino.<sup>56</sup>

Costa et al.<sup>57</sup> reportaram um processo multienzimático *one-pot* envolvendo TAs e aminase redutivas (RedAms) para sintetizar pirrolidinas 2,5-dissubstituídas **25** com altos valores de conversão e excessos enantiomérico e diastereomérico (> 99%), como se mostra no Esquema 9. Para isso, foi usada 1,4-dicetona **23** como substrato, e a transaminação ocorreu na carbonila menos impedida, posteriormente ocorreu uma ciclização espontânea que levou à formação das pirrolinas **24**, as quais apresentam um grupo imino, sendo imediatamente reduzidas pela enzima RedAm, formando as pirrolidinas enantiomericamente puras em 24 h.



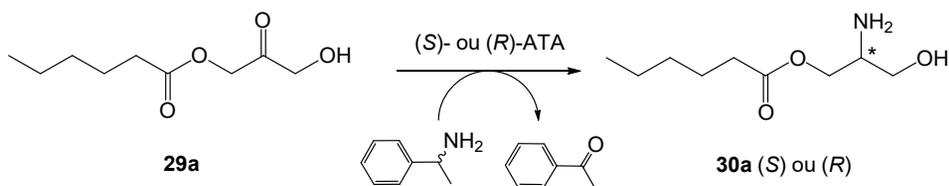
**Esquema 9.** Processo multienzimático *one-pot* envolvendo TAs e RedAms para sintetizar pirrolidinas 2,5-dissubstituídas.

Em outro exemplo, foi reportada uma reação biocatalítica em cascata para a síntese assimétrica dos aminoácidos não naturais, L- e D-homoalanina, importantes nas aplicações farmacêuticas.<sup>58</sup> O método enzimático apresenta duas etapas, na primeira etapa ocorre uma  $\gamma$ -eliminação na L-metionina **26** catalisada pela enzima L-metionina  $\gamma$ -liase (METase) proveniente de *Fusobacterium nucleatum*, levando à formação do 2-oxobutirato **27**, como se mostra no Esquema 10. Na segunda etapa, foi catalisada a conversão de **27** para L- e D-homoalanina com diferentes aminotransferases de aminoácidos (eBCAT e DATA). A eBCAT, usou-se L-glutamato como o doador do grupo amino, produzindo L-homoalanina **28a** com conversões de 32,5%, rendimentos de 28% e 99% *e.e.* Por outro lado, com a aminotransferase (DATA) usou-se D-alanina como um doador de amino, produzindo a D-homoalanina **28b**, com conversões de 87,5% e rendimentos de 69% e 90% *e.e.*



**Esquema 10.** Reação em cascata esquemática para a síntese assimétrica de D- ou L-homoalanina.

A síntese assimétrica de derivados de serinol, que exibem uma gama de propriedades farmacológicas, foi investigada empregando-se diferentes transaminases como biocatalisadores e  $\alpha$ -feniletilamina como doador do grupo amina, como mostrado no Esquema 11. As condições de reação foram otimizadas, conseguindo-se conversões de até 92% e excelentes excessos enantioméricos de até 99% *e.e.*, permitindo a obtenção dos enantiômeros (*R*) e (*S*) do monoéster de serinol **30a** a partir do composto **29a**.<sup>59</sup>



**Esquema 11.** Síntese assimétrica de monoésteres de serinol.

Vale mencionar que suportes magnéticos desenvolvidos para imobilizar enzimas têm a vantagem de permitir a purificação dos produtos aplicando-se ímãs. O primeiro trabalho utilizando nanopartículas como suporte para catalisadores híbridos foi abordado por Ferraz et al.<sup>60</sup> e nele foram utilizados para a resolução cinética dinâmica do (*rac*)-1-feniletilamina obtendo aminas quirais. Catalisadores de 50-100 nm formados por lipases CalB e Pd foram imobilizados em sistemas *batch* e fluxo contínuo, e com o sistema de fluxo contínuo foram obtidos > 99% de *e.e.* em 60 min de reação, no entanto os resultados de conversão e seletividade foram melhores nos sistemas do tipo *batch*, com valores de > 99% e 95%, respectivamente.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos órgãos de fomento FAPESP, CNPq, CAPES, e ao Instituto de Química da UNICAMP.

## REFERÊNCIAS

1. Pelletier, S. W. *Alkaloids Chem. Biol. Perspect.* **1983**, *1*, 1.
2. Alvarez-Rivera, G.; Bueno, M.; Ballesteros-Vivas, D.; Cifuentes, A. *TrAC\_Trends Anal. Chem.* **2020**, *123*, 115761.
3. Wu, S.; Snajdrova, R.; Moore, J. C.; Baldenius, K.; Bornscheuer, U. T. *Angew. Chemie\_Int. Ed.* **2020**, *59*, 2.
4. Sheldon, R. A.; Woodley, J. M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 801.
5. Blamey, J. M.; Fischer, F.; Meyer, H.-P.; Sarmiento, F.; Zinn, M. In: *Biotechnology of Microbial Enzymes*. Elsevier, 2017; pp. 347-403.
6. Goswami, A.; Stewart, J. D. In: Goswami, A.; Stewart, J. D., Eds. *Organic Synthesis Using Biocatalysis*. Elsevier, 2016; p. 1-38.
7. Sigrist, R.; Costa, B. Z.; Marsaioli, A. J.; Oliveira, L. G. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 394.
8. Sperl, J. M.; Sieber, V. *ACS Catal.* **2018**, *8*, p. 2385-2396.
9. Chapman, J.; Ismail, A. E.; Dinu, C. Z. *Catalysts* **2018**, *8*, 20.
10. Andraus, J.; Camassola, M.; Oliveira Faber, M.; Santana Ferreira-Leitão, V. *Biocatal. Biotransformation* **2019**, *37*, 1.
11. Gonçalves, C. C. S.; Marsaioli, A. J. *Quim. Nova* **2013**, *36*, 1587.
12. Tormet-González, G. D.; Wilson, C.; Oliveira, G. S.; Santos, J. C.; Oliveira, L. G.; Dias, M. V. B. *Acta Crystallogr. Sect. D Struct. Biol.* **2020**, *76*, 868.
13. Ferraz, C. A.; Nascimento, M. A.; Almeida, R. F. O.; Sergio, G. G.; Junior, A. A. T.; Dalmônico, G.; Caraballo, R.; Finotelli, P. V.; Leão, R. A. C.; Wojcieszak, R.; Souza, R. O. M. A.; Itabaiana, I. *Mol. Catal.* **2020**, *493*, 111106.
14. Bassut, J.; Rocha, Â. M. R.; França, A. S.; Leão, R. A. C.; Monteiro, C. M. F. T.; Afonso, C. A. M.; Souza, R. O. M. A. *Mol. Catal.* **2018**, *459*, 89.
15. Costa, J. H.; Costa, B. Z.; Angelis, D. A.; Marsaioli, A. J. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *101*, 6061.
16. Carvalho, M.; Okamoto, M. T.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2073.
17. Birolli, W. G.; Ferreira, I. M.; Alvarenga, N.; Santos, D. A.; Matos, I. L.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 481.
18. Sheldon, R. A.; Brady, D. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2859.
19. Wohlgemuth, R.; Blaser, H.; Federsel, H., Eds. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*. Wiley: Weinheim, Germany, 2010.
20. Angajala, G.; Pavan, P.; Subashini, R. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2016**, *7*, 257.
21. Bandeira, P. T.; Alnoch, R. C.; Oliveira, A. R. M.; Souza, E. M.; O.P., F.; Krieger, N.; Piovan, L. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *125*, 58.
22. Almeida, D. K. C.; Silva, M. R.; Mattos, M. C.; Nunes, F. M.; Ballereau, S.; Génisson, Y.; Maraval, V.; Chauvin, R.; Oliveira, M. C. F. *Mol. Catal.* **2020**, *488*, 110926.
23. Fonseca, T. S.; Vega, K. B.; Silva, M. R.; Oliveira, M. C. F.; Lemos, T. L. G.; Contente, M. L.; Molinari, F.; Cespugli, M.; Fortuna, S.; Gardossi, L.; Mattos, M. C. *Mol. Catal.* **2020**, *485*, 110819.
24. Lima, G. V.; Silva, M. R.; Sousa Fonseca, T.; Lima, L. B.; Oliveira, M. C. F.; Lemos, T. L. G.; Zampieri, D.; Santos, J. C. S.; Rios, N. S.; Gonçalves, L. R. B.; Molinari, F.; de Mattos, M. C. *Appl. Catal. A Gen.* **2017**, *546*, 7.
25. Fonseca, T. S.; Lima, L. D.; Oliveira, M. C. F.; Lemos, T. L. G.; Zampieri, D.; Molinari, F.; Mattos, M. C. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2110.
26. Akil, E.; Carvalho, T.; Bárea, B.; Finotelli, P.; Lecomte, J.; Torres, A. G.; Amaral, P.; Villeneuve, P. *Biochem. Eng. J.* **2016**, *109*, 101.
27. Souza, T. C.; Fonseca, T. S.; Costa, J. A.; Rocha, M. V. P.; Mattos, M. C.; Fernandez-Lafuente, R.; Gonçalves, L. R. B.; Santos, J. C. S. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *130*, 58.
28. Souza, T. C.; Sousa Fonseca, T.; Sousa Silva, J.; Lima, P. J. M.; Neto, C. A. C. G.; Monteiro, R. R. C.; Rocha, M. V. P.; Mattos, M. C.; Santos, J. C. S.; Gonçalves, L. R. B. *Bioprocess Biosyst. Eng.* **2020**, *43*, 2253.
29. Maia da Silva, F. F.; Ferreira, D. A.; Monte, F. J. Q.; Mattos, M. C.; Lemos, T. L. G. *Ind. Crops Prod.* **2016**, *84*, 22.
30. Silva, R. A. C.; Mesquita, B. M.; Farias, I. F.; Nascimento, P. G. G.; Lemos, T. L. G.; Queiroz Monte, F. J. *Mol. Catal.* **2018**, *445*, 187.
31. Faber, K. *Biotransformations in organic chemistry*. Springer, 2018; Vol. 4.
32. Turner, N. J.; Humphreys, L. *Biocatalysis in organic synthesis: The retrosynthesis approach*. Royal Society of Chemistry, 2018.
33. Nasário, F. D.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 772.
34. Birolli, W. G.; Ferreira, I. M.; Jimenez, D. E. Q.; Silva, B. N. M.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; Porto, A. L. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 1023.
35. Jimenez, D. E. Q.; Ferreira, I. M.; Birolli, W. G.; Fonseca, L. P.; Porto, A. L. M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7317.
36. Moraes, A. T. B.; Ferreira, I. M.; Jimenez, D. E. Q.; Porto, A. L. M. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2018**, *16*, 314.
37. Birolli, W. G.; Zanin, L. L.; Jimenez, D. E. Q.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2020**, *22*, 317.

38. Zhang, J.; Wang, J.; Qiu, Z.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6859.
39. Riatto, V. B.; Victor, M. M.; Sousa, J. F.; Menegola, C. **2019**, *30*, 149.
40. Silva, R. M.; Okano, L. T.; Rodrigues, J. A. R.; Clososki, G. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 939.
41. Silva Serres, J. D.; Taisline Bandeira, P.; Cabral Zappani, P.; Piovan, L.; Corazza, M. L. *J. Supercrit. Fluids* **2019**, *143*, 330.
42. Victor, M. M.; Uchôa, J. E.; Riatto, V. B. *Ind. Crops Prod.* **2017**, *96*, 126.
43. Omori, A. T.; Lobo, F. G.; Amaral, A. C. G.; Souza de Oliveira, C. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2016**, *127*, 93.
44. Sousa, E. Y. A.; Silva, F. F. M.; Souza, J. M. O.; Ferreira, D. A.; Emos, T. L. G.; Monte, F. J. Q. *Ind. Crops Prod.* **2019**, *141*, 111729.
45. Torres Pazmiño, D. E.; Winkler, M.; Glieder, A.; Fraaije, M. W. *J. Biotechnol.* **2010**, *146*, 9.
46. Costa, B. Z.; Rodrigues, V. D.; Oliveira, V. M.; Ottoboni, L. M. M.; Marsaioli, A. J. *Brazilian J. Microbiol.* **2016**, *47*, 846.
47. Grogan, G. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2018**, *43*, 15.
48. Gruber, C. C.; Lavandera, I.; Faber, K.; Kroutil, W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1789.
49. Nasário, F. D.; Cazetta, T.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 404.
50. Yang, S.; Tian, H.; Sun, B.; Liu, Y.; Hao, Y.; Lv, Y. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1.
51. Martins, M. P.; Ouazzani, J.; Arcile, G.; Jeller, A. H.; Lima, J. P. F.; Seleglim, M. H. R.; Oliveira, A. L. L.; Debonsi, H. M.; Venâncio, T.; Yokoya, N. S.; Fujii, M. T.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2015**, *17*, 211.
52. Birolli, W. G.; Fonseca, L. P.; Porto, A. L. M. *Catal. Letters* **2017**, *147*, 1977.
53. Faber, K. *Biotransformations in Organic Chemistry* **2011**.
54. Birolli, W. G.; Porto, A. L. M.; Fonseca, L. P. *Biore-sour. Technol.* **2020**, *297*, 122441.
55. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
56. Simon, R. C.; Richter, N.; Busto, E.; Kroutil, W. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 129.
57. Costa, B. Z.; Galman, J. L.; Slabu, I.; France, S. P.; Marsaioli, A. J.; Turner, N. J. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4733.
58. Silva, M. V. M.; Costa, I. C. R.; Souza, R. O. M. A.; Bornscheuer, U. T. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 407.
59. Costa, I. C. R.; Souza, R. O. M. A.; Bornscheuer, U. T. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1183.
60. Ferraz, C. A.; Nascimento, M. A.; Almeida, R. F. O.; Sergio, G. G.; Junior, A. A. T.; Dalmônico, G.; Caraballo, R.; Finotelli, P. V.; Leão, R. A. C.; Wojcieszak, R.; Souza, R. O. M. A.; Itabaiana, I. *Mol. Catal.* **2020**, *493*, 111106.

## **LABSELEN: DA FORMAÇÃO À CONSOLIDAÇÃO DE UM GRUPO INTERNACIONALMENTE RECONHECIDO**

**Antonio Luiz Braga<sup>a</sup>**

**Palavras-chave:** química verde; catálise; selênio

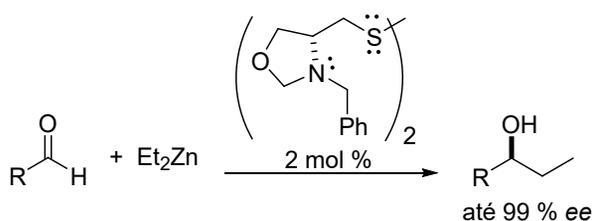
O LabSelen, Laboratório de Síntese de Substâncias Quirais ou Bioativas de Selênio, teve início em 1985, quando, ainda recém-mestre, assumi uma vaga de Professor Assistente no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria, RS. Na verdade, tudo começou quando ingressei no curso de Bacharelado em Química, na UFSCar, no segundo semestre de 1977. No terceiro ano do curso tive a oportunidade de iniciar minha iniciação científica sob a orientação do Prof. Dr. José Tércio Barbosa Ferreira, trabalhando com o desenvolvimento de novas metodologias de preparação e clivagem de epóxi-álcoois e estudos envolvendo a preparação de compostos de selênio e enxofre e suas aplicações em síntese, com bolsa da FAPESP. Naquela ocasião, o Prof. João Valdir Comasseto também fazia parte do grupo de pesquisa. Com esses professores tive a oportunidade não apenas de aprimorar o conhecimento científico, mas também de desenvolver o pensamento crítico, ter iniciativa e criatividade. O Professor Tércio, embora bastante jovem, tinha uma habilidade ímpar de discutir a química no Brasil, o que me permitiu ter um conhecimento global da área e me interessar ainda mais pela química orgânica. O trabalho de iniciação científica propiciou a publicação de três artigos científicos, sendo dois em periódicos internacionais. Um desses artigos, realizado em colaboração com o Prof. João Valdir Comasseto, foi um dos poucos trabalhos produzidos no Brasil a merecer citação em sucessivas edições do importante livro-texto de Jerry March. O laboratório do Prof. Tércio, na UFSCar, possuía boas condições de realização de pesquisas e eu poderia ter iniciado a Pós-Graduação no Departamento de Química na referida instituição. No entanto, meu espírito explorador me levou a acompanhar o Prof. Comasseto, que havia se transferido para o Instituto de Química da USP. Assim, em março de 1982 ingressei no mestrado na Universidade de São Paulo (USP), inicialmente sob a orientação do Prof. Nicola Petragnani, uma vez que o Prof. Comasseto ainda não era credenciado no Programa de Pós-Graduação. No mestrado desenvolvi a síntese de seleno- e tio-acetilenos a partir de calcogenofosforanas correspondentes. Considero que tive um bom aproveitamento naquele período, com a publicação de três artigos em periódicos internacionais, mesmo com todas as limitações, à época, relacionadas a equipamentos, pois o IQ-USP não possuía equipamento de grande porte voltado para a síntese orgânica, como o espectrômetro de massas, tendo apenas um único RMN antigo T-60 Varian, de onda contínua. Esse período de mestrado na USP foi bastante produtivo do ponto de vista científico e político, pois nosso grupo mantinha contatos com todos os laboratórios de síntese do país. Além disso, o excelente grupo de colegas que encontrei na época no laboratório do Prof. Comasseto (Carlos A. Brandt, Cláudio Silveira, Valdomiro Catani, Hélio Stefani, Ernesto S. Lang, Miguel J. Dabdoub, entre outros), além da Profa. Helena Ferraz, recém-chegada da França, permitiu um grande aprendizado, principalmente na parte prática, que é o lado desafiador da síntese orgânica e que a aproxima da arte. A maioria desse grupo atua, hoje em dia, como membro da comunidade científica universitária, indicando que o laboratório do Prof. Comasseto era de bom nível científico. Meu doutorado também foi realizado na USP, sob orientação do Prof. Comasseto. Ingressei nesse curso em 1984 e, como mencionado anteriormente, fui aprovado em um concurso na UFSCar, tendo assumido a vaga em março de 1985. Foi um período de muito esforço, pois como recém-contratado não tive direito a afastamento total. Foi-me concedido apenas um semestre, no início de 1986, para que eu terminasse a parte teórica do curso, iniciada no segundo semestre de 1984. A vida pessoal naquele período foi também bastante turbulenta, pois no

<sup>a</sup> LabSelen, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina



Durante minha permanência na UFSM, foram desenvolvidos diversos estudos e novas metodologias de introdução de fragmentos organosselênio em diferentes classes de moléculas orgânicas que tiveram a participação de inúmeros mestrandos e doutorandos, tais como Luciano Dornelles, Wolmar Alípio Severo Filho, Elisabete de Ávila da Silva, Miriam Inês Marchi, Daniel Jacintho Emmerich, Tales Leandro Costa Martins, Cristiano Rodrigo Bohn Rhoden, Thiago Barcellos da Silva e Anna Maria Deobald. A maioria deles atua como professores em universidades ou indústrias químicas e farmoquímicas. Assim, essa linha de pesquisa, que envolve a introdução de átomos de calcogênios em moléculas orgânicas, ainda faz parte das pesquisas desenvolvidas no meu laboratório, como comentarei mais adiante. A relevância dessa linha pode ser constatada pelo bom/excelente nível dos periódicos em que são publicados os resultados desses estudos.

É bem conhecido, também, que a área de catálise é de extrema relevância para a química orgânica sintética, indústria química e farmoquímica. À medida que os anos foram passando, julguei que seria conveniente tentar mudar um pouco de área de pesquisa, agregando à química de compostos organocalcogênios uma nova abordagem pela utilização deles em catálise assimétrica. Neste ponto, devo mencionar a colaboração com o Prof. Ludger Wessjohann, do Departamento de Bio-orgânica do Instituto de Bioquímica de Plantas (Leibniz Institute of Plant Biochemistry – IPB), Alemanha. Conheci o Prof. Ludger na época em que representava a GTZ (Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit - German Technical Cooperation Agency) no Departamento de Química da UFSM, em 1989, meses antes de minha defesa de doutorado. Convidei-o para permanecer, durante sua estada em Santa Maria, no meu gabinete e descobri que ele havia nascido no mesmo dia que eu e também estava prestes a defender seu doutorado na Universidade de Hamburgo. Desde então, temos mantido estreita colaboração, com vários de meus alunos fazendo estágio em Munique (Alemanha), Amsterdã (Holanda) e Halle (Alemanha) e alguns de seus alunos visitando o nosso laboratório. As cidades de Munique e Amsterdã foram as que abrigaram o Prof. Ludger após seu pós-doutorado na Universidade de Stanford, nos EUA. Tivemos dois projetos (PROBRAL – Projeto Brasil Alemanha) aprovados e executados entre os anos de 1997 e 2007. Esses projetos são financiados no Brasil pela CAPES e na Alemanha pelo DAAD. Verdadeiramente, foram esses projetos que estreitaram e consolidaram nossas colaborações científicas. O primeiro projeto executado, cujo tema foi “Organocalcogenetos Quirais (S, Se, Te)” teve início em 1997 e permaneceu por três anos, após uma prorrogação. Esse projeto em colaboração com o Prof. Ludger permitiu a criação de minha principal linha de pesquisa na ocasião, que envolvia o desenvolvimento e aplicação de catalisadores/ligantes quirais contendo enxofre ou selênio, derivados de aminoácidos (compostos abundantes de origem natural oticamente puros).<sup>8</sup> O primeiro trabalho nesta área desenvolvido pelo meu doutorando Helmoz Appelt e envolveu a síntese e aplicação do ligante quiral dissulfeto oxazolidínico na adição de dietilzinc em aldeídos, resultando na produção de álcoois secundários quirais com *ee* de até 99% (Esquema 3).<sup>8</sup>

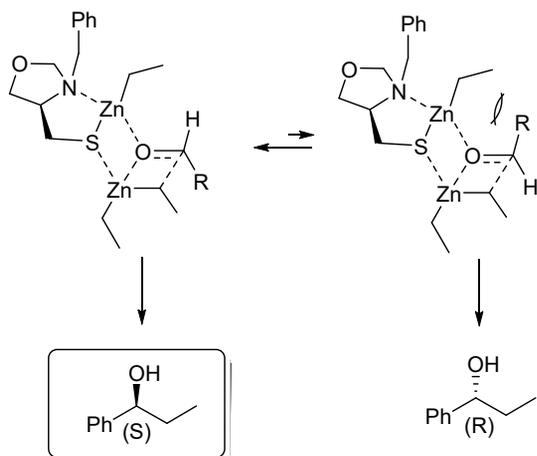


**Esquema 3.** Catalisador enantiopuro contendo enxofre para adição assimétrica de dietilzinc a aldeídos.

Observou-se que, com o uso de apenas 2 mol% do dissulfeto oxazolidínico, obteve-se uma série de álcoois secundários em excelentes rendimentos e *ee*. De acordo com Noyori,<sup>9</sup> o estado de transição dessa reação passa por espécies diastereoisoméricas dinucleares de zinco (Esquema 4).

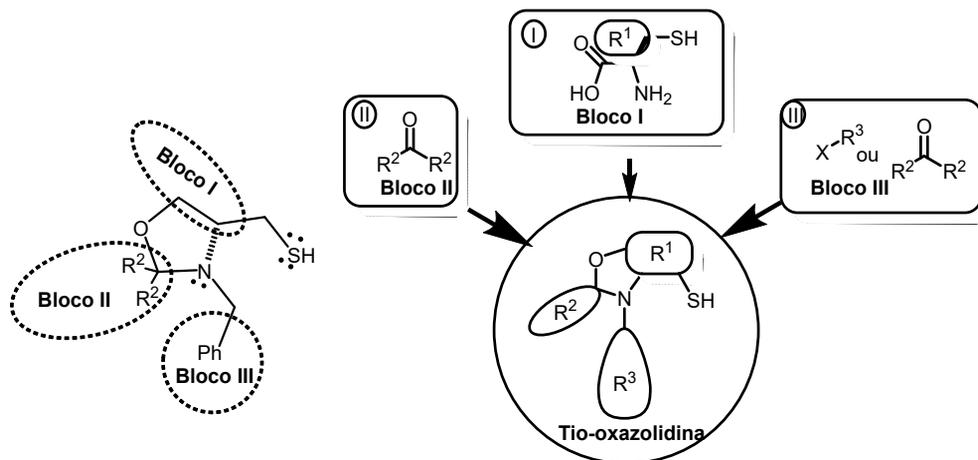
O sucesso no desenvolvimento desse tipo de ligante/catalisador levou à adoção de uma estratégia sintética inspirada em química combinatória para alcançar diferentes classes de ligantes.<sup>8</sup> Através da combinação sistemática de blocos sintéticos, um grande número de ligantes/catalisadores puderam ser rapidamente preparados, em contraste com as dificuldades oriundas de um planejamento envolvendo reações clássicas sequenciais por uma estratégia linear. Com isso, e através da escolha de blocos sintéticos apropriados, foram encontrados os melhores candidatos em um processo de seleção para

diferentes tipos de reações enantiosseletivas clássicas. Além disso, a informação quiral veio de fontes naturais enantiomericamente puras, tais como os aminoácidos.



**Esquema 4.** Possível estado de transição de adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos.

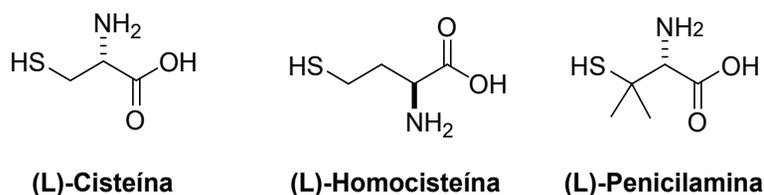
A base para uma rota combinatória é a utilização de um sistema apropriado na preparação de ligantes com as seguintes propriedades: 1. blocos sintéticos baratos, prontamente aplicáveis e de fácil obtenção; 2. ligantes enantiopuros; 3. síntese quantitativa e quimiosseletiva; 4. alta diversidade estrutural pela introdução de diferentes blocos de sintéticos (caráter modular).



**Esquema 5.** Síntese combinatória de ligantes contendo enxofre.

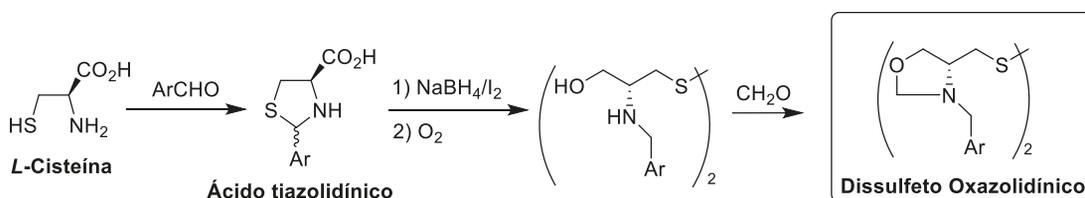
Graficamente, o Esquema 5 poderia ser considerado para a síntese combinatória do ligante dissulfeto e outros análogos. Este catalisador contendo enxofre se enquadra perfeitamente em uma rota combinatória, uma vez que se adapta a todas as propriedades previamente descritas. A (*R*)-cisteína seria a molécula base que contém a informação quiral. De maneira a aumentar ainda mais a diversidade estrutural, alguns outros aminoácidos naturais, tais como (*L*)-homocisteína e (*L*)-penicilamina, ainda poderiam ser utilizados como blocos sintéticos (Figura 1).

A título de exemplo, com somente três tipos de blocos sintéticos "I" e partindo-se de cada um dos 10 aldeídos e cetonas dos blocos (II e III) poder-se-ia obter aritmeticamente 600 diferentes ligantes ( $3 \times 10 \times 10 \times 2$  isômeros de posição dos blocos II e III). A alquilação do tiol ou da combinação dele (oxidação), levando à formação dos dissulfetos correspondentes, resultaria em um aumento substancial do número de ligantes sintetizados, o que é uma estratégia interessante no refinamento de um ligante/catalisador.



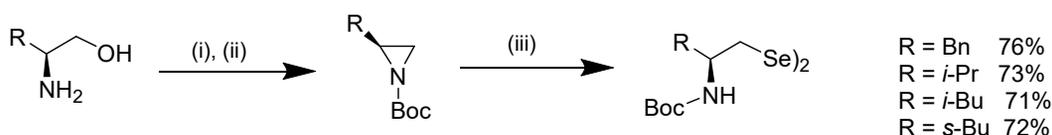
**Figura 1:** Blocos de construção com informação quiral.

Efetivamente, esse catalisador dissulfeto oxazolidínico foi sintetizado em poucas etapas sintéticas seguindo o planejamento por rota combinatorial (Esquema 6).<sup>8</sup> No primeiro passo reacional introduziu-se o segundo bloco sintético, pela reação do bloco sintético I, contendo a informação quiral, com diferentes aldeídos (bloco II), para levá-la aos ácidos tiazolidínicos correspondentes. Estes, por sua vez, foram transformados nos dissulfetos amino-álcoois correspondentes por sucessivas reações *one-pot* de redução e oxidação ao ar. Para uma primeira geração de ligantes/catalisadores, diferentes tipos de dissulfetos oxazolidínicos quirais foram obtidos pela reação com formaldeído (bloco III).



**Esquema 6.** Esquema sintético para a preparação do dissulfeto oxazolidínico.

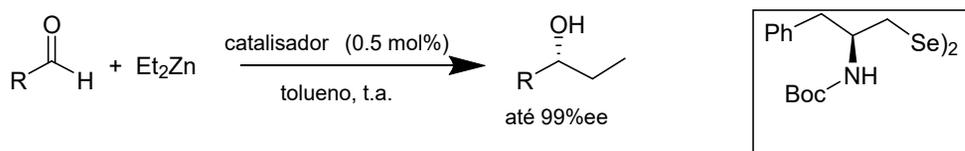
O primeiro trabalho envolvendo ligantes quirais de aminoácidos contendo selênio envolveu a preparação e aplicação de disselenetos amínicos quirais e foi realizado pelo meu doutorando Oscar Rodrigues (Esquema 7), contando ainda com os então IC's, Diogo Lüdtke e Marcio Paixão.<sup>10</sup>



(i)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , ta, 3 h (ii) KOH, TsCl, THF, refluxo, 4 h (iii)  $\text{Li}_2\text{Se}_2$ , THF, ta, 12 h.

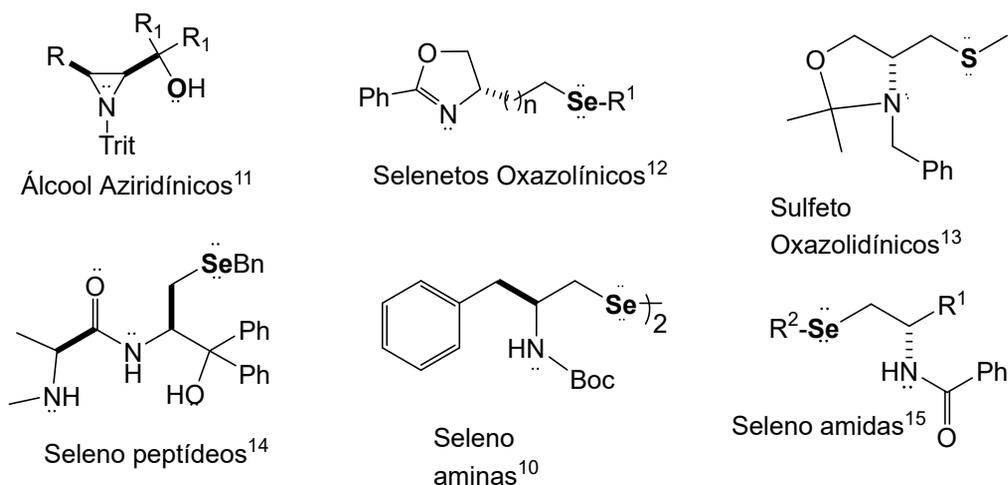
**Esquema 7.** Esquema sintético para a preparação dos disselenetos amínicos enantiomericamente puros.

Alguns dos disselenetos enantiomericamente puros assim preparados mostraram ser eficientes catalisadores na adição enantiosseletiva de dietilzinc em aldeídos, com até 99% de *ee* (Esquema 8).



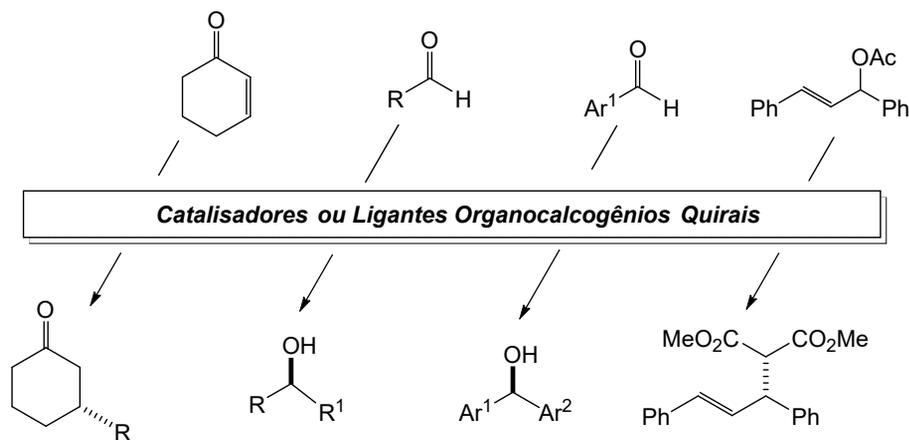
**Esquema 8.** Catalisador enantiopuro contendo selênio para adição assimétrica de dietilzinc a aldeídos.

Por uma década e meia nosso laboratório foi o único no Brasil a desenvolver pesquisas, de maneira sistemática, em catálise assimétrica, o que resultou no desenvolvimento de várias gerações de catalisadores/ligantes derivados de aminoácidos e de outros blocos sintéticos, cujas estruturas representativas<sup>10, 11-15</sup> estão mostradas na Figura 2.



**Figura 2.** Ligantes/catalisadores representativos preparados no LabSelen.

Esses ligantes foram aplicados em diferentes reações enantiosseletivas, entre as quais podem ser destacadas a adição 1,4 de organozinco em aldeídos e substituição alílica, como mostrado no Esquema 9.<sup>16,17</sup>



**Esquema 9.** Reações estereosseletivas utilizando ligantes quirais de S, Se como ligantes/catalisadores.

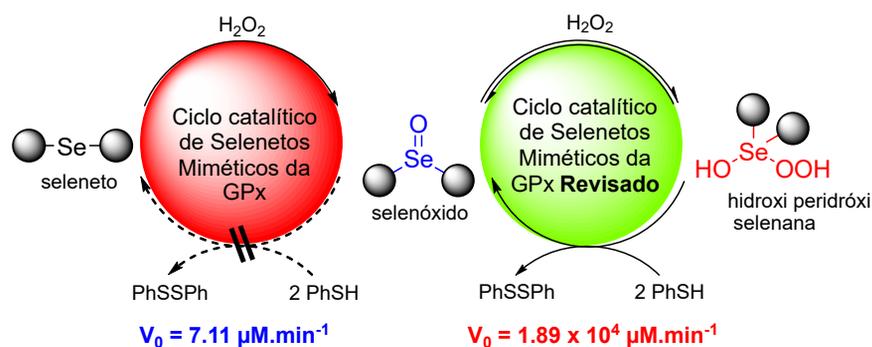
Os estudos envolvendo a síntese e aplicação desses ligantes em catálise assimétrica permitiu a publicação de dezenas de trabalhos nesta área e a orientação de dezenas de estudantes de mestrado/doutorado, tais como Elenilson F. Alves, Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues, Diana Pagliocchi Bottega, Sandra J. N. da Silva, Diogo Seibert Lüdtke, Paulo Henrique Schneider, Jasquer Alonso Sehnem, Fabrício Vargas, Jane Beatriz Limberger, Graciane Marin, Priscila Milani de Paula, Thiago Barcellos da Silva, Letiére Cabreira Soares, Ricardo Samuel Schwab, Senthil Narayanaperumal, Marcelo de Godoi, Paulo Taube Júnior e Eduardo Eliezer Alberto.

Um outro importante aspecto a destacar desta colaboração com o Prof. Ludger foi o convívio que meus alunos tiveram com ele e com outros professores alemães, pois a experiência científica desses professores foi de grande importância para suas formações, tanto científica quanto culturalmente. A internacionalização de nosso grupo também se dava pela presença dos Pós-docs e doutorandos do Prof. Ludger em estágio sanduíche no LabSelen, inclusive dois deles atualmente são professores no IQ-UFRGS (Henri Stephan Schrekker) e UNIPAMPA (Udo Eckard Sinks). Também é importante destacar que essa parceria com o Prof. Ludger permitiu a replicação de colaborações que ele estabeleceu no Brasil em diferentes Universidades. Em muitas oportunidades o referido professor nos auxiliou na organização de eventos, como o BMOS-11, com o convencimento de pesquisadores renomados

internacionais, como o Prof. Dr. K. C. Nicolaou, inclusive laureados com o prêmio Nobel (Prof. Dr. Robert Huber), para participar do nosso principal evento científico da área. Acredito que, em razão disso, em 2015 ele foi eleito para a Academia Brasileira de Ciências na qualidade de membro correspondente.

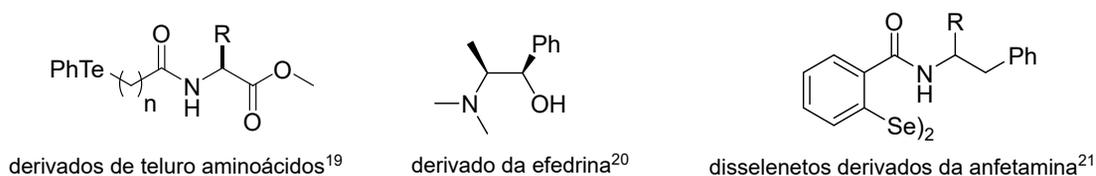
Após um período aproximado de 20 anos na UFSM, decidi que era a hora de buscar outros desafios, saindo da zona de conforto e, em 2009, fiz minha transferência para a UFSC, universidade onde havia prestado um concurso um pouco antes da nomeação na UFSM. Na UFSC logo percebi que a subárea mais forte da química era a físico-química orgânica, que tinha como líder o Prof. Faruk Nome, uma referência internacional. Percebi que poderia agregar essa disciplina aos estudos de uma das minhas linhas de pesquisa que envolviam a introdução de grupamentos organocalcogênicos em moléculas orgânicas por processos catalíticos, tanto pelo uso de catalisadores ancorados para catálise heterogênea quanto via fotocatalise, pelo uso de corantes. Além disso, a agregação dessas técnicas nesta linha de pesquisa poderia enquadrar nossas metodologias no âmbito da química ambientalmente sustentável. Uma outra vertente com ajuda da físico-química seria estudar os compostos potencialmente antioxidantes por nós preparados, como miméticos da glutatona peroxidase (GPx) ou mesmo como inibidores da acetilcolinesterase (AChE). O INCT-Catálise, coordenado pelo Prof. Faruk, ao qual eu estava aderindo, possuía diversos equipamentos apropriados para tal, como um UV/Vis e *Stopped Flow*.

Assim, o primeiro trabalho desenvolvido em parceria com o Prof. Faruk e com o Prof. Michael Detty (Buffalo – USA) envolveu um estudo de extrema relevância para se determinar o verdadeiro ciclo catalítico de selenetos orgânicos como miméticos da GPx, publicado no JACS.<sup>18</sup> O trabalho foi fruto da dissertação da segunda mestrandia na UFSC, Vanessa Nascimento, com participação de meu ex-doutorando, Eduardo E. Alberto. Esse foi um dos principais trabalhos do LabSelen, pois ficou demonstrado que no ciclo catalítico em que um seleneto mimetiza a GPx, a espécie ativa é uma hidroxiperidrosselenana, e não um selenóxido, como se acreditava (Figura 3).



**Figura 3.** Evidência experimental para o envolvimento da hidroxiperidrosselenana como espécie ativa.

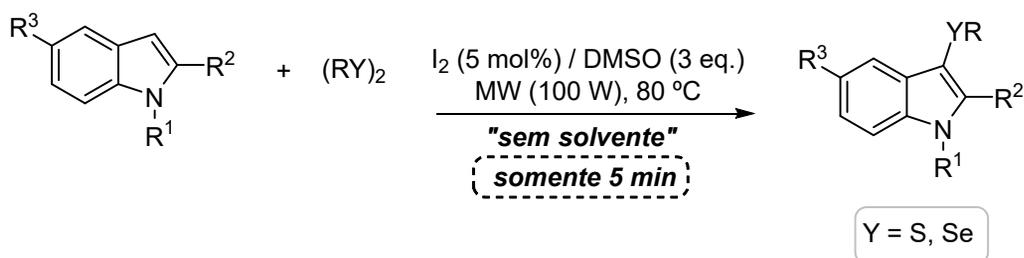
Outros trabalhos foram desenvolvidos com esse conceito de mimetização da selenoenzima GPx, inclusive com o desenvolvimento de derivados modulares de teluro-aminoácidos, pelo meu ex-doutorando Eduardo E. Alberto em colaboração com o Prof. João Batista,<sup>19</sup> bem como de um catalisador promíscuo, derivado da efedrina, que demonstrou excelente atividade catalítica enantiosseletiva em reações de arilação de aldeídos, além de ser um potente mimético da GPx,<sup>20</sup> desenvolvido por Letière Soares. Um disseleneto derivado da anfetamina desenvolvido por Vanessa do Nascimento também faz parte desse conceito (Figura 4).<sup>21</sup>



**Figura 4.** Exemplos de compostos miméticos da GPx preparados no LabSelen.

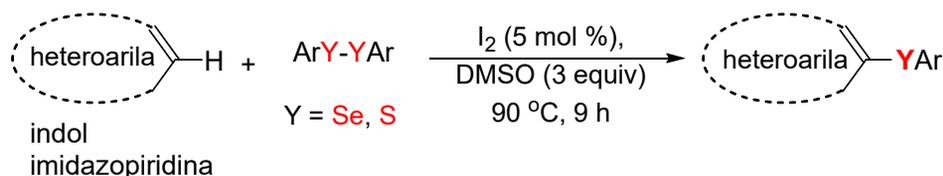
Na UFSC, nosso laboratório também vem se dedicando ao desenvolvimento de métodos ambientalmente sustentáveis na síntese de moléculas biologicamente importantes contendo enxofre ou selênio. As estratégias utilizadas envolvem o desenvolvimento de novos catalisadores, o uso de fontes de energias alternativas como micro-ondas, a realização de reações com solventes verdes ou preferencialmente sem solventes, entre outras.

Um dos processos catalíticos desenvolvidos pelo meu doutorando Juliano Braun Azeredo, envolveu o uso de iodo em quantidades catalíticas e DMSO em quantidades estequiométricas para a geração de espécies eletrofílicas de calcogênio na preparação de calcogenilindóis (Esquema 10).<sup>22</sup> Esse processo oxidante catalítico pioneiro vem sendo bastante utilizado por outros pesquisadores, inclusive usado como um sistema oxidante suave para diferentes transformações, já que o DMSO atua como oxidante suave e é inerte à maioria das funções orgânicas.



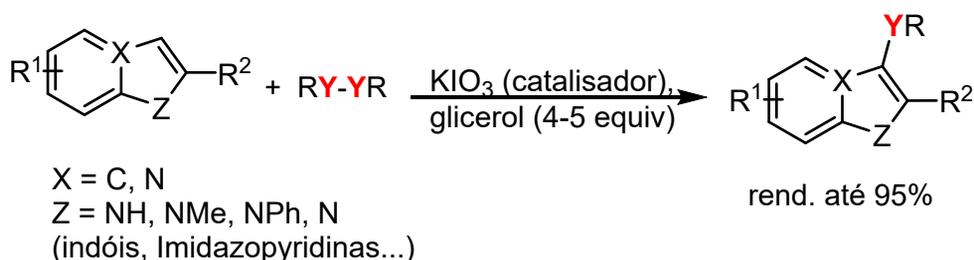
**Esquema 10.** Uso de  $\text{I}_2/\text{DMSO}$  como oxidante na calcogenação de indóis.

No LabSelen, esse sistema catalítico foi utilizado, entre outras transformações, na preparação de calcogenil-imidazopiridinas,<sup>23</sup> trabalho desenvolvido por meu doutorando Jamal Rafique (Esquema 11).



**Esquema 11.** Uso de  $\text{I}_2/\text{DMSO}$  como oxidante na calcogenação de indóis e imidazopiridinas.

Neste mesmo contexto, Jamal, com a participação da doutoranda Sumbal Saba e do mestrando Marcelo Franco, desenvolveu, ainda, um novo processo oxidante suave e seletivo,  $\text{KIO}_3/\text{glicerol}$  para a calcogenação de compostos heterocíclicos biologicamente relevantes, como imidazopiridinas e indóis, dentre outros (Esquema 12), sob condições ambientalmente sustentáveis.<sup>24</sup>



**Esquema 12.** Uso de  $\text{KIO}_3/\text{glicerol}$  como oxidante na calcogenação de indóis e imidazopiridinas.

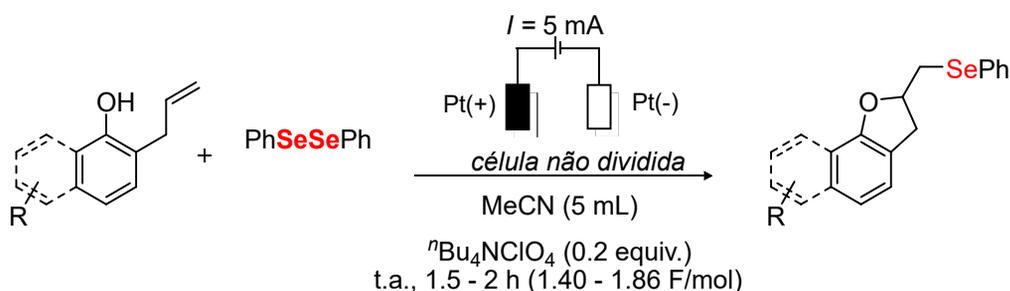
Mais recentemente, o uso alternativo de energia aplicada em processos químicos mais sustentáveis vem fazendo parte das linhas de pesquisa do LabSelen. Sumbal Saba e Jamal Rafique desenvolveram um protocolo fotoinduzido de selenilação de ligações  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$  de indóis, imidazóis e arenos usando quantidades equivalentes de disselenetos de diorganoíla catalisados por rosa-bengala.<sup>25</sup> Por

esse protocolo com características de economia atômica e livre de metais de transição foram obtidos os heterociclos calcogenados em bons rendimentos (Esquema 13).

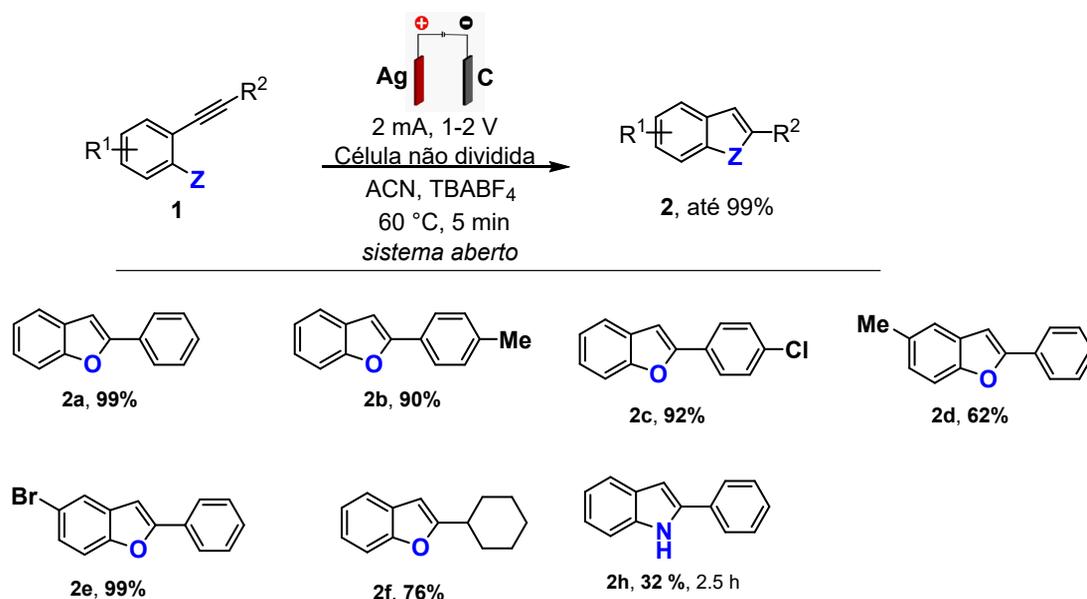


**Esquema 13.** Calcogenação fotoinduzida de indóis, imidazóis e arenos com disselenetos orgânicos usando rosa-bengala (catalisador).

Empregando uma estratégia sustentável similar, reações eletrossintéticas visando à preparação de compostos heterocíclicos biologicamente relevantes e heterociclos calcogenados fazem parte de nossas pesquisas atuais<sup>26</sup> e vêm sendo desenvolvidas com a colaboração do meu pós-doc Guilherme Martins. A metodologia sintética recém-desenvolvida foi capa da revista *OBC*<sup>27</sup> e se refere a uma oxisselenação intramolecular de derivados de alil-naftóis/fenóis com disselenetos orgânicos, usando eletrodos de platina e célula não dividida em atmosfera aberta, conforme o Esquema 14. Por esse processo obtiveram-se bons rendimentos dos di-hidrofuranos selenilados desejados, que ainda se mostraram potentes inibidores da acetilcolinesterase (AChE), evidenciando sua potencial atividade anti-Alzheimer.



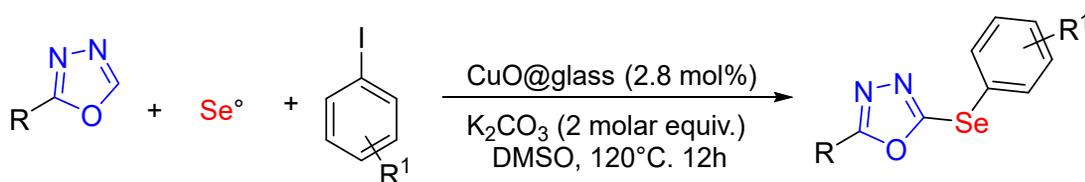
**Esquema 14.** Oxisselenação intramolecular de derivados de alil-naftóis/fenóis com disselenetos orgânicos.



**Esquema 15.** Processos eletrocatalíticos de síntese de derivados de benzofuranos e indóis usando eletrodos de prata sacrificial.

Ainda por processos electrocatalíticos, estamos realizando agora a síntese de derivados de benzofuranos e indóis via reações de ciclização de *orto*-alquinil-arílicos usando eletrodos de prata sacrificial.<sup>28</sup> Os resultados preliminares demonstram a viabilidade de sucesso dessa reação na obtenção dos benzofuranos em rendimentos bons a excelentes (Esquema 15). No caso dos indóis o processo ainda não foi otimizado, levando a rendimento moderado.

No contexto da sustentabilidade ambiental, o LabSelen também vem desenvolvendo metodologias que envolvem o uso de catalisadores nanoestruturados (nanopartículas de metais suportadas), como também de átomo único (SAC) na síntese de moléculas biologicamente relevantes contendo calcogênio. O trabalho mais recente desenvolvido neste tópico envolveu a preparação e aplicações de nanopartículas de CuO @ borofosfato (CuOnano @ vidro) como catalisadores em reações dominó de três componentes de selenação de oxadiazóis (Esquema 16), como também de hidroxilação do fenol e na redução do 4-nitrofenol.<sup>29</sup>



**Esquema 16.** *Uso de CuOnano @ vidro na síntese de moléculas biologicamente relevantes.*

Em suma, o exposto anteriormente representa um resumo da trajetória científica que vem sendo executada no LabSelen, mesmo antes de sua formação. Apesar da falta de financiamentos adequados e das condições adversas presentes nas Universidades brasileiras, julgamos que o LabSelen foi palco do desenvolvimento de uma química de qualidade, envolvendo tópicos interessante, tais como catálise assimétrica, síntese de compostos heterocíclicos biologicamente relevantes, química ambientalmente sustentável, química e bioquímica de compostos organocalcogênicos, dentre outros. Envolveu, também, a formação de pessoal altamente capacitado, que pôde participar da nucleação de muitos grupos de pesquisas importantes em atividades no país.

## AGRADECIMENTOS

Quero agradecer imensamente a todos os estudantes que fizeram e fazem parte do LabSelen, pois foram eles os responsáveis por todos os avanços científicos conseguidos no laboratório, e também aos colaboradores, pela parceria e incremento na qualidade dos trabalhos desenvolvidos. Agradeço, também, às agências de fomento FAPESC, CNPq, CAPES, Probral-Capes, FAPERGS-PRONEX, Cer-SusChem-FAPESP-GSK e, em especial, ao INCT-Catálise-FAPESC-CNPq, e à UFSCar, USP, UFSM e UFSC, instituições que me abrigaram durante toda a minha trajetória científica. Aos meus familiares, que sempre me apoiaram e incentivaram a trilhar meus caminhos na busca de novos conhecimentos, minha eterna gratidão.

## REFERÊNCIAS

1. Braga, A. L.; Bolzan, R. C.; Andrade, L. H.; Reckziegel, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 293.
2. Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Bolzan, R. C.; Reckziegel, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8041.
3. Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Silveria, C.; Comassetto, J. V. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1165.
4. Gandhi, U. H.; Nagaraja T. P.; Prabhu K. S. *Curr. Chem. Biol.* **2013**, *7*, 65.
5. Barbosa, N. B. V.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Emanuelli, T.; Beque, M. C. *Toxicology and App.Pharmacol.* **1998**, *149*, 243.
6. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
7. Braga, A. L.; Zeni, G.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synthesis*, **1998**, 39.
8. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1733.
9. Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6327.
10. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Lüdtke, D. S.; Silveira, C. C.; Rodrigues, O. E. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2635.
11. Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879.
12. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Alberto, E. E. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, *17*, 11.
13. Schneider, P. H.; Schnrekker, H. S.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2715.
14. Schwab, R. S.; Soares, L. C.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Godoi, M.; Braga, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3574.
15. Braga, A. L.; Vargas, F. Sehnem, J. A.; Braga, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9021.
16. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1921.
17. Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 1453.
18. Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 138.
19. Braga, A. L.; Alberto, E. E.; Soares, L. C.; Rocha, J. B. T.; Sudati, J. H.; Ross, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 43.
20. Soares, L. C.; Alberto E. E.; Schwab, R. S.; Taube, P. S.; Nascimento, V.; Rodrigues, O. E. D.; Braga A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6595.
21. Nascimento, V.; Ferreira, N. L.; Canto, R. F. S.; Schott, K. L.; Waczuk, E. P.; Sancineto, L.; Santi, C.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 131.
22. Azeredo, J. B.; Godoi, M.; Martins, G. M.; Silveira, C. C.; Braga, A. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4125.
23. Rafique, J.; Saba, S.; Rosário, A. R.; Braga, A. L. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11854.
24. Rafique, J.; Saba, S.; Franco, M. S.; Bettanin, L.; Schneider, S. R.; Silva, L. T.; Braga, A. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4173.
25. Saba, S.; Rafique, J.; Franco, M. S.; Schneider, A. R.; Espíndola, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 88.
26. Martins, G. M.; Meirinho, A. G.; Ahmed, M.; Braga, A. L.; Mendes, S. R. *ChemElectroChem* **2019**, *6*, 5928.
27. Scheide, M. R.; Schneider, A. R.; Jardim, G. A. M.; Martins, M. M.; Durigon, D. C.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4916.
28. Santos, C. D.; Martins, G. M.; Nicoletti, C. R.; Braga, A. L.; resultados não publicados do LabSelen.
29. Scheide, M. R.; Peterle, M. M.; Saba, S.; Neto, J. S. S.; Lenz, G. F.; Cezar, R. D.; Felix, J. F.; Botteselle, G. V.; Schneider, R.; Rafique, J.; Braga, A. L. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 15233.



## DIAZOCETONAS INSATURADAS: UMA TRAJETÓRIA DE 10 ANOS

Antonio Carlos Bender Burtoloso<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** diazocompostos, rearranjo, heterociclos

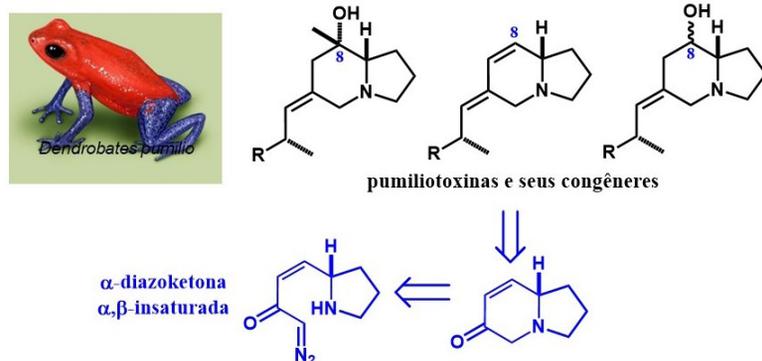
### INTRODUÇÃO

A química de diazocompostos,<sup>1</sup> mais especificamente dos diazocarbonílicos, data do século XIX, com o marco da preparação do diazoacetato de etila por Theodor Curtius. Os diazocarbonílicos, por apresentarem maior estabilidade quando comparados aos diazoalcanos, são os mais estudados. Uma das primeiras aplicações dos compostos diazocarbonílicos foi realizada em 1902 por Ludwig Wolff (o famoso rearranjo de Wolff). Entretanto, essa química começou a se desenvolver apenas a partir de 1927, quando Arndt e Eistert desenvolveram o primeiro protocolo geral para preparar um composto diazocarbonílico, a partir da acilação do diazometano com cloretos de acila. Alguns anos mais tarde, a importante técnica de transferência diazo foi desenvolvida por Regitz. Esse método, que envolve o uso de compostos carbonílicos com relativa acidez na posição  $\alpha$ , uma base e uma sulfonilazida, tem a vantagem de ser brando e de não exigir o uso de diazometano. Embora os dois métodos citados ainda sejam os principais utilizados na preparação de diazocarbonílicos, outros menos usuais incluem a reação de Forster, diazotação de aminocetonas e aminoésteres, desidrogenação e decomposição de tosil-hidrazonas. Com protocolos para sintetizar um composto diazocarbonílico bem estabelecidos, o desenvolvimento da química foi rápido. Inserção de ligações polares (O-H, N-H, P-H, S-H, Se-H) e não polares (C-H, Si-H), catalisadas por metais de transição, homologação de cadeia e contração de anel através do rearranjo de Wolff, ciclopropanações e cicloadições são algumas das reações que os compostos diazocarbonílicos podem realizar. Cabe ressaltar que os recentes avanços em se preparar diazocompostos,<sup>1</sup> utilizando a química em fluxo contínuo (principalmente os que necessitam do uso do perigoso diazometano), alavancou ainda mais o emprego desses compostos academicamente. Entretanto, em nível industrial, onde grandes escalas são utilizadas, a química dos compostos diazocarbonílicos ainda tem um espaço reduzido, sendo menos atraente. Neste sentido, grandes esforços foram realizados por empresas de grande porte, como BASF, Bristol-Myers e Merck, por exemplo, com o intuito de buscar alternativas ou equivalentes sintéticos dos compostos diazocarbonílicos. Desenvolvidos por Ingold e Jessop em 1930, os ílideos de enxofre (em especial os  $\alpha$ -carbonilados) têm sido os principais equivalentes dos compostos diazocarbonílicos. Além de sua química e reatividade próprias, os ílideos de enxofre realizam várias das mesmas transformações clássicas dos compostos diazo, incluindo a formação de carbenos. O fato de a maioria dos ílideos de enxofre (principalmente os sulfônios) serem estáveis, cristalinos, não explosivos e não liberarem gases durante suas transformações tem atraído bastante o setor industrial a fim de utilizá-los como substitutos dos diazocarbonílicos para algumas transformações. Nos últimos cinco anos, nosso grupo também se envolveu com a química desses ílideos, porém esta é uma outra história a ser contada em momento oportuno.

### DIAZOCETONAS INSATURADAS

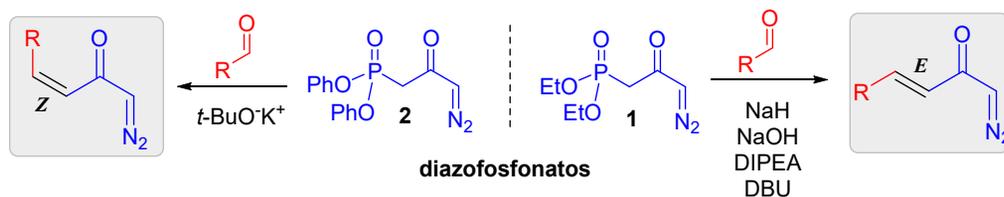
A principal motivação que nos levou a investigar a química das  $\alpha$ -diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>2,3</sup> foi a necessidade em preparar os alcaloides pumiliotoxinas e seus congêneres. Como pode ser observado na Figura 1, uma possível análise retrossintética para esses alcaloides termina em uma diazocetona insaturada.

a Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo

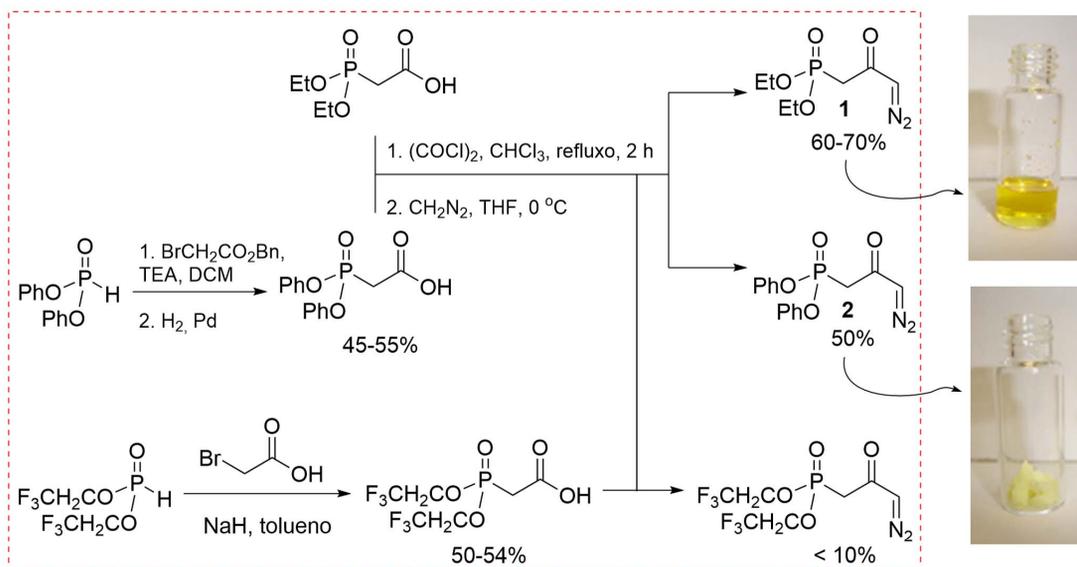


**Figura 1.** Motivação para o estudo das diazocetonas insaturadas.

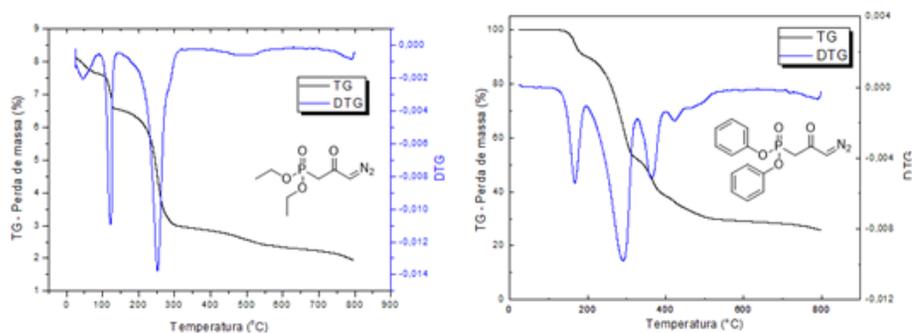
Visando preparar as diazocetonas insaturadas para os estudos de síntese total, descritos na Figura 1, nos deparamos com um grande problema. Embora um grande número de diazocarbonílicos saturados e aromáticos pudessem ser alcançados usando os protocolos de transferência de diazo e acilação do diazometano, ainda existia uma lacuna para os casos mais peculiares, como o das diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas desejadas para o nosso estudo (a aplicação dos métodos clássicos na síntese de diazocetonas insaturadas em geral leva à formação de pirazolininas ou baixos rendimentos das diazocetonas desejadas). Embora o estabelecimento do método de Danheiser permitisse o acesso a várias diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas que não podiam ser preparadas de forma eficiente por esses métodos clássicos, alguns avanços ainda eram necessários. Por exemplo, a síntese de diazocetonas insaturadas mais complexas, bem como daquelas com centros estereogênicos epimerizáveis na posição  $\gamma$ , nunca havia sido descrita. Outra limitação estava relacionada com a geometria da ligação dupla nesses compostos, onde praticamente todos os métodos levavam a apenas geometrias *E*. Por exemplo, a síntese de diazocetonas com geometria *Z* exigiria metilcetonas e/ou cloretos de acila com geometria *Z* na insaturação, os quais não são facilmente preparados ou comercialmente disponíveis. Além disso, a isomerização da ligação dupla para as diazocetonas *E*- $\alpha,\beta$ -insaturadas também poderia ser um problema em alguns dos protocolos existentes. Tendo em conta as limitações descritas, em 2011<sup>4</sup> e 2013<sup>5</sup> nosso grupo de pesquisa desenvolveu dois tipos de reagentes de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (3-diazofosfonatos **1** e **2**) que permitiram o acesso direto a várias diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (com geometria *E* ou *Z*) a partir de aldeídos (Esquemas 1 e 2). Enquanto o composto **1** foi inspirado no clássico fosfonoacetato de trietila (reagente seletivo para geometrias *E* em reações de HWE), o composto **2** foi inspirado no fosfonato de Ando (seletivo para geometrias *Z* em reações de HWE). A análise termogravimétrica (Figura 2) desses fosfonatos (bem como de outros derivados preparados) revelou boa estabilidade para esses compostos, com decomposição começando somente em temperaturas acima de 120° C. Esses compostos também puderam ser preparados em uma escala de 10 gramas com segurança no laboratório. A partir desses diazofosfonatos foi possível sintetizar uma série de diazocetonas insaturadas com geometria *E* e *Z*, conforme ilustrado na Figura 3.



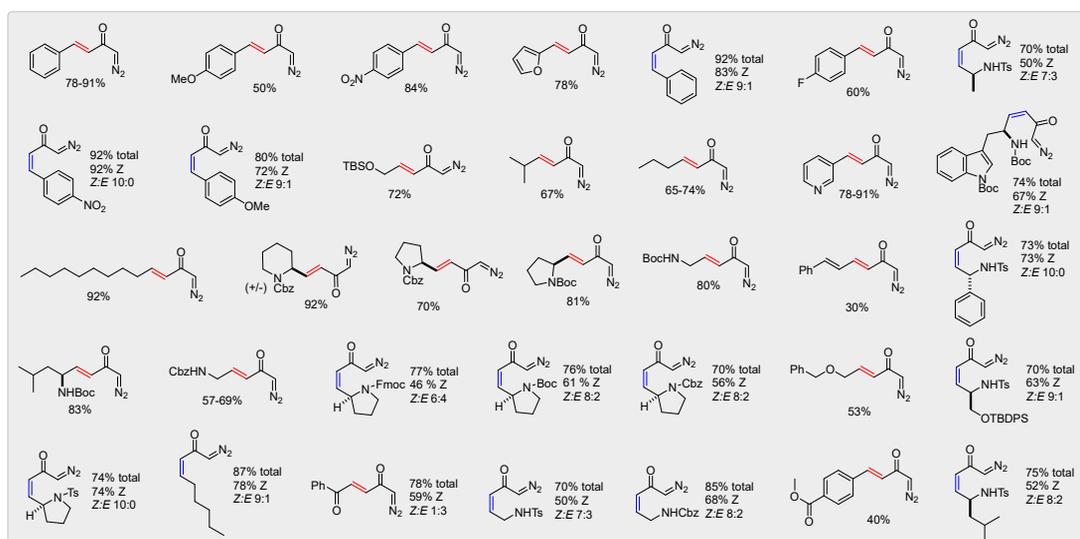
**Esquema 1.** Reagentes de olefinação de HWE desenvolvidos por Burtoloso visando à preparação de diazocetonas insaturadas.



**Esquema 2.** Síntese dos reagentes de olefinação de HWE desenvolvidos por Burtoloso visando à preparação de diazoacetonas insaturadas.



**Figura 2.** Análise termogravimétrica dos diazofosfonatos **1** e **2**.

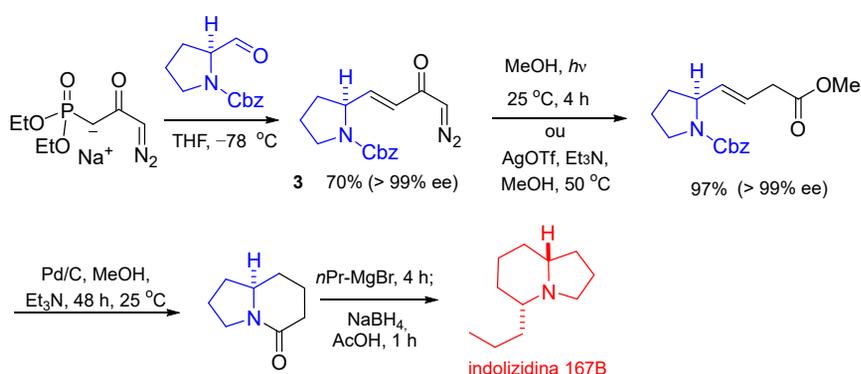


**Figura 3.** Algumas diazoacetonas insaturadas sintetizadas por Burtoloso et al.

### APLICAÇÕES DAS DIAZOCETONAS INSATURADAS NA SÍNTESE DE HETEROCICLOS

Nossos primeiros estudos empregando diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas voltaram-se majoritariamente para a síntese de heterociclos de nitrogênio, como indolizidinas e piperidinas. Com o átomo de nitrogênio já anexado a essas diazocetonas (oriundas da reação de HWE entre aminoaldeídos e os diazofosfonatos **1** e **2**), a síntese de diversos heterociclos poderia ser alcançada de forma direta, simplesmente modificando a estrutura do aldeído nessas reações. É interessante mencionar que os aminoaldeídos proporcionam as diazocetonas insaturadas em apenas uma etapa, a partir da nossa metodologia.

Como primeiro estudo,<sup>6</sup> decidimos avaliar esse tipo de estratégia preparando as simples e populares indolizidinas 167B e 209 D. A partir do *N*-Cbz-(*S*)-prolinal, a diazocetona insaturada **3** pôde ser preparada em um rendimento de 70% como um único isômero de geometria *E*. Além disso, não houve epimerização do centro estereogênico na posição gama da diazocetona preparada, conforme avaliado por HPLC. A partir da diazocetona **3**, imaginamos que um rearranjo de Wolff em metanol, seguido de desproteção do grupo Cbz, seria a melhor maneira de alcançar uma ciclização direta para adquirir o esqueleto indolizidínico desejado. Essa estratégia instalaria um grupo carboxila na extremidade da cadeia, o qual estaria pronto para realizar uma reação de lactamização após a remoção do grupo Cbz (Esquema 3).

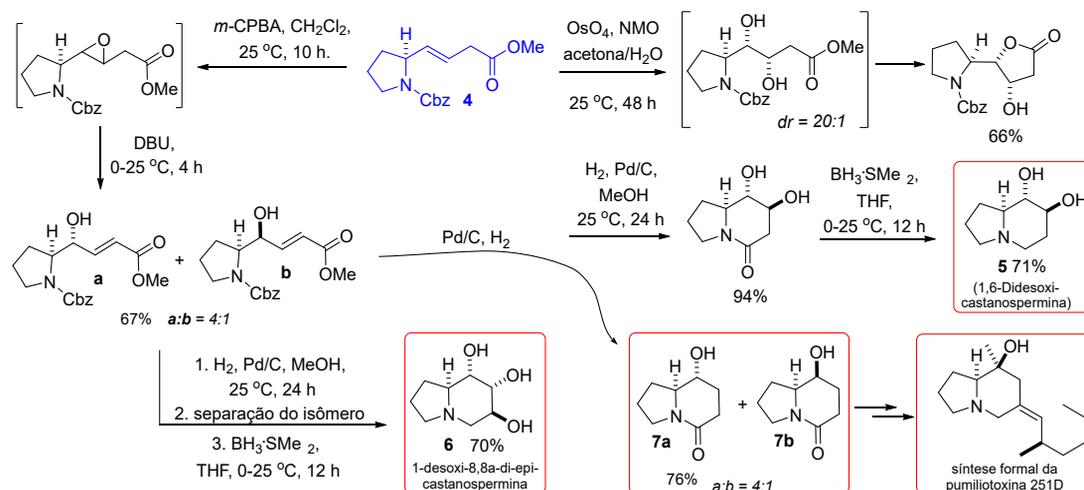


**Esquema 3.** Síntese da indolizidina 167B a partir de uma diazocetona insaturada.

A partir dos resultados descritos no Esquema 3 decidimos realizar a síntese de indolizidinas mais complexas, tais como indolizidinas hidroxiladas e análogos da castanospermina.<sup>7</sup> Quinolizidinas e piperidinas hidroxiladas também foram alvos, mas não serão incluídas nesta seção. Heterociclos nitrogenados contendo grupos hidroxila (aza-açúcares) são bem conhecidos por sua capacidade de agir como potentes inibidores de  $\alpha$  e  $\beta$ -glicosidases e têm sido empregados por muitos anos em biologia química. Um dos pontos-chave na síntese de compostos para estudos biológicos é a garantia ao acesso a muitos análogos a partir de uma única metodologia sintética ou intermediário químico. Nesse sentido, imaginamos que o éster  $\beta,\gamma$ -insaturado **4**, preparado a partir da diazocetona insaturada **3** (*vide* Esquema 3), seria um bom candidato para este fim após manipulação da ligação dupla com reações de di-hidroxilação ou epoxidação seguida de ciclização. Para demonstrar isso, decidimos sintetizar os compostos 1,6-didesoxi-epi-castanospermina **5**, 1-desoxi-8,8a-di-epi-castanospermina **6** e os octaidroindolizidin-8-ols **7**, os quais são exemplos representativos de indolizidinas di-, tri- e mono-hidroxiladas, respectivamente (Esquema 4).

Depois de estabelecer um método que nos permitiu um acesso rápido a vários heterociclos nitrogenados, nos perguntamos se  $\gamma$ -amino-diazocetonas insaturadas com uma geometria *Z* poderiam ser empregadas em uma ciclização direta visando à preparação de piperidinas por meio de uma reação de inserção do N-H intramolecular (Esquema 5). Como essas diazocetonas já teriam a geometria *Z* adequada, elas poderiam ciclizar sem a necessidade de prévia manipulação da ligação dupla. Isso permitiria a preparação de sistemas piperidínicos altamente funcionalizados, como as importantes di-hidropiridin-3-onas, em apenas duas etapas a partir de aminoaldeídos. Para avaliar essa proposta, bem como o potencial dessas di-hidropiridin-3-onas, três piperidinas poli-hidroxiladas<sup>5,8</sup> foram preparadas de forma altamente estereosseletiva e em poucas etapas, ilustrando a viabilidade desta estratégia. Primeiramente, a síntese da piperidina tri-hidroxilada **9** (Esquema 5a) foi realizada. O composto **9** é um

produto natural isolado de *Eupatorium fortuneae* TURZ e demonstrou ser inibidor de  $\alpha$ -glicosidases e  $\beta$ -galactosidases. A síntese de **9** a partir da di-hidropiridinona **8** foi direta e envolveu três etapas. Nesta sequência, uma redução de Luche, uma reação de di-hidroxilação altamente seletiva catalisada por tetróxido de ósmio e a remoção do grupo tosil forneceu a ( $\pm$ )-(3*R*,5*R*)-piperidina-3,4,5-triol em 46% de rendimento global.<sup>5</sup> Inicialmente, imaginou-se que a reação de di-hidroxilação seria induzida pela hidroxila do álcool alílico (ataque pela face  $\alpha$ ), o que levaria a uma outra piperidina tri-hidroxilada natural (porém aquiral). A simples análise dos espectros de RMN e a comparação com os dados descritos na literatura para o composto **9** mostraram que esse não foi o caso (Esquema 5a). Com o intuito de preparar piperidinas ainda mais complexas, a di-hidropiridinona **10** (derivada do aminoácido L-serina), foi convertida em (-)-1-deoxi-altro nojirimicina e (+)-1-deoxi-manno nojirimicina. Seguindo a mesma sequência de redução de Luche e di-hidroxilação (ou epoxidação, seguida de hidrólise), as deoxi-nojirimicinas puderam ser preparadas de forma altamente diastereosseletiva, após as remoções de seus grupos de proteção<sup>8</sup> (Esquema 5b).

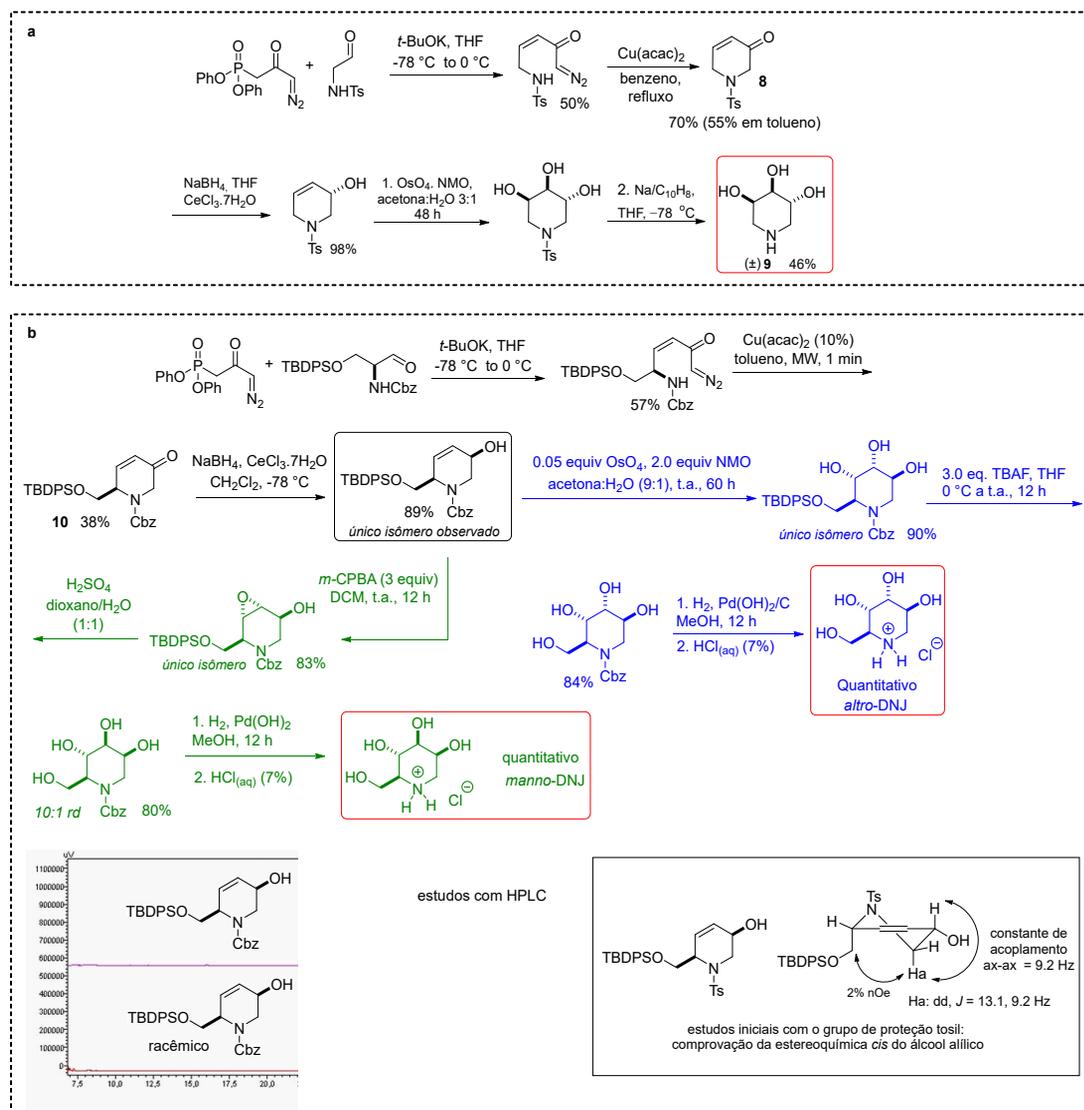


**Esquema 4.** Síntese de indolizidinas hidroxiladas.

Reações de di-hidroxilação assimétrica diretamente a partir das diazocetonas insaturadas também foram avaliadas, levando a plataformas moleculares altamente substituídas e com excelentes excessos enantioméricos.<sup>9</sup> Como aplicação, essas plataformas foram aplicadas na síntese rápida de furanonas (Esquema 6).

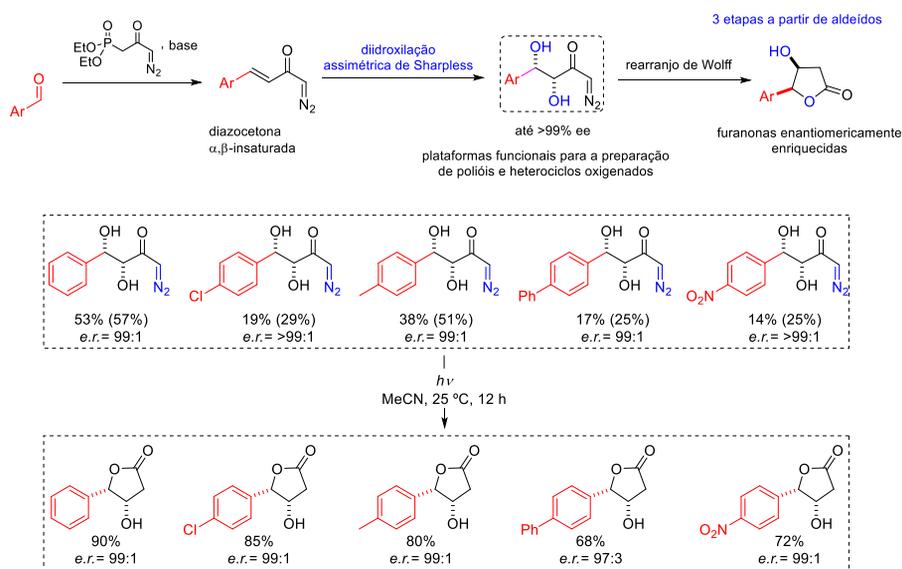
As diazocetonas insaturadas também foram eficientes na preparação de pirrolidinas substituídas (Esquema 7), a partir de uma sequência de adição de aza-Michael, seguida de inserção N-H ou rearranjo de [1,2] de Stevens, catalisadas por sais de cobre (II). Mais adiante é destacada a aplicação dessa metodologia nas sínteses dos alcaloides preussina<sup>10</sup> e barbomicina.<sup>11</sup> A síntese altamente diastereosseletiva do alcaloide (+/-)-preussina foi realizada em 40% de rendimento global e em três etapas a partir do decanal. Conforme ilustrado no Esquema 7a, a adição de aza-Michael a partir da diazocetona **11** (já contendo a cadeia lateral de 9 carbonos) na presença de benzilmetilamina incorporou os grupos metil e benzil presentes na preussina em 95% de rendimento. Em seguida, a formação do ílideo de nitrogênio na presença do acetilacetato de cobre (II), seguido pelo rearranjo [1,2] de Stevens, forneceu a pirrolidinona **12**. A redução dessa cetona (no mesmo meio reacional em que foi formada e sem a necessidade de seu isolamento) com L-selectride pela face  $\alpha$  menos impedida completou a síntese da preussina. Já a síntese da barbomicina (Esquema 7b) foi realizada em três etapas a partir da diazocetona **13**. Reação de Michael na presença da *p*-metoxibenzilamina, seguida da adição de hexa-flúor-acetilacetato de cobre (II), levou à formação da 3-pirrolidinona **14** em 50% de rendimento. A olefinação de Julia-Kocienski e a remoção dos dois grupos de proteção na presença de clorofornato de 1-cloroetila produziram o aminoálcool livre, o qual foi acoplado sem prévia purificação com o ácido vanílico na presença de PyBOP. A barbomicina foi produzida em três etapas reacionais (cinco transformações) a partir da diazocetona insaturada. Estratégia similar também foi utilizada para preparar

2-pirrolidinonas (Esquema 7c)<sup>11</sup> a partir das diazocetonas insaturadas, após adição de Michael e rearranjo de Wolff fotoquímico.

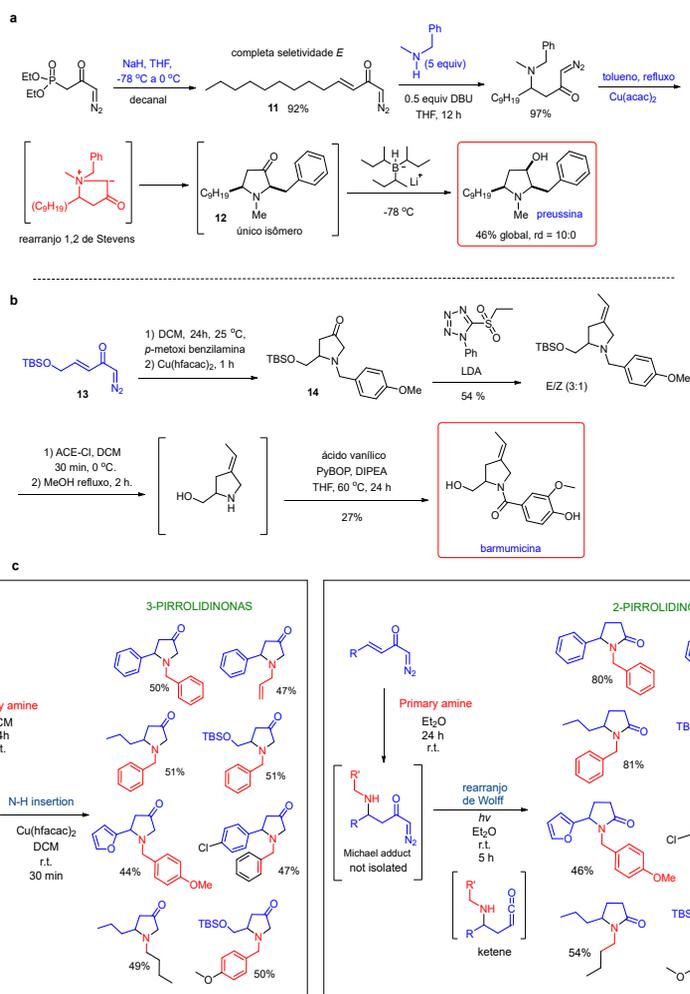


**Esquema 5.** Síntese de piperidinas hidroxiladas a partir de diazocetonas insaturadas com geometria Z.

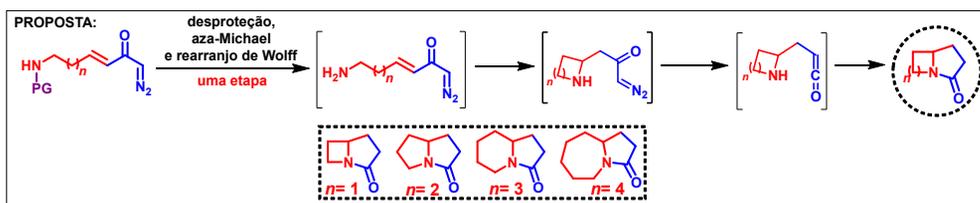
Inspirados nos estudos de adição de Michael ilustrados anteriormente, vislumbramos a possibilidade de prepararmos heterociclos nitrogenados bicíclicos em apenas uma etapa a partir de diazocetonas insaturadas contendo um grupo amino na posição terminal. Essas diazocetonas, após remoção do grupo de proteção no átomo de nitrogênio, seriam imediatamente convertidas no aduto de Michael (reação intramolecular). A exposição desse aduto à luz levaria a um rearranjo de Wolff, formando um ceteno, que em seguida reagiria com o grupo amino livre para formar o segundo ciclo. As diazocetonas foram preparadas a partir do diazofosfonato **1** e aminoaldeídos protegidos como trifluoroacetamidas, utilizando DBU como base e LiCl, em rendimentos que variaram de 30% a 56%. As amino-diazocetonas sintetizadas foram submetidas ao protocolo de desproteção (na presença de carbonato de potássio aquoso e metanol), favorecendo a reação de aza-Michael intramolecular e, por último, o rearranjo de Wolff fotoquímico. Com a aplicação dessa abordagem, uma série de indolizidionas e pirrolizidionas foram sintetizadas com rendimentos moderados,<sup>12</sup> o que pode ser considerado como bons rendimentos em se tratando de um processo de três transformações em uma única etapa (Esquema 8).



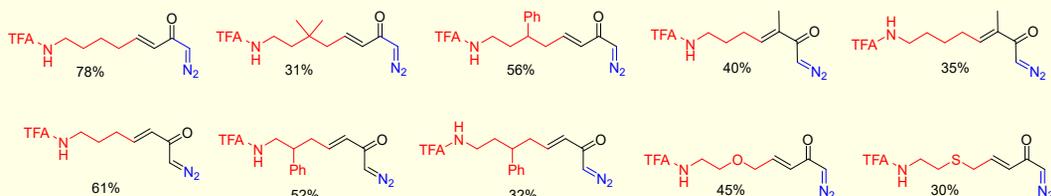
**Esquema 6.** Di-hidroilação assimétrica de Sharpless em diazocetonas insaturadas. Uma preparação direta de 2-furanonas.



**Esquema 7.** Sínteses da preussina, barmumicina e diversas 2- e 3-pirrolidinonas.

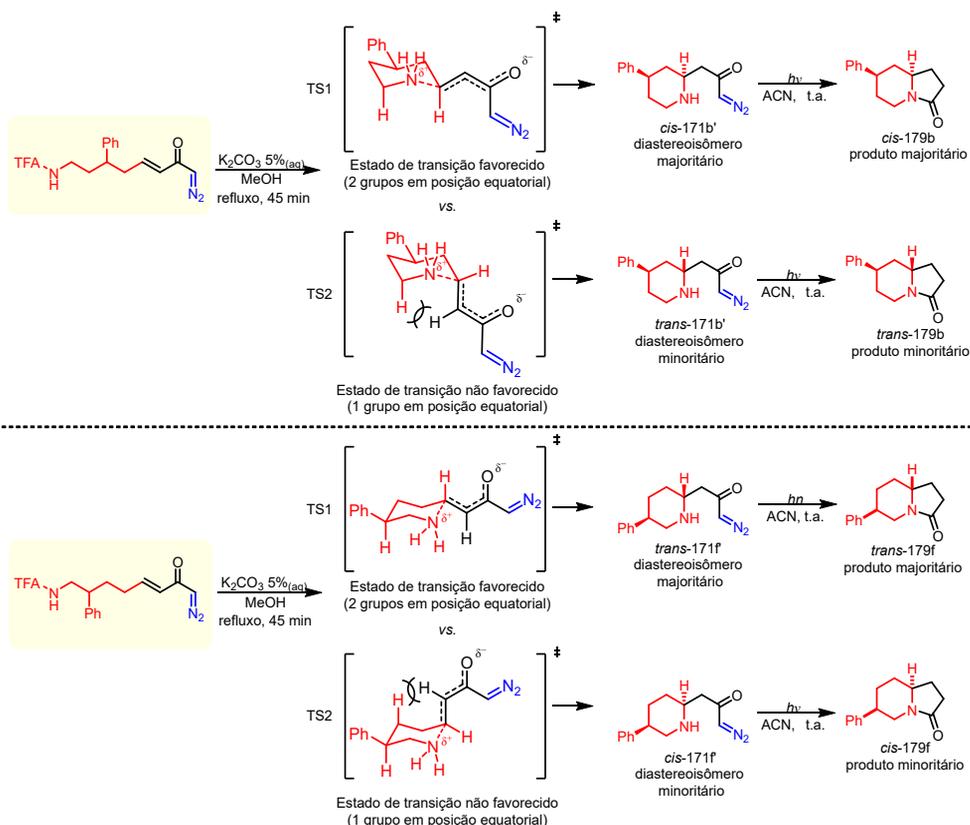
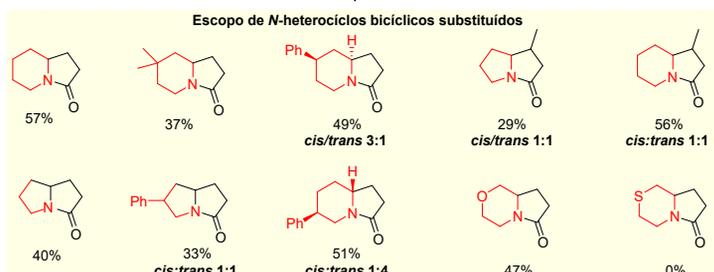


**Escopo de diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas N-terminais substituídas**



$K_2CO_3$  5%<sub>(aq)</sub>  
MeOH, refluxo, 45 min. Em seguida, *h\nu*, ACN, t.a., 4 h

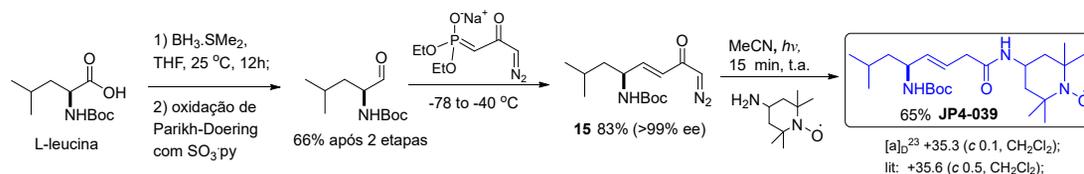
**Escopo de N-heterocíclis bicíclicos substituídos**



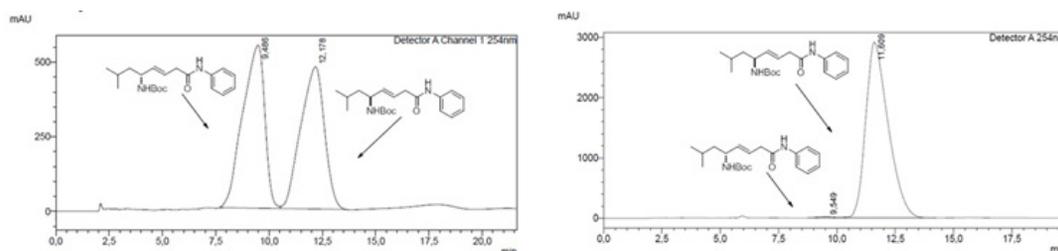
**Esquema 8.** Síntese de alcaloides bicíclicos e uma etapa a partir de diazocetonas N-terminais.

## SÍNTESE DO AGENTE BIOPROTETOR JP4-039 E DE AMIDAS $\beta,\gamma$ -INSATURADAS

O composto JP4-039 é um nitróxido que tem demonstrado extrema eficácia na remoção de espécies de oxigênio reativas, tais como superóxidos e óxidos nítricos. Embora inúmeros estudos em biologia tenham sido realizados com sucesso a partir desse composto, apenas uma síntese era relatada na época, envolvendo seis etapas a partir de uma imina quiral. Tendo em vista a potencialidade do composto JP4-039, bem como a escassez de métodos para prepará-lo de forma rápida e direta, vislumbramos que esse composto poderia ser sintetizado em apenas uma etapa a partir de um rearranjo de Wolff entre a diazocetona insaturada **15** e o 4-amino-TEMPO (Esquema 9).<sup>13</sup> A diazocetona **15**, por sua vez, também poderia ser preparada em uma etapa a partir do aminoaldeído derivado da *L*-Leucina. A diazocetona **15** foi convertida no agente bioprotetor JP4-039 em 65% de rendimento após reação fotoquímica na presença do 4-amino-TEMPO. Todos os dados espectroscópicos estavam de acordo com os relatados na literatura. A seguir é ilustrado também o estudo de HPLC a partir da diazocetona **15**, mostrando que tanto a reação de HWE quanto o rearranjo de Wolff não promoveram epimerização do centro estereogênico (Figura 4). Como parte da nossa linha de pesquisas envolvendo diazocetonas, e pelo fato de empregarmos bastante o famoso rearranjo de Wolff, investigamos também lâmpadas de LED como fonte de luz alternativa para esse rearranjo.<sup>14</sup> Usando aminas e álcoois, várias amidas e ésteres puderam ser preparados com uma lâmpada de LED branca de 18 W, incluindo o próprio JP4-039.



**Esquema 9.** Síntese do nitróxido JP4-039.



**Figura 4.** Estudos de HPLC durante a preparação da diazocetona **15** em sua forma enantioenriquecida.

## CONCLUSÕES

A química das  $\alpha'$ -diazocetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mostrou ser muito promissora. Infelizmente, essas plataformas multifuncionais não foram estudadas satisfatoriamente por muitos anos, principalmente devido à falta de métodos para prepará-las. Com o desenvolvimento das duas metodologias gerais descritas por Danheiser e pelo nosso grupo mais aplicações apareceram, demonstrando o potencial desses compostos. Como discutido neste documento, a combinação de três importantes funções (uma ligação dupla, uma cetona e um grupo diazo) na mesma molécula torna esses compostos poderosas plataformas para acessar muitas moléculas de interesse de forma direta. Considerando que muitas lacunas e muito espaço para novas contribuições criativas ainda existem, muitas transformações merecem ser investigadas a partir desses substratos. Por exemplo, várias reações clássicas para a funcionalização de ligações duplas não são compatíveis com a função diazo (especialmente aquelas que envolvem metais de transição ou ácidos de Lewis) e não puderam ser aplicadas, até o momento, diretamente a uma diazocetona insaturada. Adições conjugadas assimétricas nesses compostos, bem como funcionalizações enantiosseletivas, também são altamente desejáveis.

## AGRADECIMENTOS

FAPESP, CAPES, CNPq, IQSC-USP.

## REFERÊNCIAS

1. Burtoloso, A. C. B.; Momo, P. B.; Novais, G. L. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90*, 859.
2. Burtoloso, A. C. B.; Dias, R. M. P.; Bernardim, B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 921.
3. Santiago, João V.; Caiuby, Clarice A. D.; Burtoloso, Antonio C. B. In: *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*. Rome: Soc Chimica Italiana, vol 22, 2018, cap. 15.
4. Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 289.
5. Rosset, I. G.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9464.
6. Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 876.
7. Bernardim, B.; Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9926.
8. Kawamura, M. Y.; Talero, A. G.; Santiago, J. V.; Garambel-Vilca, E.; Rosset, I. G.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10569.
9. Talero, A. G.; Burtoloso, A. C. B. *Synlett* **2017**, *28*, 1748.
10. Rosset, I. G.; Dias, R. M. P.; Pinho, V. D.; Burtoloso, A. C. B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6748.
11. Dias, R. M. P.; Momo, P. B.; Burtoloso, A. C. B. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3720.
12. Santiago, J. V.; Burtoloso, A. C. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 2822.
13. Bernardim, B.; Hardman-Baldwin, A. M.; Burtoloso, A. C. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13311.
14. Bernardim, B.; Burtoloso, A. C. B. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3291.

## SÍNTESE DE FEROMÔNIOS PARA O MONITORAMENTO E CONTROLE DE PRAGAS AGRÍCOLAS

**Antônio Euzébio Goulart Santana<sup>a</sup>, Henrique Fonseca Goulart<sup>a</sup>, Vanderson Barbosa Bernardo<sup>b</sup>, Ricardo Silva Porto<sup>b</sup>, Dimas José da Paz Lima<sup>b</sup>, Adeildo Junior de Oliveira<sup>a,b</sup>, Isis Torres Souza<sup>a,b</sup>, Paulo Henrique Barcellos França<sup>a,b</sup>, Maria Raquel Ferreira de Lima<sup>a</sup>, Larissa Cavalcante dos Santos Giló<sup>a,b</sup>, Analú Campos Reis<sup>a,b</sup>, Jéssica Raimundo da Rocha<sup>a,b</sup>, Igor Ferreira Pereira da Silva<sup>a,b</sup>, Renara Kariny Santos de Moraes<sup>a,b</sup> e Luciara Cavalcante Lima<sup>a,b</sup>**

**Palavras-chave:** química verde; controle de pragas

### INTRODUÇÃO

Devido à sua vasta extensão territorial e ao seu clima tropical, o Brasil sempre se caracterizou por uma grande ênfase econômica no agronegócio. No período de 2019 a 2020, as exportações agrícolas atingiram mais de U\$ 100 bilhões, representando 51,2% do valor total exportado pelo país. Do total de 63,9 milhões de hectares cultivados no Brasil, predomina a plantação de soja, com 33,9 milhões; de cana-de-açúcar, com 8,5 milhões; de milho, com 4,5 milhões; e de algodão, com 1,4 milhão de hectares ocupados. Apenas essas quatro culturas representam 48,3 milhões de hectares cultivados. Um estudo recente do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA)<sup>1</sup> mostra que a agropecuária brasileira nos últimos 47 anos teve um crescimento médio anual de 3,3% ao ano e que 68% dessa expansão se deve a ganhos de produtividade. Contudo, ainda são necessários mais investimentos para alavancar a sustentabilidade.

Segundo a Food and Agriculture Organization<sup>2,3</sup>, a previsão de produção dos alimentos para os próximos anos será norteadada principalmente por inovações tecnológicas nos fatores de produção, como sementes mais produtivas, fertilizantes e produtos fitossanitários mais eficientes. Nesse contexto, os feromônios se destacam no combate às pragas na agricultura mundial por estarem associados ao manejo e ao uso sustentável dos recursos ambientais. Os feromônios despertam grande interesse dos químicos, pois são moléculas geralmente simples, pouco funcionalizadas, que agem de forma eficaz e permitem fazer o controle de pragas de forma discreta, atuando sobre o comportamento dos insetos. Além disso, os feromônios exercem atividades importantes, como agregar, dispersar os indivíduos e promover a atração do parceiro para a cópula. Apesar de apresentarem estruturas relativamente simples, os feromônios são alvos sintéticos desafiadores, os quais requerem abordagens inovadoras e eficazes. É possível citar como desafios para o químico orgânico sintético os controles da régio- e estereosseletividade já que estes compostos são pouco funcionalizados. Nestes casos, há uma dificuldade natural para a controle da formação de alcenos E ou Z através da hidrogenação catalítica de alcinos. Ademais, o uso de técnicas cromatográficas modernas são quase inevitáveis para o isolamento dos mesmos.

O Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais (LPqRN), lotado no *campus* de Engenharias e Ciências Agrárias da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), tem demonstrado enorme interesse na preparação de produtos bioativos para uso no controle de pragas. Neste capítulo, diferentes estratégias sintéticas executadas pelo LPqRN, visando à obtenção desses feromônios, serão apresentadas. Os alvos sintéticos de interesse do laboratório incluem moléculas normalmente preparadas, por exemplo, por meio de reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (ou outros metais), reduções estereosseletivas e outras. As insaturações presentes nos feromônios são, na maioria das vezes, ligações duplas com configuração predominantemente Z que podem ser formadas a partir de olefinações

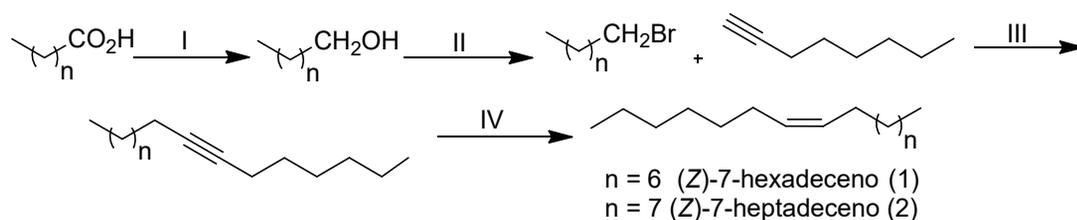
a Campus de Engenharias e Ciências Agrárias, Universidade Federal de Alagoas

b Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas

estereosseletivas do tipo Wittig, largamente empregadas na síntese de feromônios. Entretanto, a possibilidade da formação simultânea do correspondente isômero *E*, mesmo que minoritariamente, e as dificuldades experimentais relacionadas à separação desse isômero podem inviabilizar o uso do produto para o controle de pragas. O LPqRN explora o uso de alcinos terminais nas etapas de acoplamento com o objetivo de introduzir ligações triplas em posições específicas, que podem ser reduzidas estereosseletivamente. Os métodos de redução possuem boa seletividade para a hidrogenação parcial de alcinos, e essa opção tem sido frequentemente explorada como uma alternativa ao acoplamento de Wittig na preparação de feromônios. Alguns exemplos de feromônios preparados utilizando essa rota sintética serão apresentados na sequência.

## SÍNTESE DE (Z)-7-HEXADECENO (1) E (Z)-7-HEPTADECENO (2): IDENTIFICAÇÃO DOS COMPOSTOS DE *Opsiphanes invirae*

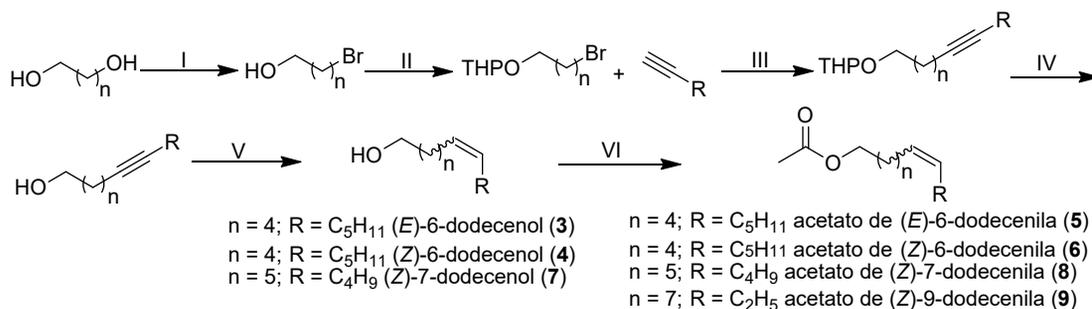
As sínteses de (Z)-7-hexadeceno (1) e (Z)-7-heptadeceno (2) foram realizadas para comprovar a identidade do feromônio da lagarta desfolhadora do dendê e do coco, *Opsiphanes invirae*. A síntese do composto (Z)-7-hexadeceno (1) procedeu pela redução do ácido *n*-octanoico com  $\text{LiAlH}_4$ , que forneceu o *n*-octanol (Esquema 1). O tratamento do *n*-octanol com HBr conduziu ao bromo-octano, o qual foi utilizado na próxima etapa sem purificação prévia. A reação de substituição nucleofílica do bromo-octano pelo organolítio preparado pela reação do 1-octino com *n*-BuLi forneceu o (Z)-7-hexadeceno (1) em 85% de rendimento. Para a síntese do (Z)-7-heptadeceno (2) usou-se o ácido *n*-nonanoico, e as condições reacionais foram mantidas.



**Esquema 1.** Síntese do (Z)-7-hexadeceno (1) e (Z)-7-heptadeceno (2). Reagentes e condições: I.  $\text{LiAlH}_4$ ; II. HBr; III. *n*-BuLi, HMPA; IV. Lindlar,  $\text{H}_2$ ; 84% e 64%, respectivamente.

## SÍNTESE DE MONOENOS C-12: FEROMÔNIOS DA *Anthistarcha binocularis*, *Spodoptera frugiperda*, *Pseudoplusia includens* E *Agrotis segetum*

Para a mariposa *Anthistarcha binocularis*, conhecida como broca-das-pontas do cajueiro, foram obtidos os compostos (*E*)-6-dodecenol (3) e (*Z*)-6-dodecenol (4) e os respectivos derivados, acetatos de (*E*)-6-dodecenila (5) e (*Z*)-6-dodecenila (6) por meio do acoplamento mediado por organolítio entre o 5-bromo-1-pentanol e 1-heptino. Na etapa de redução por hidrogenação estereoespecífica com sódio metálico em amônia líquida, tanto o álcool como o acetato foram obtidos a depender do processo de finalização da reação. Quando a água foi usada para finalizar a reação, o álcool de configuração *E* foi isolado; por outro lado, o uso do acetato de etila permitiu a obtenção do produto acetilado.<sup>4</sup> Os compostos sintetizados confirmaram a identidade dos componentes ativos do feromônio e, para a realização de testes de campo, a síntese em maior escala foi, posteriormente, realizada no laboratório. Os reagentes e as condições empregados são descritos no Esquema 2. Foram obtidos também os compostos (Z)-7-dodecenol (7), acetato de (Z)-7-dodecenila (8) e acetato de (Z)-9-dodecenila (9), que fazem parte de feromônios de *S. frugiperda*, *P. includens* e *A. segetum*.



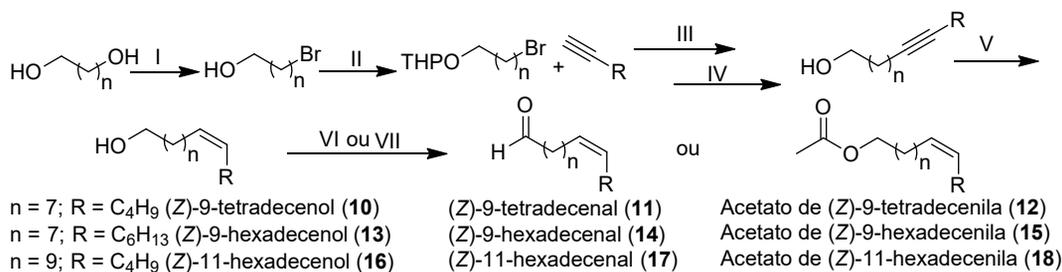
**Esquema 2.** Rota de síntese de (*E*)-6-dodecenol (**3**), (*Z*)-6-dodecenol (**4**), acetato de (*E*)-6-dodecenila (**5**), acetato de (*Z*)-6-dodecenila (**6**), (*Z*)-7-dodecenol (**7**), acetato de (*Z*)-7-dodecenila (**8**) e acetato de (*Z*)-9-dodecenila (**9**). Reagentes e condições: I. HBr, refluxo; II. DHP, *p*-TsOH,  $CH_2Cl_2$ ; III. *n*-BuLi, THF, HMPA,  $-78^\circ C$ ; IV. *p*-TsOH, MeOH; V. (para **3 e 5**)  $Na/NH_3$ , THF,  $-78^\circ C$ , então  $H_2O$ , 20%; (para **4, 6, 7, 8 e 9**) Lindlar  $H_2$ , VI.  $Na/NH_3$ , THF,  $-78^\circ C$ ; 37%.

## SÍNTESE DE MONOENOS C14 E C16: FEROMÔNIOS DA *Helicoverpa armigera* E *Spodoptera frugiperda*

A mariposa *Helicoverpa armigera*, um lepidóptero, foi declarada uma praga emergencial no Brasil em 2013. Ela é cosmopolita e surpreendeu produtores e pesquisadores pelo seu poder de destruição constituindo-se em uma ameaça para as culturas de algodão, milho, soja, sorgo etc. Essa mariposa se alimenta principalmente das estruturas reprodutivas, como botões florais, frutos, espigas e inflorescências.<sup>5,6</sup> Essa praga tem potencial para afetar mais de 50 milhões de hectares de culturas produtivas brasileiras. Para essa praga desenvolveu-se a síntese dos compostos: (*Z*)-9-tetradecenal (**11**), acetato de (*Z*)-9-tetradecenila (**12**), (*Z*)-9 hexadecenal (**14**) e (*Z*)-11-hexadecenal (**17**), como mostra o Esquema 3.

Os intermediários bromados foram preparados fazendo-se a monobromação de  $\alpha,\omega$ -dióis com HBr. O melhor rendimento (> 93%) na formação do bromoálcool foi obtido em tolueno com HBr a 48%. O meio reacional bifásico formado pode ser útil para que a reação ocorra com transferência de fases.<sup>7</sup> A hidrogenação parcial de alcinos para insaturações *Z* é eficiente empregando-se catalisador à base de paládio envenenado, o catalisador de Lindlar. A elevada seletividade dessa reação tem eliminado as etapas de purificação dos produtos da reação.

A lagarta-do-cartucho, *Spodoptera frugiperda*, é uma praga-chave da cultura do milho; a capacidade de dano dessa praga começa na emergência da semente no solo e se estende até a fase de pós-florescimento. O feromônio comercialmente utilizado para o monitoramento populacional da *S. frugiperda* é composto de acetatos de (*Z*)-7-dodecenila (**8**), de (*Z*)-9-dodecenila (**9**), de (*Z*)-9-tetradecenila (**12**) e de (*Z*)-11-hexadecenal (**18**).<sup>8</sup> Alguns pesquisadores<sup>9,10</sup> incluem o acetato de (*Z*)-9-dodecenila (**9**) como constituinte do feromônio e, assim, foi adicionado aos demais para a preparação de formulações para teste. A síntese de (**10**) a (**18**) seguiu a sequência mostrada no Esquema 3.

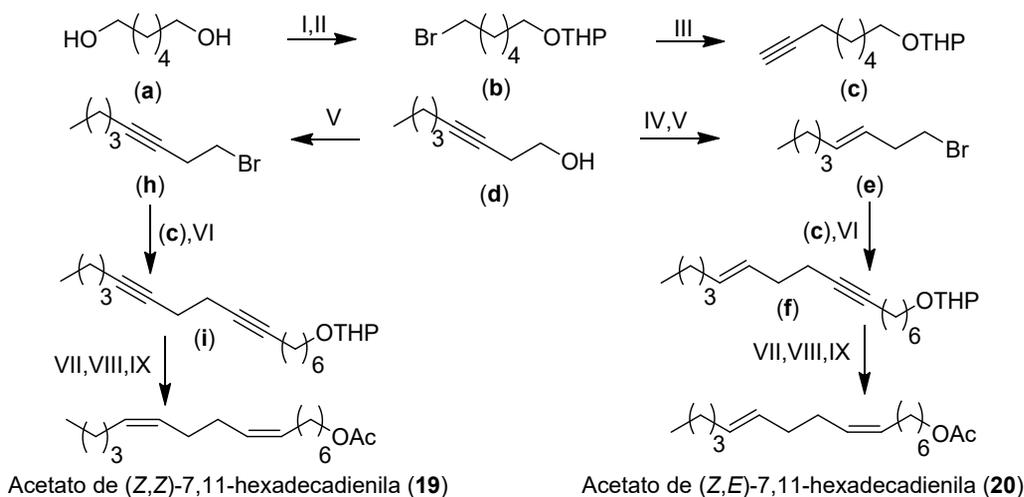


**Esquema 3.** Síntese de (*Z*)-9-tetradecenal (**10**), (*Z*)-9-tetradecenal (**11**), acetato de (*Z*)-9-tetradecenila (**12**), (*Z*)-9-hexadecenal (**13**), (*Z*)-9-hexadecenal (**14**), (*Z*)-9-acetato de hexadecenila (**15**), (*Z*)-11-hexadecenal (**16**), (*Z*)-11-hexadecenal (**17**) e (*Z*)-11-hexadecenila (**18**). Reagentes e condições: I. HBr, tolueno; II. DHP, *p*TSA; III. *n*-BuLi, HMPA; IV. *p*TSA, MeOH; V.  $H_2$ , Lindlar; VI. PCC,  $CH_2Cl_2$ , VII.  $Ac_2O$ , piridina; 30% em média para cada molécula.

## SÍNTESE DOS ACETATOS DE (Z,Z)-7,11-HEXADECADIENILA (19) E (Z,E)-7,11-HEXADECADIENILA (20): FEROMÔNIO DE *Pectinophora gossypiella* e *Sitotroga cerealella*

O algodão, *Gossypium hirsutum* L., é uma das culturas relevantes da agricultura brasileira da qual o país se tornou o segundo maior exportador mundial em 2019<sup>11</sup> e cuja produtividade vem sendo gradativamente afetada pelas lagartas de *Pectinophora gossypiella*, que penetram e permanecem dentro das maçãs do algodão, onde se alimentam e se desenvolvem.<sup>12</sup> O feromônio desse inseto é constituído de duas moléculas, os acetatos de (Z,Z)-7,11-hexadecadienila (19) e (Z,E)-7,11-hexadecadienila (20), na proporção equimolar.<sup>13</sup> Este segundo componente é também o feromônio da *Sitotroga cerealella*, a conhecida traça-dos-cereais.<sup>14</sup> É uma praga primária de grãos armazenados, como arroz, trigo, milho etc.<sup>15</sup>

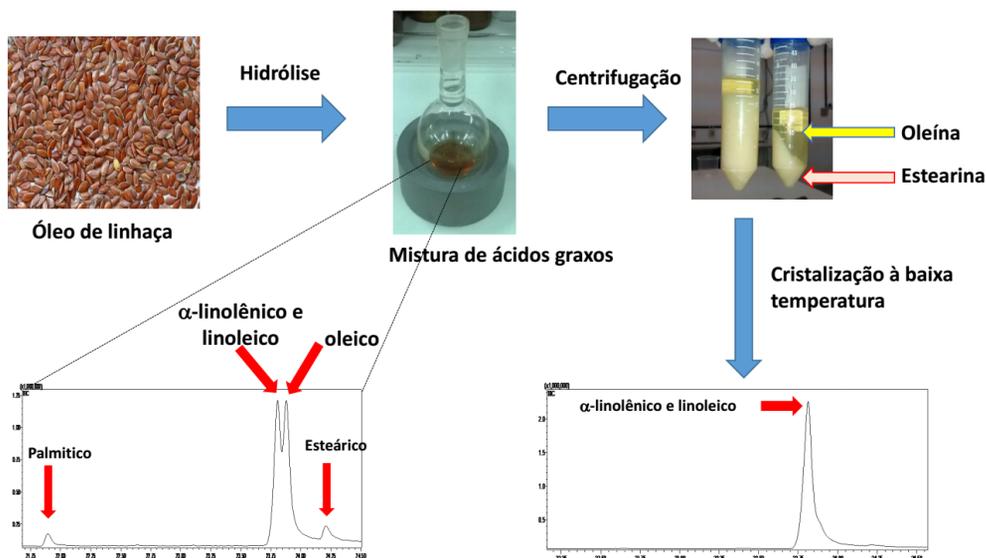
Para a síntese total de (19) e (20), foram utilizados procedimentos rotineiros usados no LP-qRN<sup>7,16</sup> (Esquema 4). As rotas propostas são convergentes, e a preparação do primeiro intermediário, o 2-(7-octiniloxi)tetraidropirano (c), comum para as duas rotas, inicia-se com a monobromação do diol com ácido bromídrico. A hidroxila do álcool monobromado é protegida pelo grupo THP para que, em seguida, ocorra a alquilação com acetileto de lítio. O segundo intermediário parte do 3-octin-1-ol (d). Para a preparação de (20), a ligação tripla passa por uma redução E-seletiva. Em seguida, a hidroxila é substituída por um melhor grupo abandonador, formando o (E)-1-bromo-oct-3-eno (e) na rota de (20) e 1-bromo-oct-3-ino (h) na rota de (19). Em seguida, (e) e (h) são acoplados com (c) e o grupo protetor é removido. As ligações triplas são hidrogenadas na presença do catalisador de Lindlar e, por fim, o álcool é acetilado.



**Esquema 4.** Rota sintética para a obtenção dos acetatos de (Z,Z)-7,11-hexadecadienila (19) e (Z,E)-7,11-hexadecadienila (20). Reagentes e condições: I. HBr, 1,2-DCE; II. DHP, p-TsOH, THF; III. LiC≡CH·NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, DMSO; IV. LiAlH<sub>4</sub>, diglima; V. CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, DCM; VI. n-BuLi, HMPA, THF; VII. p-TsOH, MeOH; VIII. H<sub>2</sub>, Lindlar, MeOH; IX. Ac<sub>2</sub>O, piridina.

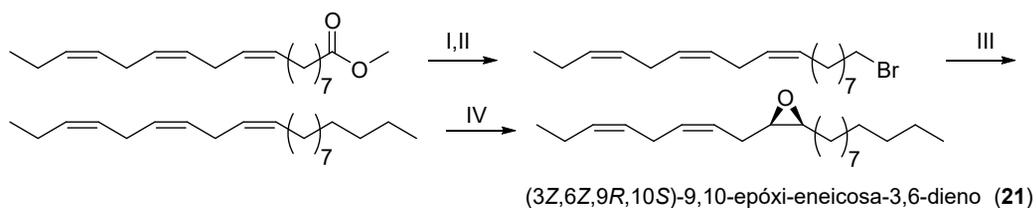
## SÍNTESE DE (Z,Z)-3,6-CIS-9,10-EPÓXI-ENEICOSADIENO (21) E ISÔMEROS: FEROMÔNIO DE *Hyponeuma taltula*

Um exemplo da utilização de recursos renováveis como material de partida em síntese orgânica foi a obtenção do (Z,Z)-3,6-cis-9,10-epóxi-eneicosadieno (21), proposto como componente majoritário do feromônio de *Hyponeuma taltula*.<sup>17</sup> Partimos de um precursor com as posições das ligações duplas e estereoquímicas estabelecidas nas posições de interesse para a formação do epóxi-dieno, o óleo de semente de linhaça dourada (*Linum usitatissimum*) (Matca Pazzc), rico nos ácidos C18 e C16, foi a fonte do ácido C18 (9Z,12Z,15Z)-9,12,15-octadecatrienoico.<sup>18</sup> O processo de preparação está apresentado na Figura 1.<sup>18</sup>



**Figura 1.** Obtenção da fração rica no composto C18 para a síntese de componente do feromônio de *H. Taltula*.

Partindo-se da fração enriquecida com o ácido linoleico (C18), a síntese de uma mistura contendo os regioisômeros do epoxidieno procedeu como mostrado no Esquema 5. A sequência envolveu a redução do ácido com doador de hidreto, seguida de uma halogenação e de substituição com reagente de Grignard para a extensão da cadeia. O intermediário obtido foi então epoxidado para fornecer uma mistura de regioisômeros e seus respectivos enantiômeros, produtos de uma adição *sin*. Os epoxidie-nos regioisoméricos foram finalmente analisados por cromatografia gasosa e comparados com amostra autêntica, permitindo a confirmação estrutural do composto natural (**21**).



**Esquema 5.** Rota sintética para a obtenção do (±)-(Z,Z)-3,6-*cis*-9,10-epóxi-eicosadieno (**21**) e seus isômeros. Reagentes e condições: I.  $\text{LiAlH}_4$ , THF, refluxo; II. NBS, PPh<sub>3</sub>, DCM; III.  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , THF, 0°C, RMgX; IV. mCPBA, DCM, 0°C, 8%.

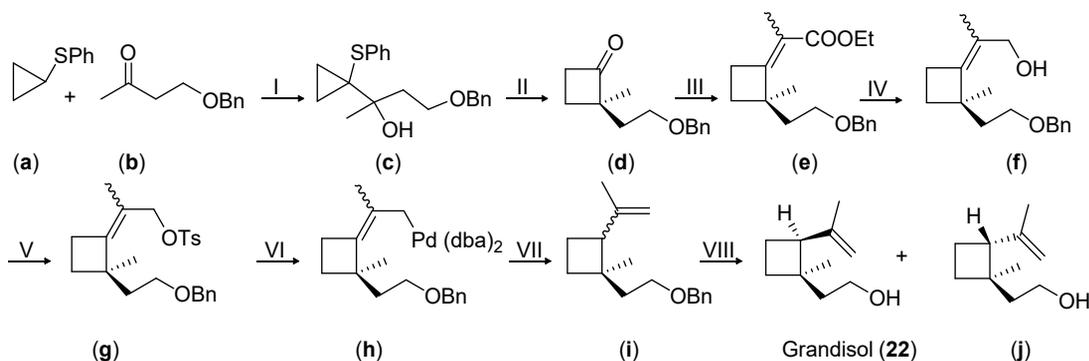
## SÍNTESES DO GRANDISOL E DOS GRANDLURES II, III E IV: FEROMÔNIO DA *Anthonomus grandis*

O coleóptero *A. grandis*, bicudo-do-algodoeiro, é uma praga da cultura algodoeira que persiste durante a entressafra; seu nível de infestação cresce rapidamente e, em casos extremos, destrói até 80% da plantação. A fase larval desenvolve-se no interior dos botões florais e, quando adulto, alimenta-se principalmente de pólen, o que diminui significativamente o número de capulhos na colheita.<sup>19</sup>

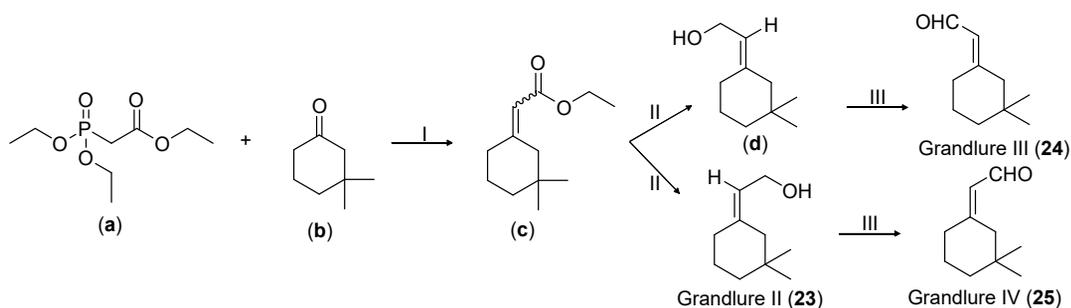
O uso do feromônio no controle é um método eficiente e sustentável. O feromônio foi identificado e sintetizado<sup>20-22</sup>, sua mistura feromonal é formada por quatro constituintes: (+)-*cis*-2-isopropenil-1-metil-ciclobutano-etanol, (Z)-3,3-dimetilcicloexilideno-etanol, (E)-3,3-dimetilcicloexilideno-acetaldeído e (Z)-3,3-dimetilcicloexilideno-acetaldeído, conhecidas, respectivamente, como grandisol (**22**), grandlure II (**23**), III (**24**) e IV (**25**).

O grandisol (**22**) é uma molécula importante e desafiadora do ponto vista sintético devido à presença de um anel ciclobutano e, por causa disso, existem diversas sínteses relatadas na literatura.<sup>23</sup>

A proposta sintética desenvolvida (Esquema 6), é realizada em multietapas, e a primeira consiste no acoplamento do sulfeto de ciclopropilfenila (**a**) com a 4-benzilóxi-2-ona (**b**) por meio de uma adição nucleofílica, resultando no composto intermediário 4-(benzilóxi)-2-[1-(feniotio)ciclopropil]butan-2-ol (**c**), com 90% de rendimento. Na etapa seguinte, ocorre a expansão do anel ciclopropânico ao reagir com o ácido *p*-toluenossulfônico com a formação do 2-[2-benzilóxi-etil]-2-metilciclobutanona (**d**), com 98% de rendimento. A etapa seguinte, a extensão de cadeia como éster trietilfosfonoacetato, foi obtida com 30% de rendimento e consiste na formação do terceiro intermediário, o *E,Z* 2-(2-[2-(benzilóxi)etil]-2-metilciclobutilideno de etila (**e**), um éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, formado por meio da reação de Horner-Wadsworth-Emmons, com a formação da ligação dupla exocíclica pela reação da carbonila do grupamento cetona com o carbânion de fosfonato estabilizado. A redução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado para um álcool primário ((*R,S*)-2-(2-(2-(benzilóxi)etil)-2-metilciclobutilideno)propan-1-ol (**f**) foi obtida utilizando-se o hidreto de lítio e de alumínio com rendimento de 98%. Após a formação do álcool alílico, é então realizada a tosilacão com o cloreto de tosilato, formando o composto (**g**). Seguiu-se a tosilacão para a redução, utilizando-se o paládio (Pd) como catalisador e formiato de amônio, formando o composto (**i**), essa reação se dá por meio da formação de complexos do composto tosilado e do formiato. Na última etapa foi realizada a remoção do grupo protetor da hidroxila utilizando lítio em amônia líquida, gerando uma mistura racêmica, o composto (**j**) inativo e o grandisol (**22**).<sup>19,24</sup>



**Esquema 6.** Rota sintética para obtenção do(+)-cis-2-isopropenil-1-metil-ciclobutano-etanol, grandisol (**22**). Reagentes e condições: I. *n*-BuLi, THF, 0° C, II. PTSA, tolueno, 65° C, III. NaH, THF, 65° C) Trietilfosfonopropionato, IV. LiAlH<sub>4</sub>, THF, refluxo, V. TsCl, DMAP, NET<sub>3</sub>; VI. Pd (0) VII. HCOONH<sub>4</sub> VIII. Li, NH<sub>3</sub>; 15%.



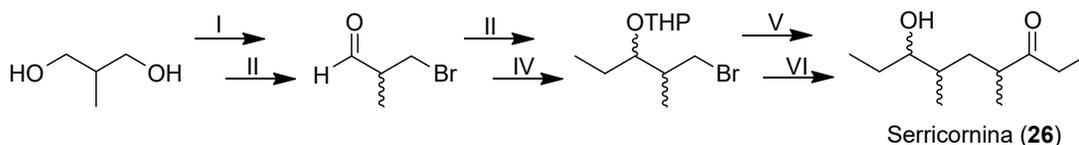
**Esquema 7.** Rota sintética para obtenção (*Z*)-3,3-dimetilcicloexilideno-etanol, (*E*)-3,3-dimetilcicloexilideno-acetaldeído e (*Z*)-3,3-dimetilcicloexilideno-acetaldeído, respectivamente grandlure II (**23**), III (**24**) e IV (**25**). Reagentes e condições: I. *n*-BuLi, THF, HMPA/refluxo; II. LiAlH<sub>4</sub>, THF/refluxo; III. PCC, DCM; 84%.

Com o propósito de escalonar a obtenção dos grandlures II-IV no Esquema 7, foi utilizado o éster trietilfosfonoacetato (**a**) para realizar a reação de Horner-Wadsworth-Emmons<sup>25</sup> com a formação dos dois éster  $\alpha,\beta$ -insaturados (**c**), acetato de [(*E*)-etil-2-(3,3-dimetilcicloexilideno)] e acetato de [(*Z*)-etil-2-(3,3-dimetilcicloexilideno)]. A reação de extensão de cadeia (HWE) consiste na adição do carbânion do fosfonato estabilizado para a carbonila da 3,3-dimetilcicloexanona (**b**), formando uma ligação dupla exocíclica, resultando na mistura de dois isômeros com a predominância do isômero *E*,

termodinamicamente favorecido pela formação do aduto intermediário *threo* com rendimento de 86%, favorecido pelo volume do éster de partida. A segunda etapa consiste na redução do éster  $\alpha,\beta$ -insaturado para formar o álcool alílico (**23**) e o isômero (**d**) com rendimento de 99%. Para obtenção dos compostos (**24**) e (**25**), os respectivos álcoois alílicos foram oxidados com clorocromato de piridínio em diclorometano, com 98% de rendimento. Rendimento global de 84%.

### OBTENÇÃO DA 7-HIDROXI-4,6-DIMETIL-3-NONANONA - SERRICORNINA (**26**): FEROMÔNIO DE *Lasioderma serricorne*

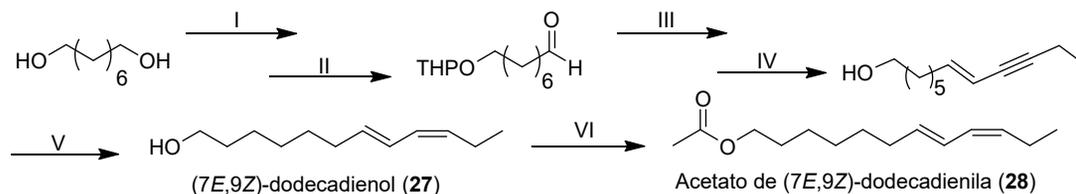
O *Lasioderma serricorne* (Coleoptera: Anobiidae), conhecido como o besouro-do-fumo, cuja larva infesta produtos manufaturados ou dessecados de origem vegetal ou animal, alimenta-se de uma grande variedade de grãos armazenados.<sup>26</sup> O feromônio sexual tem como constituinte principal o 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona (**26**), descrito em 1979,<sup>27</sup> cuja estereoquímica (configuração absoluta) foi descrita três anos após como (4*S*,6*S*,7*S*)-serricornina.<sup>28</sup> Visando à obtenção de um método mais rápido e simples, desenvolveu-se uma rota para essa molécula (Esquema 8), que consiste na reação entre 2-metil-1,3-propanodiol com ácido bromídrico em um procedimento de monobromação. Segue-se com a oxidação, segundo Anelli et al. 1987,<sup>29</sup> do 2-metil-3-bromo-1-propanol com hipoclorito de sódio (NaClO) e TEMPO (N-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina) para a formação do aldeído. A terceira etapa consiste na reação de Grignard entre o brometo de etilmagnésio (EtMgBr) e o 2-metil-3-bromopropanal, formando o 1-bromo-2-metil-3-pentanol. Após a proteção do grupo hidroxila do 1-bromo-2-metil-3-pentanol com di-hidropirano (DHP), o produto obtido acopla com a 3-pentanona, utilizando como base a di-isopropilamida de lítio (LDA). Segue-se a desproteção do grupo hidroxila para a formação da 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona, serricornina (**26**) com 6% de rendimento, um produto constituído de uma mistura de estereoisômeros, para o qual observa-se a atividade atrativa.



**Esquema 8.** Rota de síntese para 7-hidroxi-4,6-dimetil-3-nonanona, serricornina (**26**). Reagentes e condições: I. HBr, isooctano/refluxo; II. NaClO, TEMPO, KBr, DCM/0° C; III. EtMgBr, THF/ 0° C; IV. DHP, p-TsOH, DCM/27±2° C; V. 3-pentanona, LDA, THF/-78° C; VI. MeOH, p-TsOH/27±2° C; 6%.

### OBTENÇÃO DE (E,Z)-7,9-DODECADIEENOL (**27**) E DO ACETATO DE (E,Z)-7,9-DODECADIEENILA (**28**): FEROMÔNIO DE *Lobesia botrana*

A mariposa *Lobesia botrana* (Lepidoptera: Tortricidae) é conhecida popularmente como traça-europeia-dos-cachos-da-videira e até recentemente era uma praga quarentenária no Brasil. O feromônio sexual identificado tem o acetato de (E,Z)-7,9-dodecadienila (**28**) como principal componente.<sup>30</sup> Para a obtenção desse composto, são descritas sínteses em múltiplas etapas envolvendo reações de Wittig.

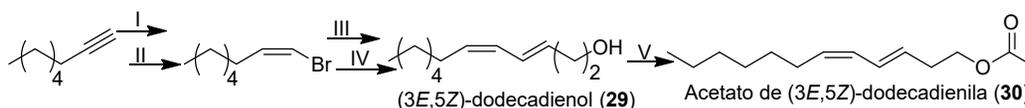


**Esquema 9.** Rota de síntese para (E,Z)-7,9-dodecadienol (**27**) e do acetato de (E,Z)-7,9-dodecadienila (**28**). Reagentes e condições: I. DHP, p-TsOH, THF/27±2° C; II. PCC, DCM/27±2° C; III. 1-butino, n-BuLi, HMPA, THF/-78° C; IV. p-TsOH, DMF/refluxo; V. Lindlar, MeOH/27±2° C; VI. Ac<sub>2</sub>O, piridina, DCM/refluxo; 23%.

A rota sintética elaborada pelo grupo de pesquisa consiste em seis etapas (Esquema 9).<sup>31</sup> Inicialmente, realiza-se a monoproteção do 1,8-octanodiol com DHP e *p*-TsOH, seguindo-se com a oxidação com clorocromato de piridínio (PCC) para obtenção do aldeído. A etapa seguinte consiste no acoplamento entre o 8-(tetraidropiran-2-ilóxi)octan-1-al e 1-butino, utilizando *n*-BuLi como base. A desidratação do 12-(tetraidropiran-2-ilóxi)dodec-3-in-5-ol fornece o (7*E*)-dodecen-9-in-1-ol. Por fim, a reação de hidrogenação com Lindlar como catalisador e acetilação fornece o acetato de (7*E*,9*Z*)-dodecadienila (28).

### SÍNTESE DE (*E,Z*)-3,5-DODECADIENOL (29) E ACETATO DE (*E,Z*)-3,5-DODECADIENILA (30): FEROMÔNIO DA *Bonagota cranaodes*

A mariposa *Bonagota cranaodes* (Lepidoptera: Tortricidae) é popularmente conhecida como lagarta-enroladeira, e é uma praga da macieira. O seu feromônio sexual foi identificado em 1996 e tem como principal componente o acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienila (30).<sup>32</sup> Realizou-se uma rota sintética (Esquema 10), com condições reacionais brandas para a obtenção desse feromônio que consiste na bromação do 1-octino com *N*-bromossuccinimida (NBS) e nitrato de prata (AgNO<sub>3</sub>). Na segunda etapa, faz-se a reação de hidroboração com 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), seguida de protonólise com ácido acético para a formação do (*Z*)-1-bromo-oct-1-eno. A etapa seguinte consiste em uma reação de Sonogashira entre o (*Z*)-1-bromo-oct-1-eno e o 3-butin-1-ol catalisada por Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Na quarta etapa, a reação de redução do (*Z*)-dodec-5-en-3-inol com hidreto de lítio e alumínio (LiAlH<sub>4</sub>) produz o (3*E*,5*Z*)-dodecadienol (29), o qual é acetilado com anidrido acético e piridina, fornecendo o acetato de (3*E*,5*Z*)-dodecadienila (30).

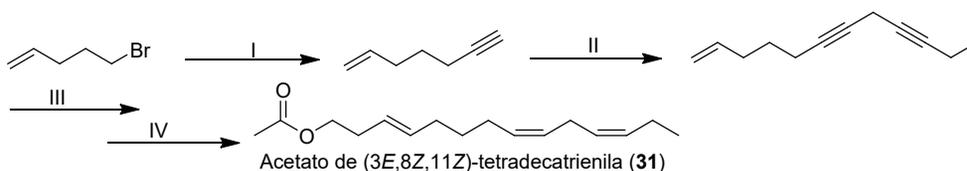


**Esquema 10.** Obtenção de (*E,Z*)-3,5-dodecadienol (29) e do acetato de (*E,Z*)-3,5-dodecadienila (30). Reagentes e condições: I. NBS, AgNO<sub>3</sub>, acetona/27±2° C; II. 9-BBN, AcOH, THF/27±2° C; III. 3-butin-1-ol, Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, Et<sub>2</sub>NH, DMF/27±2° C; IV. LiAlH<sub>4</sub>, diglima/refluxo; V. Ac<sub>2</sub>O, piridina, DCM/refluxo; 50% (29) 45% (30).

### OBTENÇÃO DO ACETATO DE (*E,Z,Z*)-3,8,11-TETRADECATRIENILA (31): FEROMÔNIO DA *Tuta absoluta*

A espécie *Tuta absoluta* (Lepidoptera: Gelechiidae) é conhecida como a praga mais destrutiva e invasiva da cultura do tomate em todo o mundo. O seu feromônio sexual foi identificado em 1996 e tem como principal componente o acetato de (3*E*,8*Z*,11*Z*)-tetradecatrienila (31).<sup>33</sup>

A rota sintética realizada pelo grupo do LPqRN<sup>34</sup> possui quatro etapas. A molécula foi obtida seguindo-se o Esquema 11, iniciando-se pelo acoplamento do 5-bromo-1-penteno com acetileto de lítio, prosseguindo com um acoplamento cruzado do hept-1-en-6-ino com o 1-bromo-2-pentino. Na terceira etapa, realiza-se a reação de hidrogenação com catalisador de Lindlar, obtendo o (6*Z*,9*Z*)-dodeca-1,6,9-trieno. A etapa seguinte é a reação de metátese entre o (6*Z*,9*Z*)-dodeca-1,6,9-trieno e o acetato de 3-butenila, utilizando o catalisador de Grubb's de primeira geração.<sup>34</sup>

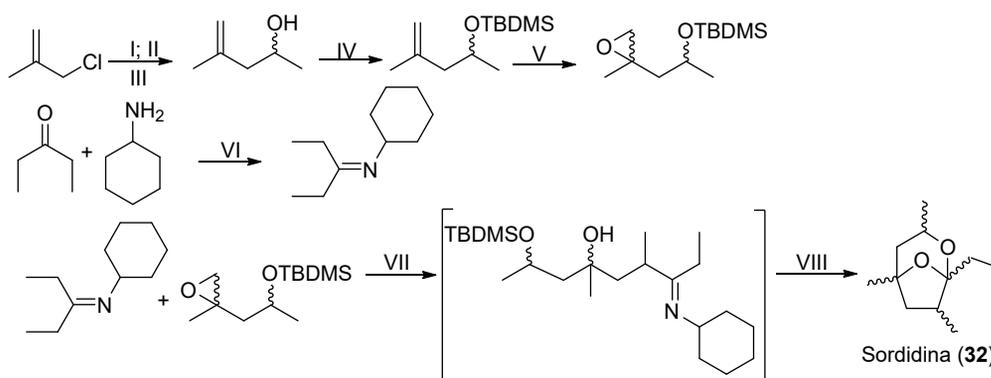


**Esquema 11.** Obtenção do acetato de (*E,Z,Z*)-3,8,11-tetradecatrienila (31). Reagentes e condições: I. acetileto de lítio, DMSO/27±2° C; II. 1-bromo-2-pentino, CuI, NaI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF/27±2° C; III. Lindlar, MeOH/27±2° C; IV. acetato de 3-butenila, Grubb's I, DCM/refluxo; 11%.

## SÍNTESE DOS ESTEREOISÔMEROS DA SORDIDINA (1-ETIL-3,5,7-TRIMETIL-2,8-DIOXABICLO[3.2.1]OCTANO) (32): FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DO *Cosmopolites sordidus*

O moleque-da-bananeira, *Cosmopolites sordidus* (Coleoptera: Curculionidae, Rhynchophorinae), é encontrado no Brasil desde 1885<sup>35</sup> e está presente em todos os estados, afetando a produção de banana desde 1968.<sup>36</sup> A síntese racêmica realizada é baseada na metodologia convergente entre uma imina e um epóxido descrita por Jayaraman et al.<sup>37</sup> A preparação do epóxido (Esquema 12), inicia-se com o ataque nucleofílico do aduto de Grignard – preparado a partir de 3-cloro-2-metil-1-propeno e magnésio, em presença de  $I_2$  – ao acetaldeído. A hidroxila do 4-metil-4-penten-2-ol resultante é, em seguida, protegida com um grupo silano volumoso (TBDMSCl) em presença de imidazol. A seguir, ocorre a formação do primeiro intermediário-chave da rota, a dupla ligação sofre a epoxidação por meio da ação de perácido (*m*CPBA) e forma os quatro isômeros do 2-(*t*-butildimetilsililóxi)-4-metil-4-penteno em proporção *syn:anti* de 2:1. Essa proporção é interessante, pois um dos diastereoisômeros a partir dos epóxidos *syn* é o composto biologicamente mais ativo (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*).<sup>37,38</sup>

O segundo intermediário-chave para a produção da sordidina é a *N*-cicloexildietilcetamina. Ela foi preparada – em virtude da maior eficiência da alquilação de epóxidos por iminas quando comparada a enolatos<sup>37</sup> – a partir da adição nucleofílica da cicloexilamina a 3-pentanona em meio ácido. A seguir, a imina é desprotonada por LDA (diisopropilamideto de lítio) e a enamina formada ataca o carbono do epóxido, promovendo sua abertura. O *workup* em meio ácido hidrolisa o grupo protetor e completa a acetalização intramolecular, gerando uma mistura dos quatro isômeros da sordidina (32), com um rendimento global de 39%.



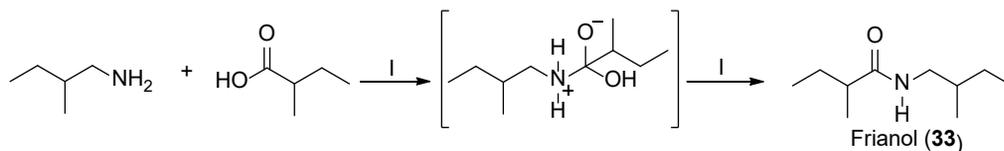
**Esquema 12.** Rota empregada na síntese da mistura dos isômeros da sordidina (2,8-dióxi-1-etil-3,5,7-trimetilbicyclo[3.2.1]octano (32), feromônio de agregação do moleque da bananeira (*Cosmopolites sordidus*). Reagentes e condições: I. Mg,  $I_2$ ,  $-20^\circ C$ , THF; II. acetaldeído; III. HCl, 77%; IV. TBDMSCl, imidazol, 99%; V. *m*CPBA, DCM,  $0^\circ C$ , 79%; VI. *p*TsOH, tolueno, 83%; VII. LDA,  $-78^\circ C$ , THF; VIII. HCl,  $0^\circ C$ , 78%.

## SÍNTESE DA 2'-METILBUTIL-2-METILBUTILAMIDA: FEROMÔNIO DE AGREGAÇÃO DO *Migdolus fryanus*

O coleóptero *Migdolus fryanus* é uma praga de solo que causa extensos danos às plantações de cana-de-açúcar no Brasil.<sup>39,40</sup> O hábito subterrâneo do inseto dificulta seu controle com pesticidas. Bento et al.<sup>39</sup> demonstraram que a atração entre machos e fêmeas é mediada por um feromônio sexual, posteriormente identificado como *N*-2'-*S*-metilbutil-2-metilbutilamida, nomeado como frianol (33).

A síntese total dos quatro isômeros possíveis para a amida foi realizada<sup>41</sup> e o feromônio usado no Brasil atualmente é importado, como os demais, e possui custo elevado, o que dificulta o acesso dos agricultores ao produto. O método mais usado na síntese de amidas consiste na reação entre aminas e cloretos ácidos,<sup>42</sup> que são preparados a partir da substituição da hidroxila de ácidos com  $SOCl_2$  ou  $COCl_2$ .<sup>43</sup> O uso de cloretos ácidos, no entanto, apresenta sérios problemas operacionais, além de ser deletério.

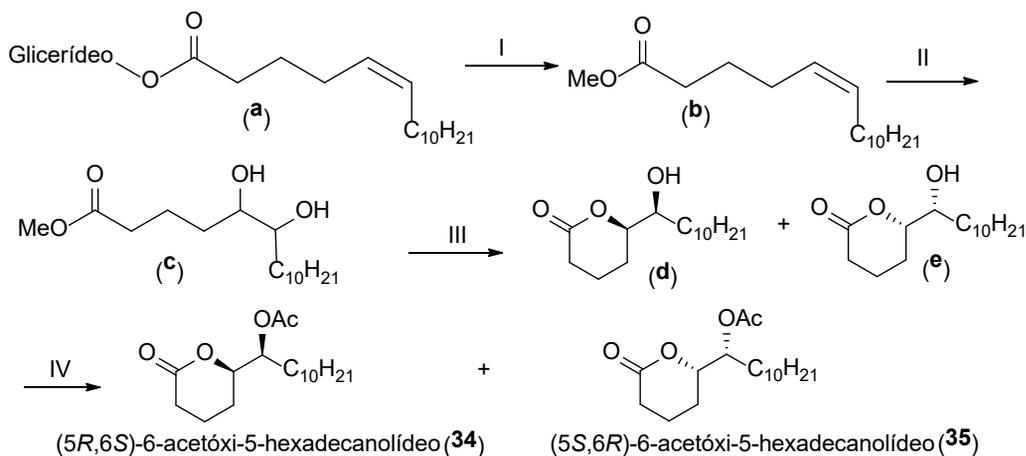
Na rota sintética usada por nosso grupo<sup>44</sup> (Esquema 13), as quantidades equimolares de 2-metilbutilamina e de ácido 2-metilbutanoico foram submetidas a aquecimento por irradiação de micro-ondas em presença de peneira molecular. A reação se baseia no ataque nucleofílico da amina à carbonila do ácido sob aquecimento (150° C).<sup>45,46</sup> A formação do intermediário com o nitrogênio quaternário determina velocidade de reação (Esquema 13). Esse método levou à formação quantitativa do frianol, 2'-metilbutil-2-metilbutilamida (**33**).



**Esquema 13.** Rota de síntese empregada na obtenção da 2-metilbutil-2-N-metilbutilamida (**33**), feromônio de atração do besouro da raiz da cana-de-açúcar (*Mygdolus fryanos*). Reagentes e condições: I. irradiação por micro-ondas (400 W), 150° C, peneira molecular (4 Å).

## OBTENÇÃO DO (5R,6S)-6-ACETÓXI-5-HEXADECANOLÍDEO VIA SÍNTESE SEMIBIOTECNOLÓGICA: FEROMÔNIO DE OVIPOSIÇÃO DO *Culex quinquefasciatus*

O mosquito *Culex quinquefasciatus* (Say, 1823) é uma praga urbana e o vetor da filariose linfática bancroftiana, e, sendo assim, a fêmea contaminada com o parasito é a responsável pela transmissão. O inseto possui ampla distribuição geográfica e suas larvas se desenvolvem em *habitats* diversos, como esgotos e latrinas. O feromônio de oviposição para esse díptero é o (5R,6S)-6-acetóxi-5-hexadecanolídeo, descrito em 1985 por Laurence et al.<sup>34-47</sup>



**Esquema 14:** Rota utilizada na preparação do (5R,6S)-6-acetóxi-5-hexadecanolídeo (**34**) e (5S,6R)-6-acetóxi-5-hexadecanolídeo (**35**). Reagentes e condições: I. KOH, MeOH, 27±2° C, 24 h; II. KMnO<sub>4</sub>, NaOH, t-BuOH, 27±2° C, 12 h; III. tolueno, p-TSOH, refluxo, 12 h; IV. anidrido acético, piridina, 72 h, 27±2° C.

A obtenção desse composto foi postulada a partir do ácido (Z)-5-hexadecenoico, e a nossa proposta consistiu em uma abordagem semibiotecnológica, partindo-se de um derivado do ácido (Z)-5-hexadecenoico, obtido do óleo da semente de *Kochia scoparia*. No Esquema 14 está a sequência realizada para obter o feromônio (5R,6S)-6-acetóxi-5-hexadecanolídeo (**34**). Inicialmente, realizou-se uma reação de transesterificação do glicerídeo do ácido (Z)-5-hexadecenoico (**a**) para formar o (Z)-5-hexadecenoato de metila (**b**). Após a transesterificação, seguiu-se uma di-hidroilação *syn* da dupla ligação com permanganato de potássio em meio alcalino, o que causou a formação apenas dos isômeros *R,S* e *S,R* do composto di-hidroilado (**c**). A utilização desse agente oxidante é interessante devido ao seu

menor custo e toxicidade em relação ao tetróxido de ósmio, normalmente utilizado para esse tipo de oxidação. O diol vicinal (**c**) formado foi, então, submetido à reação de lactonização catalisada pelo ácido *p*-toluenossulfônico em tolueno. A lactonização ocorre preferencialmente com a hidroxila na posição 5 com a estereoquímica apropriada, formando a lactona de seis membros e uma hidroxila livre (**d**) e (**e**) que, por acetilação, forneceu o feromônio (5*R*,6*S*)-6-acetóxi-5-hexadecanolídeo (**34**) e seu enantiômero biologicamente inativo (+)-(5*S*,6*R*)-6-acetóxi-5-hexadecanolídeo (**35**).

Em suma, os feromônios constituem uma classe de compostos naturais bioativos dos mais interessantes e estudados em muitas espécies. Vários desses compostos são efetivamente atraentes para os indivíduos da mesma espécie e são usados para a proteção de culturas como um método comportamental, seja para monitorar, seja para controlar pragas com diferentes estratégias de controle, sendo bastante promissora a confusão sexual.<sup>48,49</sup>

Ressalta-se que duas rotas de síntese estão em processo de escalonamento, e um produto encontra-se no mercado e dois outros em processo de registro, portanto, esta é uma das contribuições do grupo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) e ao INCT de Semioquímicos na Agricultura pelas bolsas e pelo financiamento à pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- Vieira Filho, J. E. R.; Gasques, J. G.; Ransom, S. *Uma jornada pelos contrastes do Brasil: cem anos de Censo Agropecuário*. Brasília: Ipea, 2020, cap 8.
- CANALRURAL. Disponível em: <https://www.canalrural.com.br/noticias/agricultura>. Acesso em novembro de 2020.
- Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura — FAO. Disponível em: <http://www.fao.org/brasil/noticias/detail-events/pt/c/1070557/>. Acesso em novembro de 2020.
- Soares, A. M. L.; França, P. H. B.; Triana, M. F.; Santos, J. M.; Dias-Pini, N. S.; Goulart, H.; Araújo-Júnior, J. X.; Goulart Santana, A. E. *Pest Manage. Sci.* **2020**, *76*, 1435.
- Ávila, C. J.; Vivan, L. M.; Tomquelski, G. V. *Embrapa Agropecuária Oeste* **2013**, *12*.
- Azambuja, R. *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Grande Dourados, Brasil, 2016.
- Oliveira, A. J.; Souza, I. T.; Bernardo, V. B.; Santos, L. C.; Lima, M. R. F.; Goulart, H. F.; Santana, A. E. *G. Chem. Select* **2019**, *4*, 10843.
- Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento AGROFIT. Disponível em: [http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit\\_cons/principal\\_agrofit\\_cons](http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons). Acesso em novembro de 2020.
- Andrade, R.; Rodrigues, C.; Oehlschlager, A. A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 609.
- Marr, M. *Thesis*. Max Planck Institute (MPI), Friedrich Schiller Universität Jena, 2009.
- Conab. *Perspectivas para a agropecuária* **2019**, *7*, 102.
- Lykouressis, D.; Perdakis, D.; Samartzis, D.; Fantinou, A.; Toutouzias, S. *Crop Prot.* **2005**, *24*, 177.
- Hummel, H. E.; Gaston, L. K.; Shorey, H. H.; Kaar, R. S.; Byrni, K. J.; Silverstein, R. M. *Science* **1973**, *181*, 87.
- Vick, K. W.; Su, H. C. F.; Sower, L. L.; Mahany, P. G.; Drummond, P. C. *Experientia* **1974**, *30*, 17.
- Champ, B. R.; Dyte, C. E. *FAO Plant Prot. Touro.* **1977**, *25*, 49.
- Souza, I. T. *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Alagoas, Brasil, 2018.
- Triana, M. F. *Dissertação de Mestrado*. Universidade Federal de Alagoas, Brasil, 2015.
- França, P. H. B. *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Alagoas, Brasil, 2018.
- Morais, R. K. S. *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Alagoas, Brasil, 2017.
- Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *Science* **1969**, *166*, 1010.
- Tumlinson, J. H.; Gueldner, R. C.; Hardee, D. D.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Minyard, J. P. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2616.
- Hedin, P. A.; Burks, M. L.; Thompson, A. C. *J. Agric. Food Chem.* **1985**, *33*, 1011.

23. Santos, K. M.; Neto, J. L.; Silva, L. P. A.; Reis, A. C.; Porto, R. S.; Lima, D. J. P.; Santana, A. E.; G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2020**, *17*, 1.
24. Bernard, A. M.; Frongia, A.; Secci, F.; Delogu, G.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Salaün, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9433.
25. Wadsworth JR, W. S. *Org. Reactions*, **1977**, *25*, 73
26. Ferri, G. C.; Lorini, I.; Ventura, M. U. *Braz. J. Food Technol.* **2018**, doi.org/10.1590/1981-6723.0716.
27. Chuman, T.; Kohno, M.; Kato, K.; Noguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2361.
28. Mori, K. *Tetrahedron* **1982**, *37*, 1341.
29. Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559.
30. Buser, H.-R.; Rauscher, S.; Arn, H.; Z. Naturforsch, C. Z. *J. Biosci.* **1974**, *29*, 781.
31. Santos, L. L. *Dissertação de Mestrado*. Universidade Federal de Alagoas, Brasil, 2017.
32. Unelius, C. R.; Eiras, A.; Witzgall, P.; Bengtsson, M.; Kovaleski, A.; Vilela, E. F.; Borg-Karlson, A.-K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1505.
33. Attygalle, A. B.; Jham, G. N.; Svatoš, A.; Frighetto, R. T. S.; Ferrara, F. A.; Vilela, E. F.; Uchôa-Fernandes, M. A.; Meinwald, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 305.
34. Goulart, H. F. *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Alagoas, Brasil, 2012.
35. Cuillé, J. *Tese de Doutorado. Institut des Fruits et Agrume Coloniaux, France*, 1950.
36. Silva, A. G. d'A; Gonçalves, C. R.; Galvão, D. M.; Gonçalves, A. J. L.; Gomes, J.; Silva, M. M.; Simoni, L. *Quarto catálogo dos insetos que vivem nas plantas no Brasil, seus parasitos e predadores*. Min. Agric., Rio de Janeiro, 1968.
37. Jayaraman, S.; Ndiege, I. O.; Oehlschlager, A. C.; Gonzalez, L. M.; Alpizar, D.; Falles, M.; Budenberg, W. J.; Ahuya, P. *J. Chem. Ecol.* **1997**, *23*, 1145.
38. Enders, D.; Breuer, I.; Nührling, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2635.
39. Bento, J. M. S.; Albino, F. E.; Della Lucia, T. M. C.; Vilela, E. F. *J. Chem. Ecol.* **1992**, *18*, 245.
40. Machado, L. A.; Habib, M. *Arq. Inst. Biol.* **2006**, *73*, 375.
41. Santangelo, E. M.; Zarbin, P. H. G.; Cass, Q. B.; Ferreira, J. T. B.; Corrêa, A. G. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3685.
42. Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.
43. Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 140.
44. Santana, A. E. G.; Bernardo, V. B.; Goulart, H. F.; Lima, M. R. F. BR 20102017000486-4, **2018**.
45. Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2771.
46. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.
47. Laurence, B. R.; Mori, K.; Otsuka, T.; Pickett, J. A.; Wadhams, L. J. *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 643.
48. Cardé, R. T. In: Kogan, M.; Jepson, P. (Eds.). *Perspectives in Ecological Theory and Integrated Pest Management*. New York: Cambridge University Press, 2007. Cap. 5.
49. Ando, T.; Yamamoto, M. *J. Pestic. Sci.* (Tóquio, Japão) **2020**, *45*, 191.

## MÉTODOS SINTÉTICOS VERDES: ALGUMAS CONTRIBUIÇÕES DO CERSUSCHEM

Arlene G. Corrêa, Márcio W. Paixão e Ricardo S. Schwab<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** organocatálise; fotocátálise; reações multicomponentes

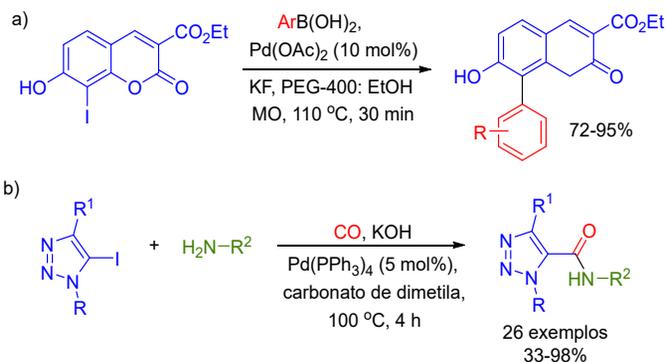
### INTRODUÇÃO

A Química Sustentável ou Química Verde pode ser definida como a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias nocivas à saúde humana e ao ambiente, e as principais diretrizes para a prática química voltada à sustentabilidade constituem os chamados 12 princípios da Química Verde.<sup>1</sup> O Centro de Excelência para Pesquisa em Química Sustentável (CERSusChem), com sede no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, faz parte do Programa de Centros de Pesquisa em Engenharia da FAPESP em parceria com a GlaxoSmithKline (GSK).<sup>2</sup> Neste capítulo serão discutidas algumas das contribuições do CERSusChem, e mais especificamente do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN), fundado pelo saudoso Prof. Dr. José Tércio B. Ferreira, para o desenvolvimento de métodos sintéticos verdes.

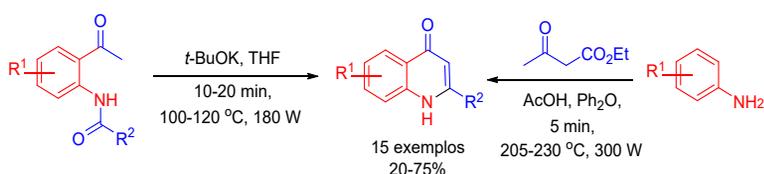
Os solventes são a maior fonte geradora de resíduos nos processos químicos, sendo produzidos e utilizados em grandes quantidades. Na indústria farmacêutica, os solventes representam mais de 80% de toda matéria-prima empregada na produção dos Ingredientes Farmaceuticamente Ativos (IFAs), consomem cerca de 60% de toda a energia necessária para produzir IFAs e a sua remoção é responsável por 50% do total de pós-tratamentos para evitar as emissões de gases do efeito estufa.<sup>3</sup> Como os solventes orgânicos são praticamente indispensáveis, seja durante uma reação ou no processo de extração ou purificação, deve-se sempre que possível optar por solventes considerados verdes, que são menos tóxicos e que possam ser reciclados e/ou obtidos de fontes renováveis, como os oriundos da biomassa.<sup>4</sup> Neste contexto, o etanol tem sido amplamente empregado, tanto puro como em mistura com água<sup>5</sup> (*vide* Esquema 15). O polietilenoglicol (PEG) foi eficientemente empregado em reações de adição de Michael organocatalisadas,<sup>6</sup> e em mistura com etanol na reação de acoplamento cruzado de Suzuki com derivados de chalconas e cumarinas sob irradiação de micro-ondas (MO) (Esquema 1a).<sup>7</sup> O carbonato de dimetila também se mostrou eficiente em uma reação de acoplamento para síntese de 1,2,3-triazol-5-carboxamidas empregando monóxido de carbono gerado *ex situ* a partir da desidratação do ácido fórmico com ácido sulfúrico (Esquema 1b).<sup>8</sup> Outro exemplo é o 2-metil-tetra-hidrofurano (2-MeTHF) (*vide* Esquema 12), que tem se mostrado uma boa alternativa ao tetra-hidrofurano (THF).

Um dos princípios da Química Verde é a eficiência energética, isto é, os métodos sintéticos devem ser conduzidos, sempre que possível, à pressão e temperatura ambientes, para diminuir a energia gasta durante um processo químico que represente impacto econômico e ambiental. Uma opção é substituir o aquecimento convencional por fontes de energia alternativas, como as provenientes da irradiação de micro-ondas, do ultrassom e de forças mecânicas através de maceração ou moagem.<sup>9</sup> Com o desenvolvimento dos reatores dedicados, as micro-ondas praticamente substituíram o aquecimento convencional em todas as áreas da química e em especial na síntese orgânica.<sup>10</sup> As reações realizadas em reatores de micro-ondas são em geral muito rápidas, o que tem se mostrado extremamente importante na Química Medicinal.<sup>11</sup> Empregando esta técnica, foi realizada a síntese de uma coleção de 4-quinolinonas, que se mostraram inibidores enzimáticos seletivos das catepsinas V e L (Esquema 2).<sup>12</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Síntese de Produtos Naturais, Centro de Excelência para Pesquisa em Química Sustentável, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos

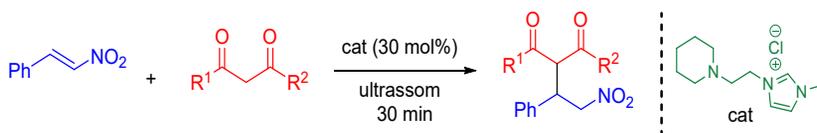


**Esquema 1.** Reações de acoplamento catalisadas por paládio em solventes verdes.



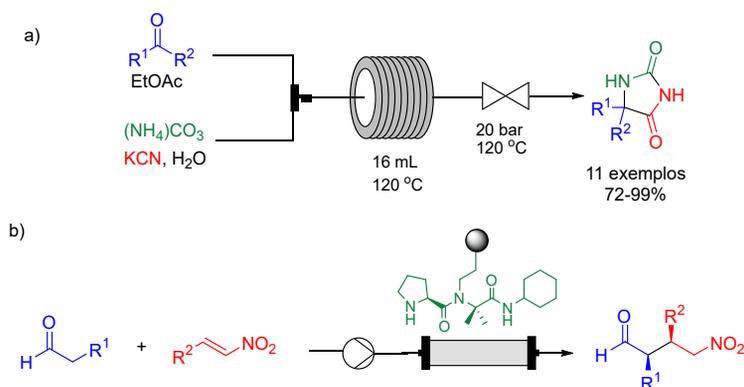
**Esquema 2.** Síntese de 4-quinolinonas sob irradiação de micro-ondas.

A irradiação de ultrassom difere das fontes de energia tradicionais (tais como radiação de calor, luz ou ionização) na duração, pressão e energia por molécula. Devido à alta temperatura, pressão e extraordinária velocidade de aquecimento e resfriamento gerado pelo colapso das bolhas, o ultrassom tem um mecanismo não usual para gerar energia química.<sup>9</sup> A irradiação de ultrassom para promover reações orgânicas tem sido empregada há décadas e como exemplo podemos citar a reação de adição de Michael a nitroestirenos catalisada por um líquido iônico, que pode ser recuperado e reciclado (Esquema 3).<sup>13</sup>



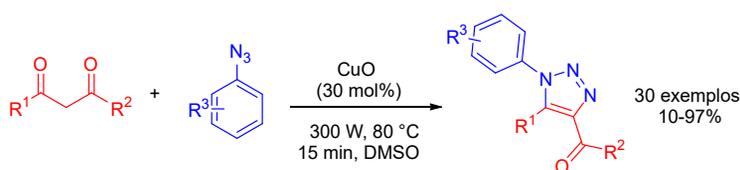
**Esquema 3.** Adição de Michael catalisada por líquido iônico.

A síntese em fluxo contínuo é uma alternativa crescente no desenvolvimento de novos processos e no escalonamento de reações.<sup>14</sup> A melhoria na transferência de energia característica dos reatores em fluxo está relacionada à maior superfície por volume que eles apresentam, gerando gradientes de temperatura significativamente menores daqueles encontrados em reações em batelada. Desta forma, o aquecimento e resfriamento da mistura reacional se faz rapidamente na entrada e saída do reator. Dentre as vantagens da eficiente transferência de energia dos reatores contínuos, destacam-se a possibilidade de condução segura de reações exotérmicas e a melhoria da seletividade de algumas transformações químicas decorrentes da diminuição ou eliminação de reações colaterais de energia similar à reação de interesse. Neste contexto, uma coleção de hidantoínas foi sintetizada em regime de fluxo contínuo empregando a reação multicomponente de Bucherer-Bergs.<sup>15</sup> O sistema fechado proporcionou maior segurança para o uso de cianeto de potássio, além de fornecer melhores rendimentos quando comparado à reação em batelada sob irradiação de micro-ondas, uma vez que a perda de CO<sub>2</sub> gerado *in situ* é suprimida (Esquema 4a). A reação de Michael assimétrica de aldeídos e β-nitro-olefinas organocatalisadas em fluxo contínuo também foi desenvolvida (Esquema 4b). O organocatalisador derivado da prolina foi obtido através de uma reação multicomponente de Ugi e imobilizado em sílica<sup>16</sup> ou em um polímero.<sup>17</sup> Os adutos de Michael foram obtidos com rendimentos e excessos diastereo- e enantioméricos de bons a excelentes.



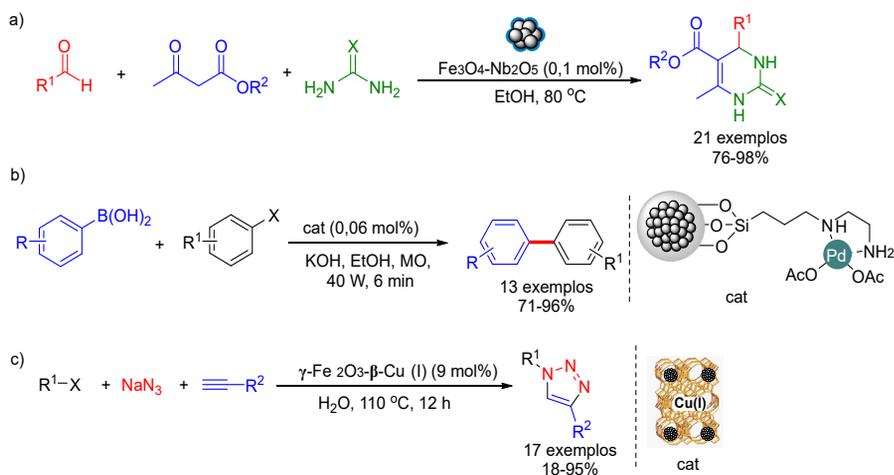
**Esquema 4.** Síntese em fluxo contínuo: a) reação de Bucherer-Bergs; b) reação de adição de Michael.

Nas últimas décadas, os processos catalíticos se consolidaram como um dos pilares da Química Verde.<sup>18</sup> O desenvolvimento de novos catalisadores mais eficientes e seletivos contribuiu para o desenvolvimento de processos mais seguros, sustentáveis e economicamente viáveis. Por exemplo, a síntese *one-pot* de acrilonitrilas a partir de  $\beta$ -nitroestirenos e metilazarenos catalisada por cobre (I) via adição-1,4 radicalar foi recentemente descrita.<sup>19</sup> Contudo, a recuperação e reutilização dos catalisadores tornou-se um fator importante, diante das novas exigências e demandas que visam aumentar a sustentabilidade dos processos. Assim, a substituição dos catalisadores homogêneos por heterogêneos representou um grande avanço nesta área, principalmente porque os catalisadores heterogêneos foram capazes de superar as dificuldades de separação associada aos homogêneos. Estima-se que a catálise heterogênea contribua com cerca de 90% dos processos envolvendo a fabricação de produtos químicos e esteja presente em quase 20% de todos os produtos industriais.<sup>20</sup> Neste contexto, uma nova metodologia foi desenvolvida para a síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos, empregando-se óxido de cobre (II) nanoparticulado como catalisador heterogêneo, sob irradiação de micro-ondas (Esquema 5). Ao término da síntese o catalisador foi recuperado através de uma filtração e reutilizado com sucesso por mais três ciclos reacionais.<sup>21</sup>



**Esquema 5.** Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4,5-trissubstituídos catalisada por nanopartículas de CuO.

Dentre as limitações do emprego de nanocatalisadores pode-se citar a dificuldade associada à recuperação deles após o término da reação, uma vez que o tamanho muito pequeno das partículas torna a sua recuperação extremamente dispendiosa, visto que os métodos clássicos de filtração e centrifugação podem levar a uma perda inevitável do catalisador durante a sua recuperação. Essas limitações por muitos anos impediram que as nanopartículas fossem aplicadas com sucesso, seja diretamente como catalisadores ou como suporte para novos catalisadores. Diante disso, as nanopartículas magnéticas emergiram como uma alternativa.<sup>22</sup> Graças à sua natureza insolúvel e magnética, elas possibilitaram uma forma rápida, fácil e eficiente para a recuperação dos catalisadores suportados a partir da simples aplicação de um campo magnético externo, evitando assim a execução de procedimentos trabalhosos.<sup>23</sup> Neste sentido, um novo catalisador magneticamente recuperável à base de óxido de níbio foi preparado e aplicado com sucesso na síntese de 3,4-di-hidropirimidinonas via reação de Biginelli usando etanol como solvente (Esquema 6a).<sup>24</sup> O nanocatalisador foi facilmente separado do meio reacional através do emprego de um campo magnético e reutilizado várias vezes sem nenhuma perda significativa de sua atividade. Seguindo essa mesma linha, um novo catalisador magneticamente recuperável de paládio (II)  $[\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-AEPTMS-Pd(II)}]$  foi desenvolvido e aplicado na reação de acoplamento cruzado de Suzuki sob irradiação de micro-ondas (Esquema 6b).<sup>25</sup>



**Esquema 6.** Emprego de catalisadores magneticamente recuperáveis em síntese orgânica.

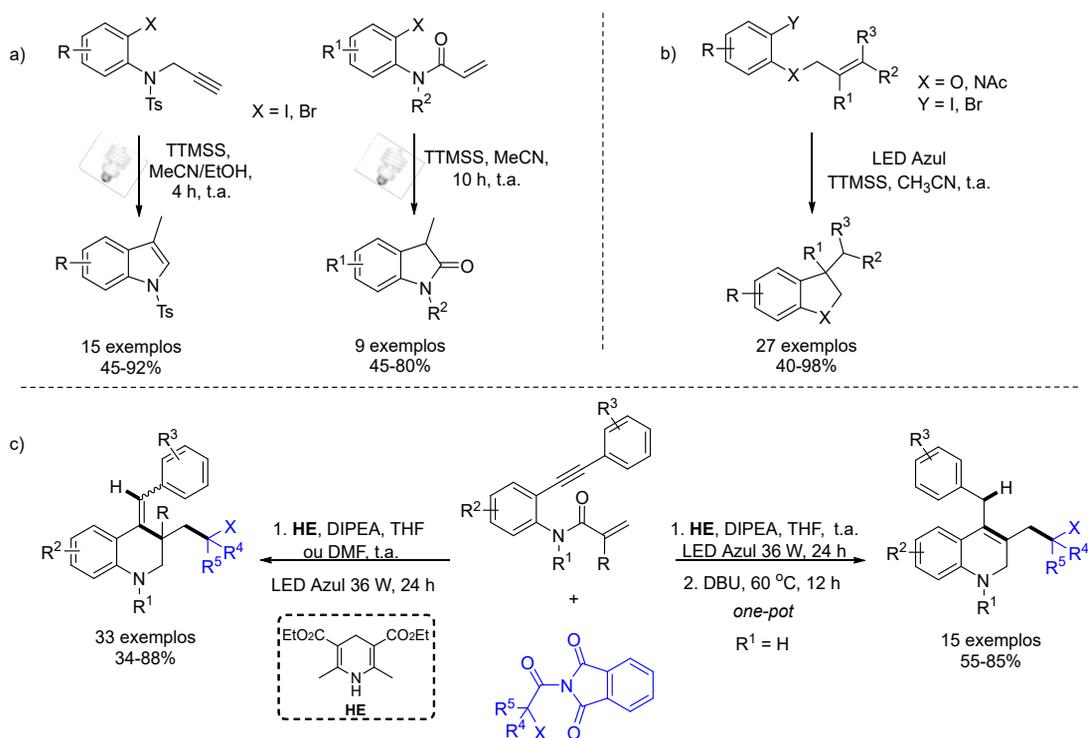
Zeólitas também têm sido empregadas com sucesso em catálise. Por exemplo, a zeólita beta (BEA) modificada com cobre (I) e magneticamente recuperável foi utilizada na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos via reação *one-pot* multicomponente entre haletos alifáticos, alcinos e azida de sódio, empregando-se água como solvente (Esquema 6c).<sup>26</sup> Mais recentemente, a síntese de uma série de 1,4-di-hidropiridinas, via reação multicomponente sob irradiação de micro-ondas catalisada com a zeólita Y ultraestável (USY) (Esquema 7) também foi descrita.<sup>27</sup> É importante ressaltar que o catalisador foi reutilizado por até quatro ciclos sem perda significativa de atividade.



**Esquema 7.** Síntese multicomponente de 1,4-di-hidropiridinas catalisada por zeólita USY.

Nas últimas décadas, o emprego de luz visível na promoção de transformações orgânicas emergiu como uma fonte energética viável e sustentável para o desenvolvimento de novos processos sintéticos, tornando possível acessar intermediários reativos de forma seletiva, os quais não podiam ser preparados eficientemente pelo emprego de outras estratégias.<sup>28</sup> Esse avanço só foi possível graças ao desenvolvimento de novos fotocatalisadores e sensibilizadores, uma vez que o uso direto da luz visível em reações orgânicas na maioria dos casos não é viável devido à capacidade limitada das moléculas orgânicas absorverem fótons nessa região do espectro.

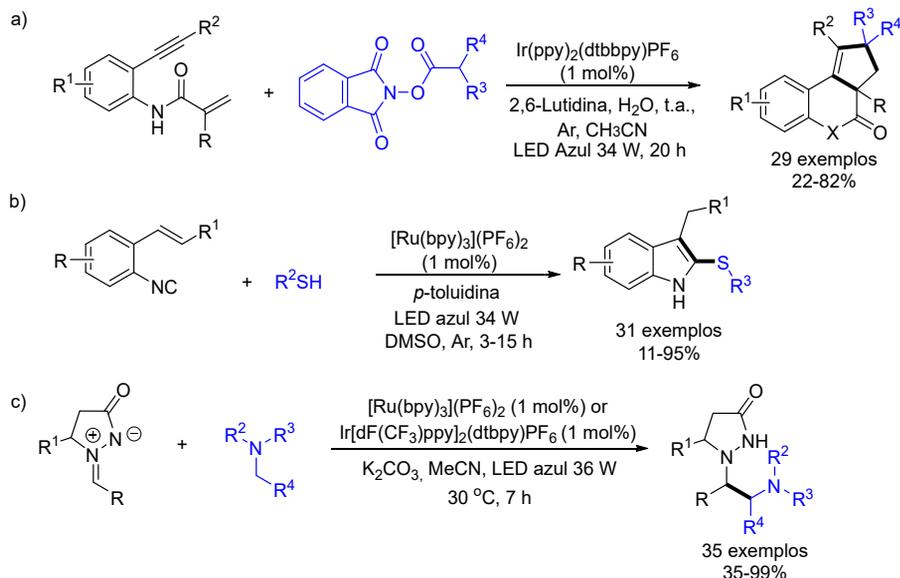
No entanto, nem sempre é necessário o emprego de um fotocatalisador para a absorção da luz visível e, conseqüentemente, a ativação dos reagentes. Por exemplo, a associação no estado fundamental entre uma espécie doadora e aceptora produz um complexo de transferência de carga, conhecido como complexo doador-aceptor de elétrons (complexo EDA), o qual em alguns casos pode absorver luz na região do visível.<sup>29</sup> Dessa forma, a transferência de elétrons pode ocorrer sem a necessidade de qualquer fotocatalisador, o que de certo modo pode ser considerado uma vantagem, pois a grande maioria dos fotocatalisadores possui um alto custo associado. O emprego de complexos EDA foi descrito na síntese de sistemas heterocíclicos baseados em indóis e oxindóis (Esquema 8a),<sup>30</sup> indolinas e 2,3-di-hidrobenzofuranos (Esquema 8b),<sup>31</sup> através de reações radiculares em cascata promovidas por luz visível e tris(trimetilsilil)silano. A síntese de di-hidroquinolinas e quinolinas via hidroalquilação de 1,7-eninos na presença de *N*-(aciloxi)ftalimidias mediada por luz visível, foi alcançada por uma nova metodologia em cascata, livre de metais e fotocatalisadores (Esquema 8c).<sup>32</sup> Essa metodologia possibilitou a síntese das respectivas quinolinonas através de uma reação de ciclização/isomerização *one-pot*. Para isso, após a reação fotorredox o produto de ciclização foi tratado com 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).



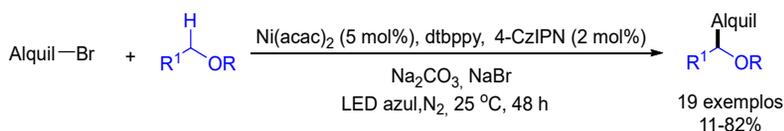
**Esquema 8.** Síntese de compostos heterocíclicos através do emprego de complexo EAD e luz visível.

A catálise fotorredox mediada por luz visível oferece uma série de vantagens e oportunidades quando comparada com outros métodos sintéticos tradicionais, permitindo o *design* de novas transformações, bem como alcançar novos caminhos sintéticos.<sup>33</sup> Esse tipo de reação emprega catalisadores fotorredox, que facilitam a conversão de luz visível em energia química sob condições excepcionalmente suaves. Quando excitados, eles participam em processos de transferência de um único elétron ao substrato, proporcionando acesso facilitado às espécies reativas. As espécies excitadas resultantes podem atuar simultaneamente como oxidante e redutor, fornecendo, assim, um ambiente de reação único para a química orgânica.<sup>34</sup> Os avanços recentes nessa área permitiram o desenvolvimento de uma ampla gama de novas metodologias sintéticas. Como exemplo, foi desenvolvida uma metodologia para a construção de esqueletos do tipo spirociclopenta[c]quinolonas, através de uma reação descarboxilativa de *N*-aciloxi(ftalimidas) mediada por luz visível, a qual levou à formação dos radicais alquílicos que, por sua vez, reagiram com os 1,7-eninos através de uma reação de cicloadição (2+2+1) (Esquema 9a).<sup>35</sup> Dando prosseguimento à síntese de compostos heterocíclicos via catálise fotorredox, uma nova reação radicalar em cascata mediada por luz visível foi desenvolvida para a síntese de 2-sulfenilindóis altamente substituídos, através da adição do radical tiila gerado a partir dos respectivos tióis no isocianato, seguido de uma ciclização intramolecular e subsequente aromatização (Esquema 9b).<sup>36</sup> O emprego da catálise fotorredox também possibilitou o desenvolvimento de uma nova estratégia eficiente e direta, mediada por luz visível, para a síntese de *N*-( $\beta$ -aminoalquil)pirazolidinonas através de uma reação de alquilação  $\alpha$ -amino radicalar de íons imínio azometínicos (Esquema 9c).<sup>37</sup>

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição representam uma classe de reações de grande importância e aplicação dentro da síntese orgânica, permitindo a preparação de uma variedade de moléculas extremamente complexas a partir de reagentes facilmente disponíveis.<sup>38</sup> Contudo, a formação de novas ligações  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$  ainda representa um desafio. No entanto, a combinação da catálise metálica com a fotocatalise permitiu a formação desse tipo de ligação a partir de reagentes facilmente disponíveis.<sup>39</sup> Nesse contexto, uma nova metodologia altamente seletiva foi descrita para o acoplamento  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$  entre brometos e/ou cloretos de alquila e éteres cíclicos via catálise metalofotorredox na presença de luz visível (Esquema 10).<sup>40</sup>



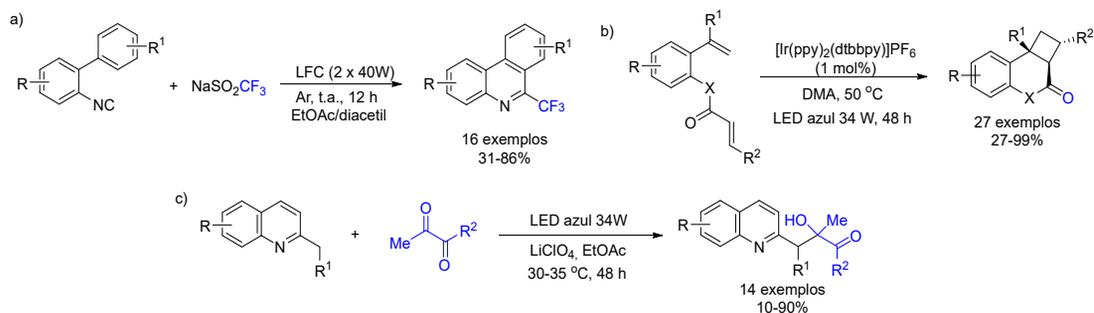
**Esquema 9.** Síntese de novos compostos orgânicos através da catálise fotorredox.



**Esquema 10.** Acoplamento cruzado fotocatalisado para formação de ligação C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>).

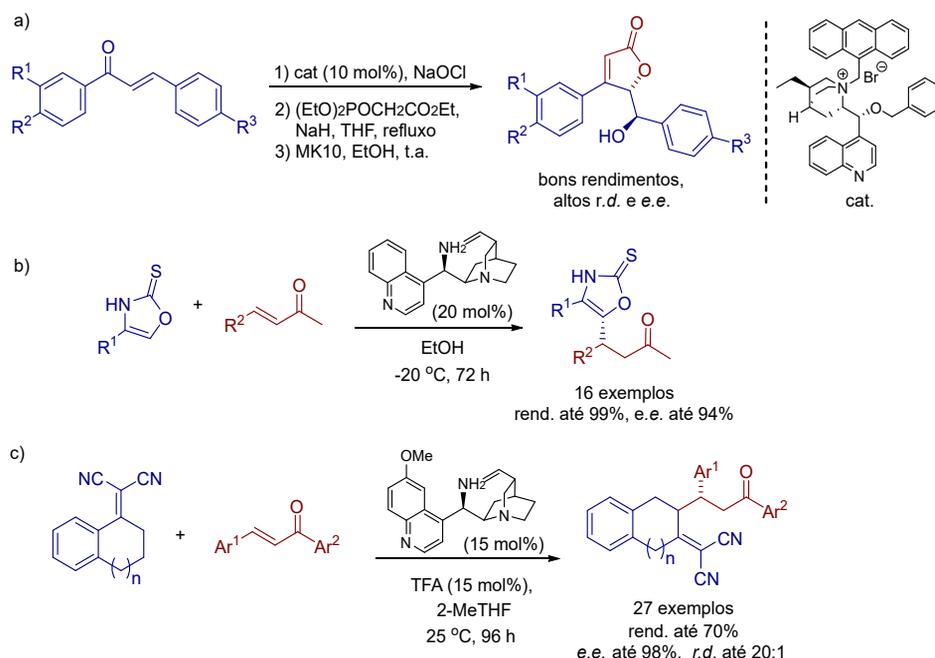
Embora as reações fotorredox tenham se consolidado na última década, as reações de catálise de transferência de energia ainda são pouco exploradas. Essas reações podem ser definidas como um processo fotofísico, no qual um fotossensibilizador é excitado. Essa entidade molecular no estado excitado, também conhecida como espécie doadora, pode ser desativada através da transferência de energia para o respectivo substrato (espécie aceptora) a qual dessa forma é indiretamente excitada. Com base nesse processo, uma nova rota sintética para a síntese de 6-trifluor-metilfenatridinas foi desenvolvida por meio de uma reação de adição/anelação em cascata de 2-isocianobifenilas, através do emprego de um radical trifluor-metila gerado a partir do respectivo precursor triflinato de sódio e da 2,3-butanodiona fotoexcitada (Esquema 11a).<sup>41</sup> O processo de transferência de energia também foi empregado eficientemente na síntese de uma série de tetra-hidrociclobuta[c]quinolin-3(1H)-onas, através de uma reação de fotocicloadição intramolecular [2+2] fotocatalisada por um complexo de irídio (Esquema 11b).<sup>42</sup> Estratégia semelhante também foi aplicada na funcionalização C(sp<sup>3</sup>)-H de 2-metilquinolinas substituídas na presença de compostos 1,2-dicarbonílicos, os quais foram empregados ao mesmo tempo como fotossensibilizadores e reagentes (Esquema 11c).<sup>43</sup>

Pequenas moléculas orgânicas enantiomericamente puras ou enriquecidas são os principais materiais de partida em síntese orgânica. Os blocos de construção quirais têm alta demanda na síntese de produtos naturais complexos e na descoberta e desenvolvimento de novas moléculas bioativas. Nesse sentido, a organocatálise assimétrica vem sendo considerada uma poderosa ferramenta para construção de sistemas heterocíclicos quirais. Dentre estes, as  $\gamma$ -butenolidas são reconhecidas como importantes unidades estruturais frequentemente presentes em uma variedade de produtos naturais e fármacos. Uma nova estratégia sequencial foi desenvolvida, livre de metal, para a síntese assimétrica de  $\gamma$ -butenolidas substituídas, tendo epoxicetonas como intermediários avançados. Usando condições otimizadas, e através de uma sequência envolvendo três etapas (epoxidação assimétrica empregando catalisador de transferência de fase derivado da cinchona, olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons e hidrólise), novos  $\gamma$ -butenolídeos enantiomericamente enriquecidos foram sintetizados com rendimentos moderados e bons excessos enantioméricos (Esquema 12a).<sup>44</sup>



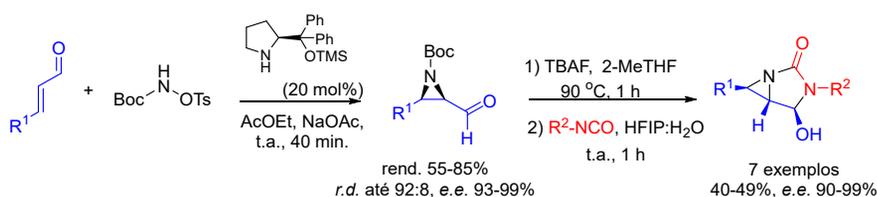
**Esquema 11.** Exemplos de reações fotoquímicas na síntese de heterociclos e derivados.

Em uma abordagem distinta, o sistema heterocíclico oxazol-2(3*H*)-tionas foi adicionado de forma conjugada a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Esta reação de Michael emprega como organocatalisador um derivado da cinchonina e promove a formação dos adutos com excelentes rendimentos e enantiosseletividades. Além disso, estudos experimentais e teóricos foram realizados para uma melhor interpretação do mecanismo reacional (Esquema 12b).<sup>45</sup> Ainda dentro desta classe de reações, foi desenvolvida a adição conjugada de  $\alpha,\alpha$ -dicianolefinas a chalconas, na presença de um organocatalisador quiral derivado da cinchona. Esta reação apresentou excelentes excessos enantioméricos (*e.e.*) e razões diastereoisoméricas (*r.d.*), e foi realizada empregando 2-MeTHF como solvente e os adutos de Michael foram obtidos com rendimentos moderados a bons, e posteriormente avaliados quanto à sua atividade antiplasmódica e citotóxica (Esquema 12c).<sup>46</sup>



**Esquema 12.** Reações assimétricas organocatalisadas por derivados de alcaloides cinchona.

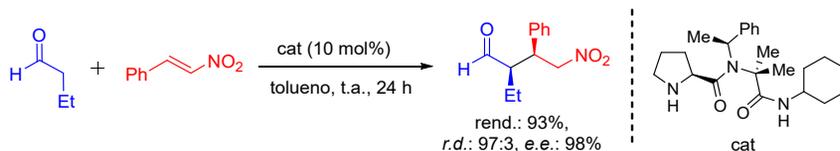
Uma série de hidantoínas reduzidas foi sintetizada a partir de uma reação de aziridinação assimétrica empregando *N*-Boc-*O*-tosil-hidroxi-*l*amina e aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, promovida pelo organocatalisador de Jørgensen-Hayashi em acetato de etila como solvente. A desproteção do grupo Boc com TBAF em 2-MeTHF, seguida pela anelação [3+2] *one-pot* com isocianatos levou a hidantoínas reduzidas com rendimentos moderados e excelentes excessos enantioméricos (Esquema 13).<sup>47</sup>



**Esquema 13.** Síntese de hidantoínas reduzidas.

Nossas pesquisas em organocatálise também estão direcionadas para o desenvolvimento de novos sistemas organocatalíticos para posterior aplicação na formação de ligações C-C e C-X. Nesse sentido, e inspirados pelos resultados apresentados pelos organocatalisadores derivados do aminoácido *L*-prolina, foram preparados organocatalisadores derivados deste aminoácido contendo cadeias alquílicas (C6 e C12) e um átomo de calcogênio (oxigênio ou enxofre).<sup>5</sup> Estes foram posteriormente empregados como organocatalisadores em reações de adição conjugada de malonatos a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, bem como em reações de epoxidação e aziridinação assimétrica destes mesmos aceptores de Michael, empregando solventes aquosos e/ou alcoólicos (Esquema 15). Esses mesmos organocatalisadores se mostraram efetivos na formação de enaminas quirais, que posteriormente reagem com nitro-olefinas.<sup>6</sup>

Em uma abordagem combinatória, a reação de Ugi 4 componentes foi implementada para o desenvolvimento de novos organocatalisadores híbridos, os quais apresentam o núcleo prolil peptideo-peptido. O comportamento catalítico dos híbridos peptideo-peptido foi avaliado em adição assimétrica conjugada de aldeídos a nitro-olefinas, onde os catalisadores levaram à formação dos adutos de Michael em excelentes rendimentos e controle estereoquímico. Ainda, estudos de modelagem molecular foram realizados para dois catalisadores e forneceram informações importantes para a compreensão do notável stereocontrole alcançado durante a transformação organocatalítica (Esquema 14).<sup>48</sup>

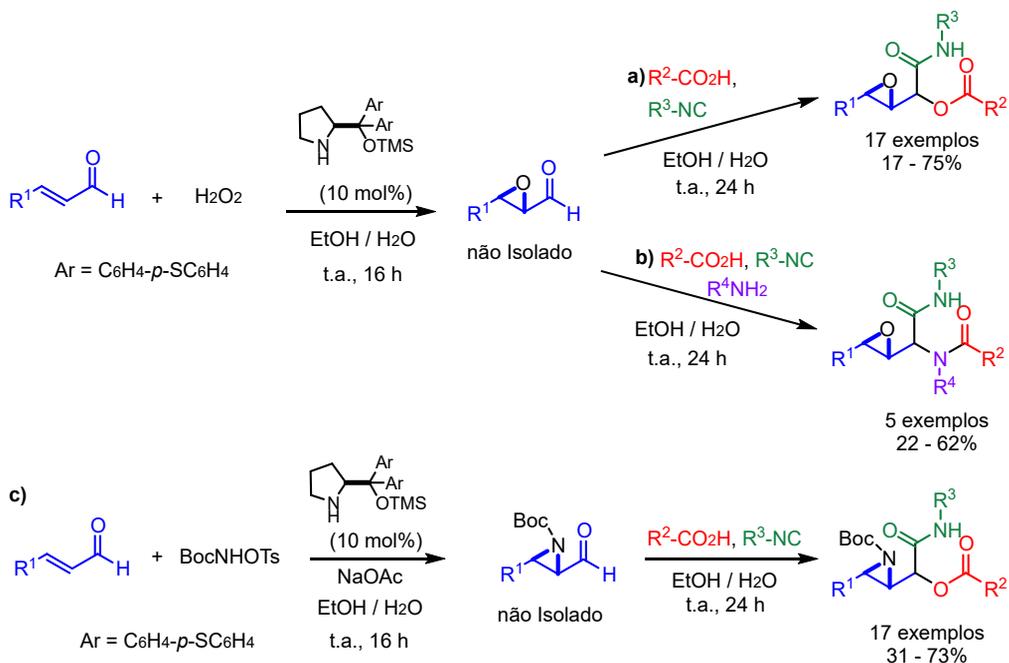


**Esquema 14.** Reação de adição conjugada organocatalisada.

As reações multicomponentes (MCRs) baseadas na química de isonitrilas (isocianetos) se apresentam como estratégias sustentáveis para a síntese de compostos heterocíclicos bioativos e de produtos naturais.<sup>49</sup> Devido à sua alta eficiência química, à economia atômica e ao caráter gerador de diversidade e de complexidade estrutural, esses processos têm sido explorados em programas de descoberta de novos sistemas bioativos. Como cetonas e aldeídos quirais são componentes-chave em MCRs estereoseletivas, os métodos para a funcionalização assimétrica deles são relevantes para o desenvolvimento de novas abordagens em reações multicomponentes estereosseletivas. Na última década, a organocatálise teve sucesso na funcionalização de sistemas carbonílicos, mostrando, assim, a possibilidade de sua combinação com reações multicomponentes na busca de sequências em cascata altamente estereosseletivas. Nesse sentido, nosso grupo desenvolveu uma série de novas estratégias que combinam o caráter gerador de diversidade e de complexidade das MCRs, com a alta estereodiferenciação das metodologias organocatalíticas, na síntese de compostos enantiomericamente enriquecidos.<sup>50</sup> As sequências reacionais compreendem a funcionalização aminocatalítica assimétrica de aldeídos insaturados, seguidas por reações multicomponentes do tipo Passerini e Ugi, tendo os componentes carbonílicos como entidades quirais.

Entre as várias abordagens organocatalíticas conhecidas para a funcionalização assimétrica de compostos carbonílicos, nosso esforço inicial focou no desenvolvimento de uma epoxidação aminocatalítica de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados seguida por uma reação de Passerini de três componentes (3CR) para a síntese de epóxi-peptidomiméticos. É importante ressaltar que o procedimento pode ser implementado em um único recipiente (*one-pot*), realizando a etapa organocatalítica inicial na mistura de solventes EtOH/H<sub>2</sub>O 3:1 (v/v), seguida pela adição do ácido carboxílico e do isocianeto (Esquema

15a).<sup>51</sup> Este trabalho serviu de inspiração para o desenvolvimento de um protocolo sustentável para a síntese de novos peptidomiméticos através da combinação *one-pot* de uma reação de epoxidação assimétrica com uma reação de Ugi 4 componentes (Esquema 15b). Ambas as classes de compostos foram avaliadas como inibidores de catepsinas K e L, apresentando perfis de inibição na faixa de concentração micromolar.<sup>52</sup> A metodologia foi também estendida para síntese de peptidomiméticos altamente funcionalizados contendo o núcleo aziridínico. Nesta abordagem, o protocolo sequencial envolve uma etapa de aziridinação organocatalítica de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados seguida pela reação multicomponente de Passerini (Esquema 15c).<sup>53</sup>

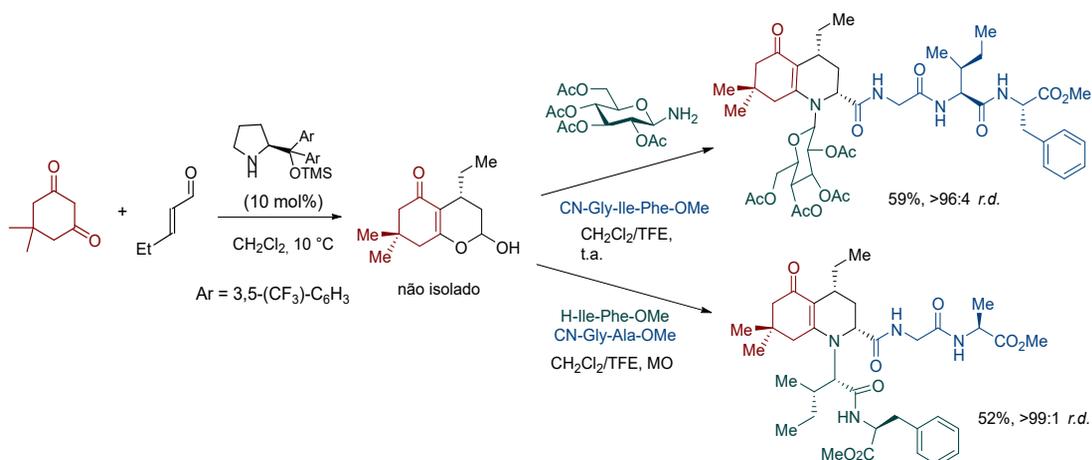


**Esquema 15.** Exemplos de reações sequenciais para síntese de peptidomiméticos contendo epóxido ou aziridina.

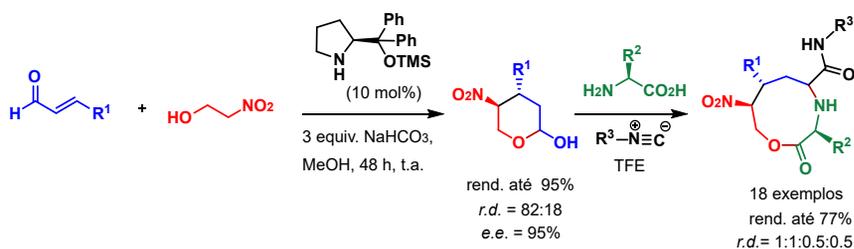
Através do *design* de novas possibilidades mecanísticas para a etapa de rearranjo molecular nas reações do tipo Ugi-5C-3CR, nosso grupo desenvolveu abordagens *one-pot*, altamente estereosseletivas, para a síntese de híbridos moleculares complexos, que incorporam frações como hidroquinolinas, cromenos e tetra-hidropiridinas contendo peptídeos, lipídeos e glicosídeos (Esquema 16).<sup>54</sup> As estratégias envolveram a adição conjugada empregando o organocatalisador de Jørgensen de diferentes sistemas dicarbonílicos a aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados para geração de intermediários bifuncionais quirais, que foram capturados através de reações multicomponentes com isocianetos e aminas.

Em outra abordagem, descrevemos a preparação de 2-hidroxi-tetra-hidropiranos 4,5-dissubstituídos quirais e sua utilização como parceiros bifuncionais em reações de Ugi para síntese de depsi-peptídeos cíclicos. A estratégia envolve, na etapa inicial, uma adição organocatalítica assimétrica de nitroetanol a aldeídos conjugados, seguida por uma reação Ugi-5C-3CR (Esquema 17).<sup>55</sup> O hemiacetal bifuncional reagiu efetivamente com uma variedade de aminoácidos (Val, Leu, Phe, PhGly, Met, His e Trp) e isocianetos (incluindo peptídicos, lipídicos e glicosídicos) à temperatura ambiente para proporcionar a síntese de depsi-peptídeos de nove membros. No entanto, estes compostos foram obtidos com baixa diastereosseletividade, o que significa que os centros estereogênicos no hemiacetal não exercem controle efetivo sobre a reação multicomponente.

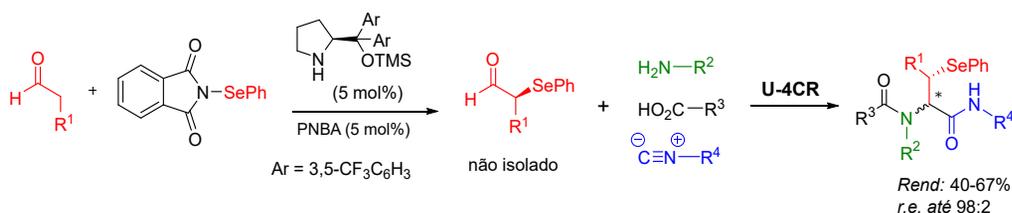
A química de enaminas quirais também pode ser empregada na geração de aldeídos heterofuncionalizados quirais, para futura combinação em reações multicomponentes. Em um trabalho colaborativo, desenvolvemos uma abordagem sintética multicomponente empregando o organocatalisador de Jørgensen e ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA), visando à preparação de peptídeos e conjugados de peptídeo-peptídeo contendo selênio. Os compostos desejados foram obtidos em bons rendimentos e altas razões enantioméricas (*r.e.*) (Esquema 18).<sup>56</sup>



**Esquema 16.** Síntese de híbridos moleculares empregando a reação de Ugi.



**Esquema 17.** Síntese multicomponente de depsipeptídeos cíclicos por Ugi-5C-3CR.



**Esquema 18.** Reações sequenciais para síntese de peptidomiméticos contendo selênio-aminoácidos.

## CONCLUSÕES

O desenvolvimento de novos métodos sintéticos mais verdes é fundamental para garantir a sustentabilidade das atividades químicas na academia e especialmente na indústria farmacêutica. O uso de métricas como o fator-E, economia atômica e PMI (*Process Mass Intensity*)<sup>57</sup> tem auxiliado na avaliação destes processos, servindo de base para guiar as pesquisas nesta área. Conforme discutido neste capítulo, vários princípios da Química Verde, como solventes e fontes de energia alternativos, e principalmente o uso de catalisadores, podem e devem ser empregados na síntese orgânica moderna.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP, GlaxoSmithKline, CAPES e CNPq, pelos auxílios financeiros e bolsas de estudos concedidos.

## REFERÊNCIAS

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press, 1998.
2. <http://www.cersuschem.ufscar.br/>
3. Gomes, G.R.; Galaverna, R. S.; Pastre, J. C. In: Corrêa, A. G.; Gallo, J. M. Orgs. *Biomassa: Estrutura, Propriedades e Aplicações*, Série de Textos da Escola de Verão em Química. São Carlos: EdUFSCar, 2020. Cap. 3.
4. Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; Schwab, R. S. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 675.
5. Deobald, A. M.; Corrêa, A. G.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Biomol. Org. Chem.* **2012**, *10*, 7681.
6. Feu, K. S.; de la Torre, A. F.; Silva, S.; de Moraes, M. A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3169.
7. Vieira, L. C. C.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2715.
8. de Albuquerque, D. Y.; de Moraes, J. R.; Schwab, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6673.
9. Corrêa, A.G.; Zuin, V. G. (Org.). *Química Verde: Fundamentos e Aplicações*. Série de Textos da Escola de Verão em Química, v. 5. São Carlos: EdUFSCar, 2009.
10. Corrêa, A. G.; Zuin, V. G.; Ferreira, V. F.; Vazquez, P. G. *Pure Appl. Chem.* **2013**, *85*, 1643.
11. (a) Sangi, D. P.; Corrêa, A. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 795. (b) Sangi, D. P.; Monteiro, J. L.; Vanzolini, K. L.; Cass, Q. B.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 887.
12. (a) Duarte, P. D.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *Green Process. Synth.* **2013**, *2*, 19. (b) Marques, E. F.; Bueno, M. A.; Duarte, P. D.; Silva, L. R. S. P.; Martinelli, A. M.; dos Santos, C. Y.; Severino, R. P.; Bromme, D.; Vieira, P. C.; Corrêa, A. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 10.
13. Narayanaperumal, S.; da Silva, R. C.; Feu, K. S.; de la Torre, A. F.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Ultrasound. Sonochem.* **2013**, *20*, 793.
14. Hesse, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noel, T.; Wang, Q. *ChemSusChem*, **2013**, *6*, 746.
15. Monteiro, J. L.; Piber, B.; Corrêa, A. G.; Kappe, C. O. *Synlett*, **2015**, *27*, 83.
16. Scatena, G.S.; de la Torre, A. F.; Cass, Q. B.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 3208.
17. de la Torre, A. F.; Scatena, G. S.; Valdes, O.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1210.
18. Sheldon, R.A. *J. R. Soc. Interface* **2016**, *13*, 20160087.
19. Moreira, N. M.; Martelli, L. S. R.; de Julio, K. I. R.; Zukerman-Schpector, J.; Opatz, T.; Corrêa, A. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4563.
20. Lee, A. F.; Bennett, J. A.; Manayil, J. C.; Wilson, K. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7887-7916.
21. Dias, C. de S.; Lima, T. de M.; Lima, C. G. S.; Zukerman-Schpector, J. Schwab, R. S. *ChemistrySelect*, **2018**, *3*, 6195.
22. Gawande, M. B.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3371.
23. (a) Zhu, Y.; Stubbs, L. P.; Ho, F.; Liu, R.; Ship, C. P.; Maguire, J. A.; Hosmane, N. S. *ChemCatChem*, **2010**, *2*, 365. (b) Nasir Baig, R. B.; Varma, R. S. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 752.
24. Lima, C. G. S.; Silva, S.; Gonçalves, R. H.; Leite, E. R.; Schwab, R. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 3455.
25. Guerra, R. R. G.; Martins, F. C. P.; Lima, C. G. S.; Gonçalves, R. H.; Leite, E. R.; Pereira-Filho, E. R.; Schwab, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 903.
26. Costa, E. R.; Andrade, F. C. D.; de Albuquerque, A. Y.; Ferreira, L. E. M.; Lima, T. N.; Lima, C. G. S.; Silva, D. S. A.; Urquieta-González, E. A.; Paixão, M. W.; Schwab, R. S. *New J. Chem.*, **2020**, *44*, 15046.
27. Alpointi, L. H. R.; Picinini, M.; Urquieta-Gonzales, E. A.; Corrêa, A. G. *J. Mol. Struct.*, **2021**, *1227*, 129430.
28. König, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1979.
29. Lima, C. G. S.; Lima, T. de M.; Duarte, M.; Jurberg, I. D.; Paixão, M. W. *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 1389.
30. da Silva, G. P.; Ali, A.; da Silva R. C.; Jiang, H.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 15110.
31. Caiuby, C. A. D.; Ali, A.; Santana, V. T.; Lucas, F. W. de S.; Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Nascimento, O. R.; Jiang, H.; Paixão, M. W. *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 12879.
32. Correia, J. T. M.; da Silva, G. P.; Kisukuri, C. M.; André, E.; Pires, B.; Carneiro, P. S.; Paixão, M. W. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9820.
33. Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Nat. Commun.*, **2020**, *11*, 803.
34. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6898.
35. Correia, J. T. M.; da Silva, G. P.; André, E.; Paixão, M. W. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, *361*, 5558.
36. Santos, M. S.; Betim, H. L. I.; Kisukuri, C. M.; Delgado, J. A. C.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 4266.
37. Matsuo, B. T.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W. *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 7891.
38. De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2004.
39. Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 52.

40. Santos, M. S.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W.; König, B. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 2367.
41. Li, J.; Caiuby, C. A. D.; Paixão, M. W.; Li, C.-J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 2498.
42. de Souza, W. C.; Matsuo, B. T.; Matos, P. M.; Correia, J. T. M.; Santos, M. S.; König, B.; Paixão, M. *Chem. Eur. J.*, **2021**, *27*, 3722.
43. Dantas, J. A.; Echemendía, R.; Santos, M. S.; Paixão, M. W.; Ferreira, M. A. B.; Corrêa, A. G. *J. Org. Chem.*, **2020**, *85*, 11663.
44. Vieira, L. C. C.; Matsuo, B. T.; Marelli, L. S. R.; Gall, M.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 6098.
45. Silva, S.; Matsuo, B. T.; da Silva, R. C.; Pozzi, L. P.; Corrêa, A. G.; Rollin, P.; Zukerman-Schpector, J.; Ferreira, M. A. B.; Paixão, M. W. *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 1701.
46. Martelli, L. S. R.; Vieira, L. C. C.; Paixão, M. W.; Zukerman-Schpector, J.; de Souza, J. A.; Aguiar, A. C. C.; Oliva, G.; Guido, R. V. C.; Corrêa, A. G. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3530.
47. Monteiro, J. L.; Moreira, N. M.; dos Santos, D. A.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *Pure Appl. Chem.* **2018**, *90*, 121.
48. de la Torre, A. F.; Rivera, D. G.; Ferreira, M. A. B.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10221.
49. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2958.
50. (a) Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *ACS Symposium Series*, Vol. 1258, Stereochemistry and Global Connectivity: The Legacy of Ernest L. Eliel, Vol. 2, Cap. 4, 49, 2017. (b) Banfi, L.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2005.
51. Deobald, A. M.; Rivera, D. G.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 768
52. (a) Silva, T. L.; dos Santos, D. A.; de Jesus, H. C. R.; Bromme, D.; Fernandes, J. B.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G.; Vieira, P. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115597. (b) dos Santos, D. A.; Deobald, A. M.; Cornelio, V. E.; Avila, R. M. D.; Cornea, R. C.; Bernasconi, G. C. R.; Paixão, M. W.; Vieira, P. C.; Corrêa, A. G. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 4620.
53. dos Santos, D. A.; da Silva, A. R.; Ellena, J.; da Silva, C. C. P.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *Synthesis* **2020**, *52*, 1076
54. (a) Echemendía, R.; de la Torre, A. F.; Monteiro, J. L.; Pila, M.; Corrêa, A. G.; Westermann, B.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7621. (b) Echemendía, R.; da Silva, G. P.; Kawamura, M. Y.; de la Torre, A. F.; Corrêa, A. G.; Ferreira, M. A.; Rivera, D. G.; Paixão, M. W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 286.
55. de la Torre, A. F.; Rivera, D. G.; Concepción, O.; Echemendía, R.; Corrêa, A. G.; Paixão, M. W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 803.
56. de la Torre, A. F.; Ali, A.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L.; Delgado, J. A. C.; Paixão, M. W. *Molecular Diversity* **2020**, *24*, 1.
57. Sheldon, R. A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32.

## NANOAGREGADOS DERIVADOS DO NÚCLEO 2,1,3-BENZOTIADIAZOLA E O EFEITO AIEE

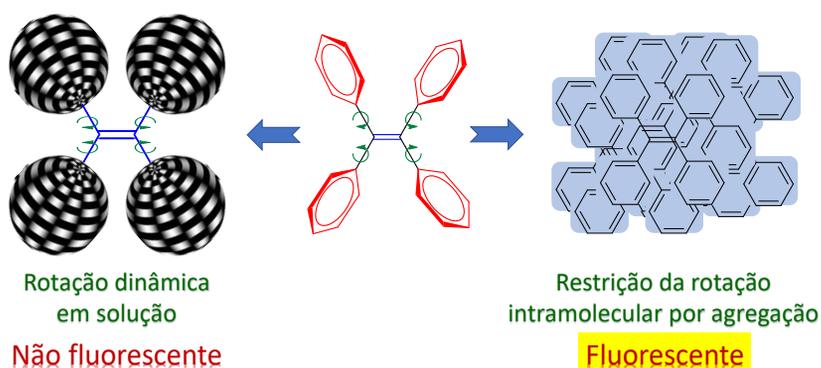
Brenno A. D. Neto<sup>a</sup>, Elaine R. Sodre<sup>a</sup>, Talita de A. Fernandes<sup>a</sup> e Alexandre A. M. Lapis<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** fluorescente; AIEE; benzotiadiazola

### INTRODUÇÃO

Moléculas orgânicas fluorescentes são amplamente utilizadas em tecnologias de luz e nas mais diferentes áreas.<sup>1</sup> Diferentes estruturas de heterociclos podem ser usadas durante o *design* e na síntese de derivados fluorescentes.<sup>2</sup> Uma das limitações observadas na utilização de sistemas orgânicos fluorescentes ocorre principalmente em meios aquosos, devido ao efeito chamado *aggregation-caused quenching* (ACQ), que pode ser traduzido como supressão causada por agregação. Neste efeito, a agregação das moléculas orgânicas faz com que a fluorescência delas seja suprimida e, por consequência, os processos de emissão radiativos deixam de acontecer. O fenômeno de ACQ ocorre na maioria das estruturas orgânicas, sendo comum as observações de excítons ou de excímeros que prejudicam o processo de emissão de luz.

No início do século XXI,<sup>3</sup> contudo, o paradigma do fenômeno de ACQ foi desafiado com a descrição de um efeito hoje conhecido como AIE (*aggregation-induced emission*), que é a emissão induzida por agregação. Neste fenômeno é observado o comportamento inverso ao ACQ, ou seja, as moléculas adquirem propriedades fotoluminescentes após agregarem em vez de ter a sua emissão suprimida. O 1-metil-1,2,3,4,5-pentafenilsilano foi a primeira molécula utilizada para a descrição do fenômeno. Em meio aquoso o composto agregava e a fotoluminescência podia ser observada. Por consequência da agregação os grupos fenílicos da estrutura perdiam suas liberdades rotacionais ficando com as mesmas bastante restritas como o resultado da proximidade intermolecular da estrutura orgânica. Como não havia perda energética em forma de calor (rotação dos grupos Ph), a emissão de luz passou a ser o caminho de decaimento preferencial no estado agregado. Este princípio pode ser melhor visualizado no Esquema 1 que ilustra o princípio do fenômeno de AIE.

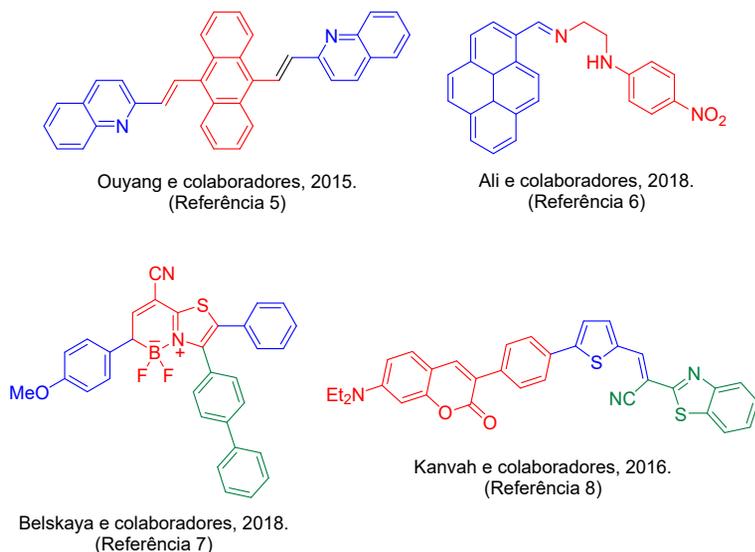


**Esquema 1.** O efeito AIE tipicamente notado em meio aquoso em razão da agregação e consequente restrição de rotação intramolecular dos grupos substituintes (Ph no exemplo mostrado). Esquema adaptado com permissão. Copyright 2015 da American Chemical Society.

<sup>a</sup> Universidade de Brasília, Laboratório de Química Medicinal e Tecnológica, Instituto de Química, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte

<sup>b</sup> Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó

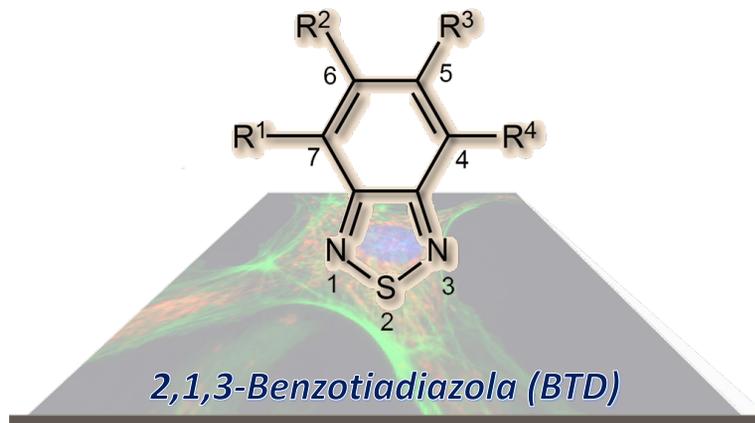
Após a descrição do AIE, um outro fenômeno que hoje é conhecido como AIEE (*aggregation-induced emission enhancement*), ou seja, o aumento da emissão induzida por agregação, foi naturalmente descrito.<sup>4</sup> Neste caso, tanto emissões com deslocamentos batocrômicos (para o vermelho) como hipso-crômicos (para o azul) podem ser observados. No caso do AIEE a emissão sofre um deslocamento no seu comprimento de onda de emissão e um aumento de sua intensidade na frequência privilegiada no processo de agregação. Neste sentido, muitos compostos (exemplos<sup>5-8</sup> na Figura 1) foram desenvolvidos para o estudo e aplicação do efeito AIEE.



**Figura 1.** Exemplos de estruturas orgânicas com efeito AIEE.

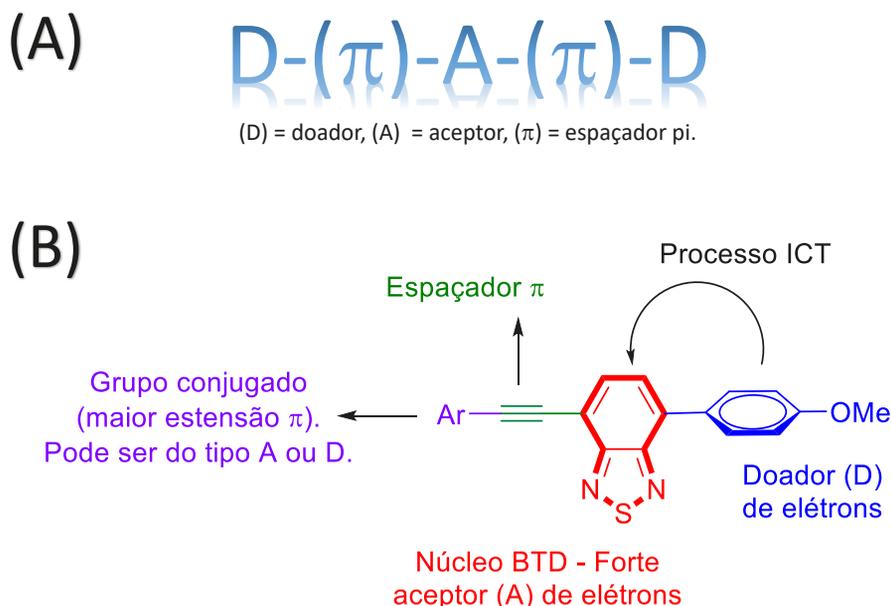
Muitos compostos orgânicos com efeito AIEE foram utilizados também como marcadores celulares.<sup>9-12</sup> Moléculas orgânicas fluorescentes têm um papel fundamental no desenvolvimento do conhecimento relacionado à Biologia Molecular e Celular, bem como em área correlatas, em especial através de experimentos de bioimageamento que permitem a visualização de diferentes processos e fenômenos celulares.<sup>13</sup>

Na última década, derivados fluorescentes do núcleo 2,1,3-benzotiadiazola (BTD, Figura 2) passou a pertencer à família de marcadores celulares utilizados com sucesso em experimentos de bioimageamento.<sup>14</sup> Desde o trabalho original de nosso grupo na marcação seletiva de dsDNA (DNA dupla fita) em células-troncos vivas,<sup>15</sup> muitos trabalhos são observados nesta área com aplicações de BTDs fluorescentes como sondas celulares seletivas.<sup>16-21</sup>



**Figura 2.** Estrutura do heterociclo 2,1,3-benzotiadiazola e a numeração mais utilizada para as substituições no heterociclo. Figura adaptada com permissão. Copyright 2015 da American Chemical Society.

O forte caráter elétron-aceptor do núcleo BTD beneficia o *design* de estruturas orgânicas que favorecem a arquitetura molecular do tipo D-A(-D), ou seja, derivados fluorescentes que incorporam em sequência grupos doadores (D) com a BTD e de forte caráter aceptor (A) de elétrons. O resultado deste tipo de arquitetura molecular é, de forma geral, um processo de transferência de carga intramolecular do estado excitado (ICT, do inglês, *intramolecular charge-transfer*) eficiente. Este processo é bastante característico em derivados fluorescentes BTDs,<sup>22</sup> como visto no exemplo do Esquema 2. Muitos derivados de BTDs têm como princípio de *design* a utilização da propriedade fortemente aceptora de elétrons do heterociclo.<sup>23-27</sup>



**Esquema 2.** (A) Estrutura geral de uma arquitetura molecular do tipo D-( $\pi$ )-A-( $\pi$ )-D (D = doador de elétrons e A = aceptor de elétrons) para favorecimento do processo de estabilização por ICT. (B) Exemplo de um derivado fluorescente planejado do tipo D-( $\pi$ )-A-( $\pi$ )-D/A em que a BTD central atua como aceptora de elétrons enquanto o substituinte 4-MeOPh atua como doador de elétrons. Ligações -C≡C- foram usadas como espaçadores  $\pi$ . Esquema adaptado com permissão. Copyright 2007 da American Chemical Society.

Desta forma, a utilização de BTDs em síntese de derivados fluorescentes com efeitos AIE ou AIEE também foi descrita. Apesar de haver ainda poucos exemplos descritos, as diferentes aplicações serão descritas neste capítulo com ênfase nos poucos trabalhos de grupos brasileiros que contribuiram para o progresso da química de derivados fluorescentes de BTDs.

## BTDs COM EFEITO AIE OU AIEE

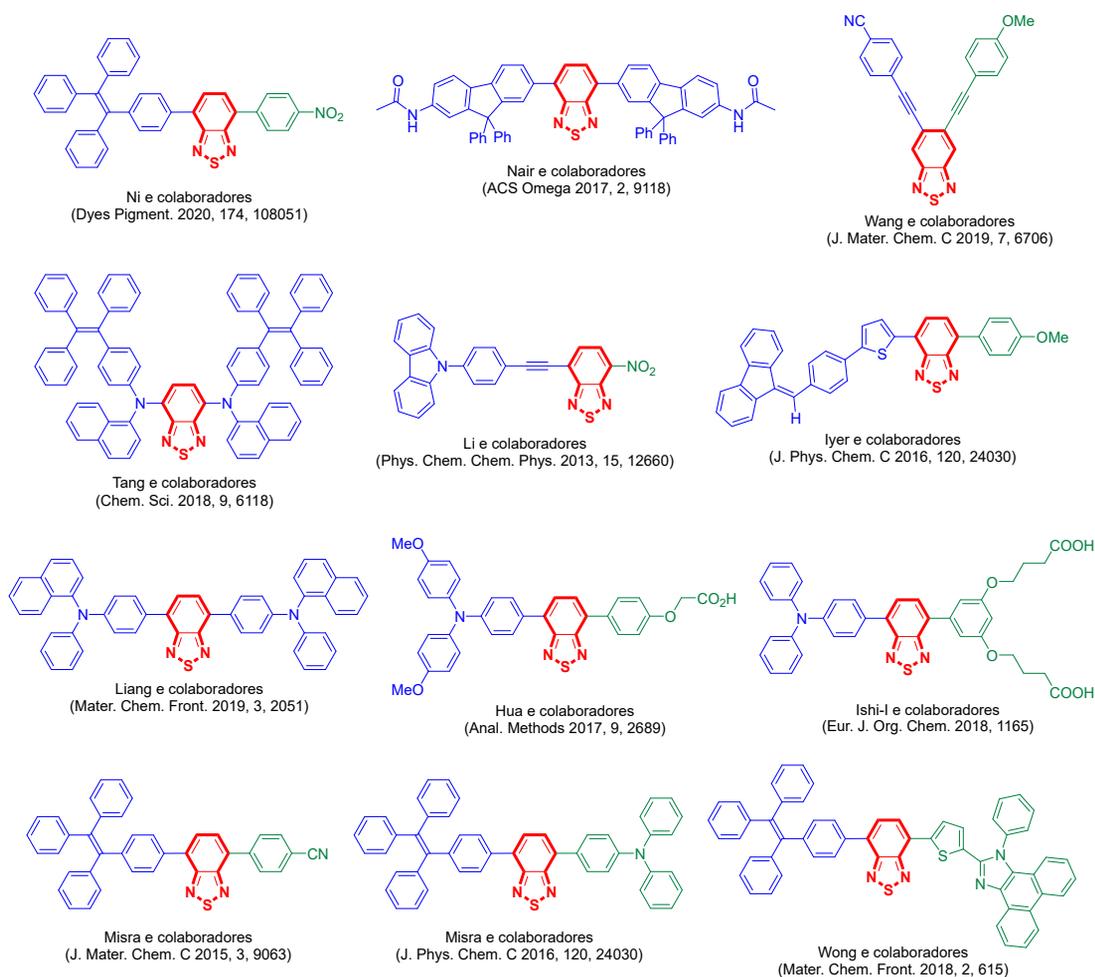
A primeira estrutura derivada de BTd com propriedades AIE foi descrita em 2013 por Li et al.<sup>28</sup> Desde o seu trabalho pioneiro, muitas outras moléculas contendo o núcleo BTd, com diferentes arquiteturas moleculares, foram descritas com propriedades de AIE ou de AIEE. A Figura 3 mostra diferentes estruturas de BTds fluorescentes que já foram publicadas e que tiveram o efeito AIE ou AIEE estudado. A mesma figura traz a contribuição de todos os grupos que já publicaram BTds com esses dois efeitos. As estruturas apresentadas mostram que, de forma geral, a arquitetura molecular do tipo D-( $\pi$ )-A-( $\pi$ )-D/A prevalece com o objetivo de se ter um processo de estabilização (p. ex., ICT). Igualmente, as estruturas foram desenhadas com grupos hidrofóbicos ou que possam agregar em condições adequadas (como com o controle de pH). Em todos os trabalhos citados na Figura 3, os derivados fluorescentes foram estáveis nas condições estudadas.

É interessante ressaltar que derivados de BTd com conjugação  $\pi$ -estendidas, comumente substituídas nas posições 4 e/ou 7 (ver Figura 3), costumam apresentar propriedades de fluorescência. Desta forma, é esperado que moléculas derivadas desse núcleo apresentem mais comumente propriedades

de AIEE em vez de AIE. BTDs com monossustituições ou substituídas nas posições 5,6 também apresentam normalmente propriedades de emissão de fluorescência, mas podem também apresentar efeito AIE ou AIEE.

BTDs com efeitos AIE ou AIEE possuem em suas substituições grupos que podem rotacionar com um certo grau de liberdade, mas quando agregados têm esta restrição de rotação intramolecular suprimida, satisfazendo assim a condição geral apresentada no Esquema 1. Muitos grupos usados na substituição do anel BTD são comumente utilizados para manifestação do efeito de AIE ou de AIEE, como revisado na literatura<sup>29</sup> e conforme pode ser visualizado na Figura 3. Por esta razão, muitas das moléculas que foram planejadas para estes efeitos, e vistas na Figura 3, apresentam o mesmo grupo substituinte em suas estruturas. Grupos aromáticos que podem ter interações intramoleculares do tipo C-H... $\pi$ ,  $\pi$ - $\pi$  e Van der Waals são os mais utilizados.

O efeito do solvente para o fenômeno AIE ou o AIEE também desempenha um papel fundamental. Por este motivo, os grupos substituintes que favorecem estes dois fenômenos também são quase sempre com caráter hidrofóbico e lipofílico. Desta forma, com o aumento da concentração de água na solução orgânica contendo o fluoróforo, se observa uma agregação mais eficiente das moléculas planejadas e, por consequência, a observação do fenômeno de AIE ou de AIEE.

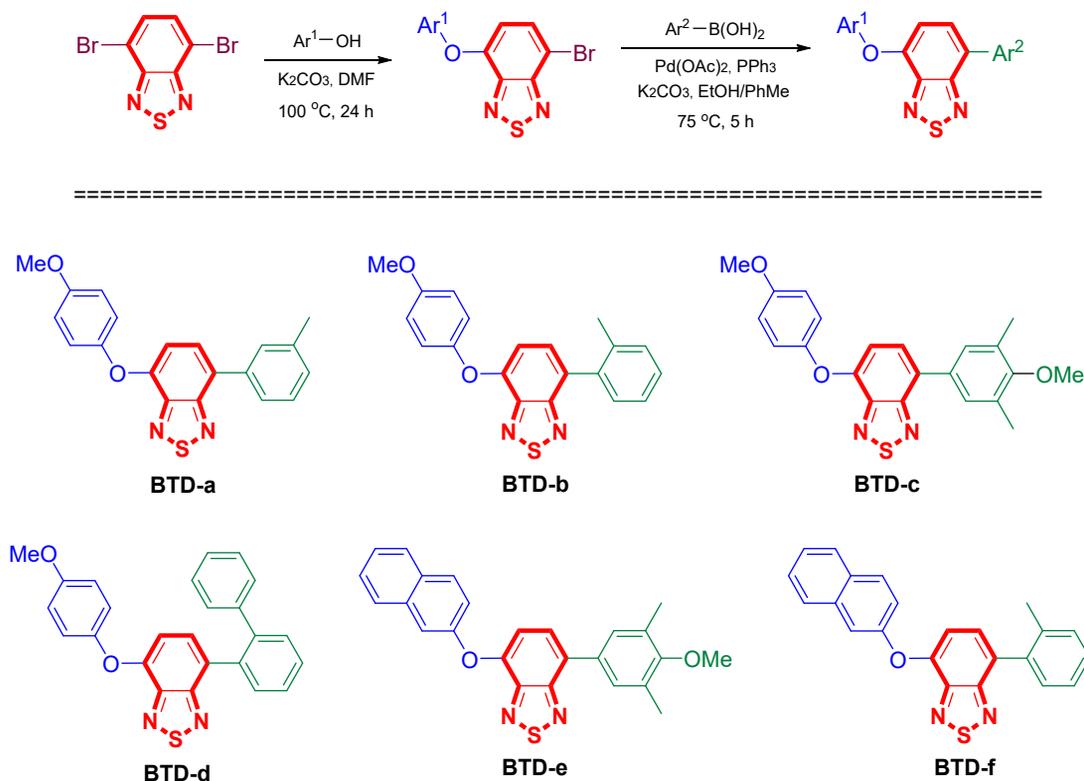


**Figura 3.** Estruturas de derivados com o núcleo BTD utilizadas em estudos de efeitos AIE ou AIEE de grupos de fora do Brasil.

Limberger e colaboradores,<sup>30</sup> um grupo brasileiro, estudaram as propriedades de AIEE para uma série de BTDs não simétricas (Esquema 3). Os derivados **BTD-a-f** tiveram suas estruturas confirmadas e suas propriedades fotofísicas investigadas em detalhes. De forma geral, o processo ICT foi favorecido para as estruturas sintetizadas, em especial no estudo com solventes orgânicos. A arquitetura

molecular com grupos doadores de elétrons (Ar-O-) ligados ao anel BTD favoreceu o processo de estabilização a partir do estado excitado indicando, assim, o que já era previsto para estruturas do tipo D-A de derivados de BTDs.

Devido às propriedades de fluorescência observadas para alguns destes derivados (**BTD-a**, **BTD-b**, **BTD-d** e **BTD-e**) em estado sólido, os mesmos também tiveram o efeito AIEE avaliado. A restrição da rotação do grupo Ar-O- e a não planaridade estrutural das moléculas associadas levaram ao favorecimento do efeito AIEE para estas quatro estruturas. Elas foram investigadas em solução (de acetona) com o aumento gradativo da concentração de água até que o solvente orgânico fosse totalmente substituído pelo meio aquoso. A interação  $\pi$ - $\pi$  nos derivados com grupo naftila (**BTD-e** e **BTD-f**) resultaram em um efeito AIEE muito menor quando comparado com os outros derivados. O grupo Ar-O- permite uma torção maior com uma agregação onde as interações  $\pi$ - $\pi$  eram menos favorecidas em comparação com os derivados com o grupo naftila e, desta forma, permitindo um maior efeito AIEE. O composto **BTD-b** apresentou um deslocamento para o vermelho ao entrar no regime de agregação com o aumento da concentração de água na solução. Este composto apresentou um rendimento quântico no estado sólido de 0,83, o que permitiu que o mesmo fosse avaliado em sistemas orgânicos emissores de luz (dispositivos OLEDs) com uma boa eficiência.



**Esquema 3.** Síntese de BTDs não simétricas com propriedades de AIEE.

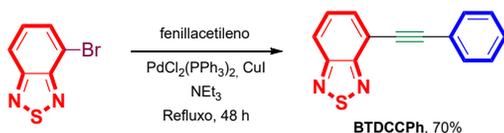
Recentemente, um estudo mostrando a síntese, dinâmica e cinética de agregação, comportamento dos estados excitados e bioimageamento seletivo utilizando-se derivados fluorescentes de BTD com efeito AIEE foi descrito por nosso grupo.<sup>31</sup> O Esquema 4 mostra a síntese e arquitetura molecular envolvida no *design* dos novos derivados de BTDs fluorescentes. As estruturas foram sintetizadas de forma que um espaçador  $\pi$ -C $\equiv$ C- unisse o núcleo BTD com o grupo de livre rotação. Por ocasião da agregação, os grupos Ph- da molécula deixariam de ter a liberdade de livre rotação e, portanto, deveria ser favorecido o efeito de AIEE. Em solventes orgânicos as moléculas apresentaram as propriedades fotofísicas esperadas para derivados de BTDs com bons rendimentos quânticos de fluorescência. Os três derivados também se mostraram fotoestáveis por horas em experimentos de irradiação constante com luz ultravioleta (254 nm). Os compostos também tiveram um aumento significativo de suas

emissões de fluorescência em meios lipofílicos, o que já era um prenúncio do comportamento das sondas fluorescentes quando submetidas em experimentos de imageamento celular em células vivas e fixadas. Experimentos na presença do surfactante SDS (dodecil sulfato de sódio) e medidas do coeficiente de partição octanol/água se mostraram de acordo com o esperado para os derivados lipofílicos das BTDs.

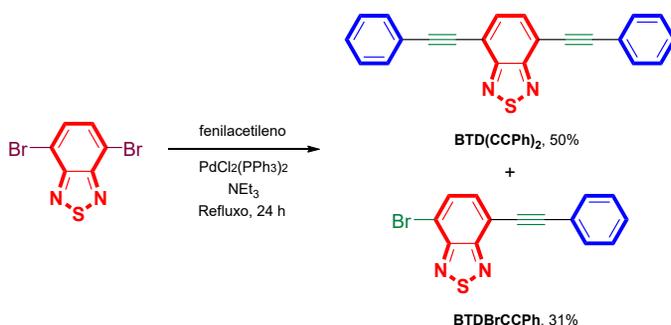
Análises de espalhamento de luz (DLS, *dynamic light scattering*, do inglês) mostraram que, com o aumento da fração aquosa em soluções de DMSO com os corantes, um aumento significativo da fluorescência era observado com deslocamentos para o vermelho. As análises de DLS associadas com os resultados de fluorescência indicaram que, em geral, os maiores agregados eram também os que emitiam luz de forma mais intensa. O composto **BTD(CCPh)<sub>2</sub>**, devido ao seu maior tamanho e efeito de difusão mais lento em solução, ainda permitiu o estudo da cinética de agregação em função do tempo. Após 12 minutos, os nanoagregados estavam totalmente formados e mostraram-se estáveis em solução.

Estudos em função da temperatura por EPR (*electron paramagnetic resonance*, do inglês) indicaram a complexidade dos decaimentos radiativos das três estruturas no sentido  $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow T_1 \rightarrow S_0$ , sendo  $S_1$  e  $T_1$  estados excitados singleto e tripleto, respectivamente. As análises indicaram que os compostos encontravam-se em equilíbrios complexos com suas formas quinoide, aromática e aromática zwitteriônica em relação ao heterociclo da BTD.<sup>32</sup> Todas as estruturas tiveram suas dinâmicas de decaimento em função da temperatura ocorrendo de forma similar. De forma interessante, sem irradiação por luz UV (254 nm) ou na presença de oxigênio, nenhum sinal foi observado nas análises de EPR. Este resultado mostra que o oxigênio estava inibindo o estado tripleto, uma vez que estados singletos não são observados em análises de EPR.

#### Síntese do derivado monossubstituído

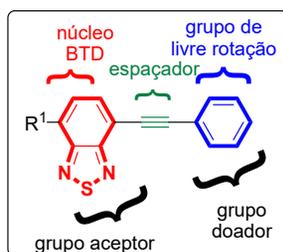


#### Síntese dos derivados dissustituídos



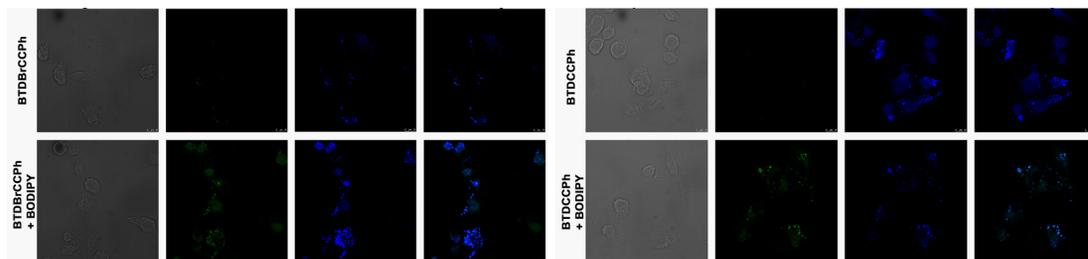
#### Arquitetura molecular dos derivados de BTD com efeito AIEE

Favorecimento do ICT e agregação em meio aquoso para o efeito AIEE

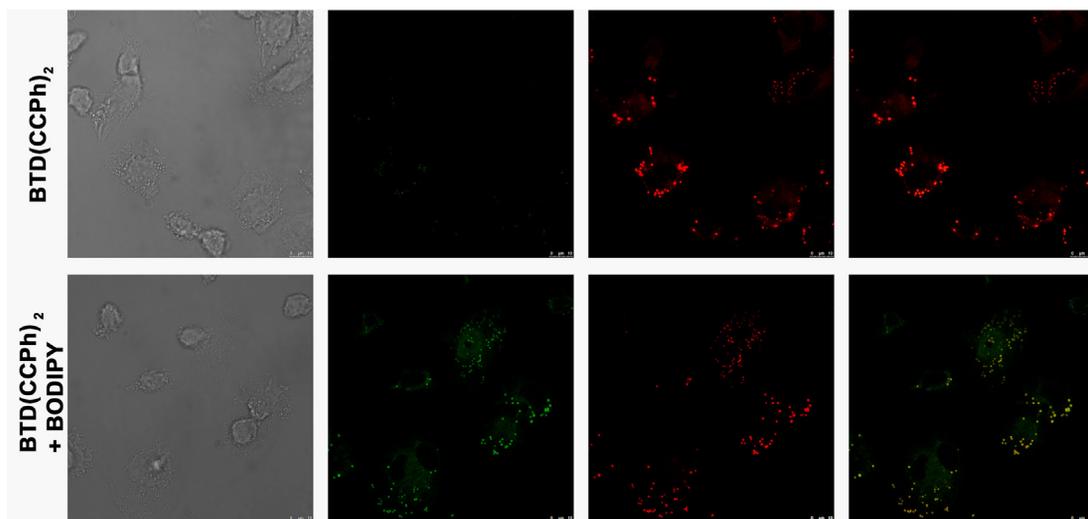


**Esquema 4.** Síntese de BTDs fluorescentes planejadas visando ao efeito AIEE e arquitetura molecular dos derivados descritos.

Os compostos foram então submetidos a análises de viabilidade celular que mostraram a não citotoxicidade dos três derivados estudados em diferentes modelos celulares. Desta forma, foi possível submeter as BTDs fluorescentes em experimentos de bioimageamento de células tumorais vivas e fixadas (Figuras 4 e 5). O trabalho mostrou, pela primeira vez, derivados de BTD com efeito AIEE sendo utilizados na marcação seletiva em experimentos de imageamento celular. Os compostos **BTDBrCCPh** e **BTDCCPH** emitiram de forma mais intensa no canal azul e puderam ser utilizados com concentrações de 1,0  $\mu\text{M}$  nos experimentos. O derivado **BTD(CCPh)<sub>2</sub>**, por sua vez, pôde ser utilizado com uma concentração de 500 nM e emitiu de forma mais intensa no vermelho. Todos os derivados planejados foram seletivos para marcação de estruturas de gotas lipídicas com elevados valores dos coeficientes de Pearson.



**Figura 4.** Marcação de células cancerosas MDA-MB-231 vivas usando (esquerda) **BTDBrCCPh** (1,0  $\mu\text{M}$ ) e BODIPY (12  $\mu\text{M}$ , marcador comercial que emite no verde) e (direita) **BTDCCPH** (1,0  $\mu\text{M}$ ) e BODIPY (12  $\mu\text{M}$ ). Da esquerda para a direita: os aspectos morfológicos normais das amostras por microscopia de contraste de fase, canal verde, canal azul e sobreposição das imagens anteriores. Barra de escala de 10 mm. Figura adaptada com permissão. Copyright 2020 da American Chemical Society.



**Figura 5.** Marcação de células cancerosas MDA-MB-231 vivas usando **BTDCCPh** (500 nM) e BODIPY (12  $\mu\text{M}$ ). Da esquerda para a direita: os aspectos morfológicos normais das amostras por microscopia de contraste de fase, canal verde, canal vermelho e sobreposição das imagens anteriores. Barra de escala de 10 mm. Figura adaptada com permissão. Copyright 2020 da American Chemical Society.

Em resumo, derivados fluorescentes de BTDs com efeitos AIE ou AIEE ainda foram pouco estudados, sendo, portanto, uma oportunidade para novas pesquisas. Os poucos derivados já descritos foram apresentados neste capítulo. Apesar de serem poucos exemplos já relatados até o momento, as contribuições foram todas significativas para a compreensão dos processos e do papel do heterociclo BTD no processo ICT e nos efeitos de AIE ou AIEE. As dinâmicas e cinética que governam estes efeitos foram estudadas apenas em um trabalho que foi recentemente publicado por nosso grupo. Desta forma, ainda se carece de novas análises e investigações que permitam que venhamos a ter uma

compreensão mais aprofundada da formação de nanoagregados orgânicos, bem como dos processos AIE e AIEE.

A importância de derivados BTDs para tecnologias de luz já é bastante consolidada. Desde os estudos pioneiros de nosso grupo que foram aqui citados, contudo, derivados fluorescentes de BTDs também têm sido aplicados como sondas para bioimageamento. Entretanto, foi apenas recentemente que estes materiais foram utilizados com sucesso em experimentos de imageamento em células. Apenas dois grupos brasileiros publicaram estudos relacionados a BTDs fluorescentes com propriedades AIEE, sendo, portanto, ainda uma área que carece de novos e aprofundados estudos. Apesar de haver poucos estudos relatados por grupos brasileiros; entretanto, foram trabalhos que trouxeram contribuições e avanços significativos. Neste capítulo foram trazidos aos leitores alguns aspectos e desafios relacionados com esta área de pesquisa tão promissora e, ao mesmo tempo, tão aberta para ser explorada. Ficamos ansiosos por ver os novos trabalhos que deverão aparecer com o tempo e na expectativa de ver a contribuição de mais grupos sediados no Brasil.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem as agências de fomentos CAPES, CNPq, FAPDF, FINATEC e DPP-UnB.

## REFERÊNCIAS

1. Guo, C.; Sedgwick, A. C.; Hirao, T.; Sessler, J. L. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *427*, 213560.
2. Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, *3*, 142.
3. Luo, J.; Xie, Z.; Lam, J. W. Y.; Cheng, L.; Chen, H.; Qiu, C.; Kwok, H. S.; Zhan, X.; Liu, Y.; Zhu, D.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2001**, 1740.
4. Zeng, Q.; Li, Z.; Dong, Y. Q.; Di, C. A.; Qin, A. J.; Hong, Y. N.; Ji, L.; Zhu, Z. C.; Jim, C. K. W.; Yu, G.; Li, Q. Q.; Li, Z. A.; Liu, Y. Q.; Qin, J. G.; Tang, B. Z. *Chem. Commun.* **2007**, 70.
5. Niu, C.; You, Y.; Zhao, L.; He, D.; Na, N.; Ouyang, J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 13983.
6. Islam, A. S. M.; Sasmal, M.; Maiti, D.; Dutta, A.; Show, B.; Ali, M. *ACS Omega* **2018**, *3*, 10306.
7. Lugovik, K. I.; Eltyshv, A. K.; Suntsova, P. O.; Slepukhin, P. A.; Benassi, E.; Belskaya, N. P. *Chem.-Asian J.* **2018**, *13*, 311.
8. Paramasivam, M.; Kanvah, S. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 10757.
9. Tang, A. L.; Chen, Z.; Deng, D. D.; Liu, G.; Tu, Y. Y.; Pu, S. Z. *RSC Adv* **2019**, *9*, 11865.
10. Chen, S. X.; Qiu, R. M.; Yu, Q. H.; Zhang, X.; Wei, M.; Dai, Z. Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2671.
11. Singh, G.; Reja, S. I.; Bhalla, V.; Kaur, D.; Kaur, P.; Arora, S.; Kumar, M. *Sens. Actuator B-Chem.* **2017**, *249*, 311.
12. Simon, T.; Shellaiah, M.; Srinivasadesikan, V.; Lin, C. C.; Ko, F. H.; Sun, K. W.; Lin, M. C. *Sens. Actuator B-Chem.* **2016**, *231*, 18.
13. Zhu, H.; Fan, J. L.; Du, J. J.; Peng, X. J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2115.
14. Neto, B. A. D.; Carvalho, P. H. P. R.; Correa, J. R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1560.
15. Oliveira, F. F. D.; Santos, D.; Lapis, A. A. M.; Correa, J. R.; Gomes, A. F.; Gozzo, F. C.; Moreira, P. F.; de Oliveira, V. C.; Quina, F. H.; Neto, B. A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6001.
16. Park, S. J.; Juvekar, V.; Jo, J. H.; Kim, H. M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 596.
17. Li, L.; Li, Y.; Dang, Y.; Chen, T.; Zhang, A.; Ding, C.; Xu, Z. *Talanta* **2020**, *217*, 121066.
18. He, H.; Meng, X.; Deng, L.; Sun, Q.; Huang, X.; Lan, N.; Zhao, F. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6357.
19. Teng, L. L.; Song, G. S.; Liu, Y. C.; Han, X. Y.; Li, Z.; Wang, Y. J.; Huan, S.; Zhang, X. B.; Tan, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13572.
20. Toscani, A.; Marín-Hernández, C.; Robson, J. A.; Chua, E.; Dingwall, P.; White, A. J. P.; Sancenón, F.; de la Torre, C.; Martínez-Mañez, R.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 2069.
21. Zhang, J.; Konsmo, A.; Sandberg, A.; Wu, X.; Nyström, S.; Obermüller, U.; Wegenast-Braun, B. M.; Konradsson, P.; Lindgren, M.; Hammarström, P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 2038.
22. Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Mancilha, F. S.; Vasconcelos, I. B.; Thum, C.; Basso, L. A.; Santos, D. S.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4001.
23. Suarez, S. I.; Warner, C. C.; Brown-Harding, H.; Thooft, A. M.; VanVeller, B.; Lukesh, J. C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 495.
24. Benevides, T. O.; Regis, E.; Nicoletti, C. R.; Bechtold, I. H.; Vieira, A. A. *Dyes Pigment.* **2019**, *163*, 300.
25. Chen, F. Z.; Zhang, J.; Qu, W. B.; Zhong, X. X.; Liu, H.; Ren, J.; He, H. P.; Zhang, X. H.; Wang, S. F. *Sens. Actuator B-Chem.* **2018**, *266*, 528.
26. Han, X.; Wang, Z. R.; Cheng, Q.; Meng, X. R.; Wei, D. H.; Zheng, Y. C.; Ding, J.; Hou, H. W. *Dyes Pigment.* **2017**, *145*, 576.
27. Fang, H.; Gao, H.; Wang, T.; Zhang, B.; Xing, W.; Cheng, X. *Dyes Pigment.* **2017**, *147*, 190.
28. Chen, S. H.; Qin, Z. H.; Liu, T. F.; Wu, X. Z.; Li, Y. J.; Liu, H. B.; Song, Y. L.; Li, Y. L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 12660.
29. Mei, J.; Leung, N. L. C.; Kwok, R. T. K.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11718.
30. Pazini, A.; Maqueira, L.; da Silveira Santos, F.; Jardim Barreto, A. R.; Carvalho, R. D. S.; Valente, F. M.; Back, D.; Aucélio, R. Q.; Cremona, M.; Rodembusch, F. S.; Limberger, J. *Dyes Pigment.* **2020**, *178*, 108377.
31. Sodre, E. R.; Guido, B. C.; de Souza, P. E. N.; Machado, D. F. S.; Carvalho-Silva, V. H.; Chaker, J. A.; Gatto, C. C.; Correa, J. R.; Fernandes, T. D. A.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12614.
32. Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; da Silva Júnior, E. N.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 228.



## LABSINT: DOS HETEROCICLOS NITROGENADOS AOS MATERIAIS POROSOS NANOESTRUTURADOS

Leonardo S. A. Carneiro<sup>a</sup>, Verônica D. da Silva<sup>a,b</sup>,  
Joseane A. Mendes<sup>a</sup>, Marcelo F. M. F. Azevedo<sup>a</sup> e Camilla D. Buarque<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** heterociclos nitrogenados, *covalent organic framework*, catálise

### INTRODUÇÃO

O LabSint, Laboratório de Síntese Orgânica da PUC-Rio, coordenado pela Profa. Camilla Djenne Buarque, nasceu em 2011 com o intuito de fortalecer a linha de pesquisa em síntese orgânica do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da PUC-Rio. Do ponto de vista científico, ele foi conjecturado com base nas pesquisas em química de produtos naturais e sintéticos, em especial os heterociclos nitrogenados de diversas naturezas. Estes compostos foram planejados para terem ações biológicas específicas em linhagens de câncer de mama e leucemia, alguns tipos de vírus e parasitas, assim como para a fibrose cística. Não obstante aos métodos tradicionais, temos buscado incorporar em nossa linha de pesquisa temas que façam parte do que há de mais moderno em química orgânica, como a exploração da catálise por metais de transição, tanto homogênea quanto heterogênea. Os primeiros trabalhos envolveram a catálise homogênea por paládio focando em reações de aza-arilação de Heck. Diversos *N*-arilsulfonil-tetraidrobenzo[*a*]carbazóis (também chamados de aza-carbapterocarpanos) foram sintetizados (Esquema 1), e, em função das excelentes propriedades biológicas desses compostos, seguimos com a síntese de outros tipos de alcaloides: as espiroisindolinas (Esquema 2). A síntese enantiosseletiva das espiroisindolinas foi possível devido ao emprego de *N*-*tert*-butil-sulfinamidas como auxiliares quirais. Estes arcabouços tetracíclicos também nos inspiraram a sintetizar *N*-arilcumarinas como intermediários de *N*-arilazacumestanos (Esquema 3), que até o presente momento não foram encontrados em produtos naturais. Além da busca por compostos bioativos, a síntese destes compostos vem sendo acompanhada de estudos metodológicos, e mais recentemente concentramos nossos esforços na catálise fotorredox, um dos grandes pilares da síntese orgânica. Dentre os heterociclos nitrogenados, também foram exploradas as sínteses de 1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos através de reações de cicloadição catalisada por cobre entre aril-azidas e alcinos (CuAAC) (Esquemas 4 e 5) ou via cicloadição térmica entre enamionas e aril-azidas (Esquema 6).

A catálise heterogênea empregando *covalent organic frameworks* (COFs), um tipo de material nanoestruturado poroso e altamente cristalino, também vem se consolidando em nosso laboratório. A possibilidade de moldar estes materiais através de reações orgânicas para finalidades específicas se tornou uma grande vantagem para as suas aplicações em sistemas catalíticos ou captura e conversão de CO<sub>2</sub>. Os COFs foram empregados com sucesso em reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio (Esquema 7) ou de descarboxilação oxidativa catalisada por ferro (Esquema 8). Atualmente, temos concentrado nossos esforços para a síntese de novos COFs aplicados à captura e conversão de CO<sub>2</sub>. Neste capítulo iremos abordar alguns dos esforços que temos buscado nesses temas.

### SÍNTESE DE AZA-CARBAPTEROCARPANOS E SEUS DERIVADOS COMO CANDIDATOS A FÁRMACOS ANTICÂNCER

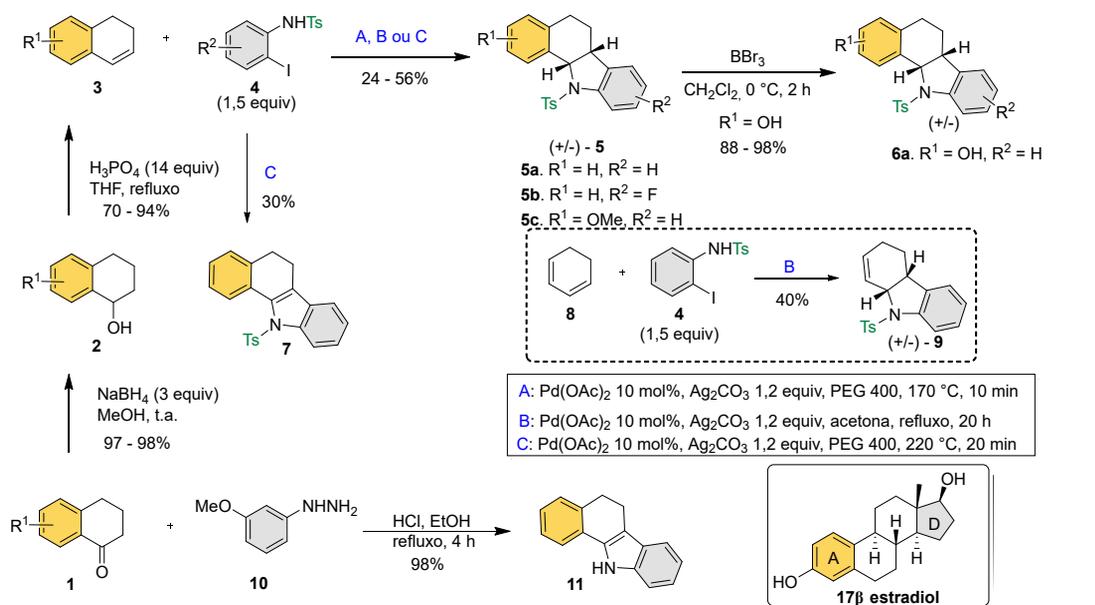
Os aza-carbapterocarpanos foram bastante explorados no LabSint em função do alto potencial biológico apresentando para ação antileishmanial, antimalarial e antiproliferativa em linhagens de mama e leucemia.<sup>1-4</sup> A estratégia sintética para a obtenção destes compostos se baseia na reação de

a Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

b Departamento de Química, Universidade Nova de Lisboa

aza-arilação de Heck catalisada por paládio,<sup>5,6</sup> uma variante da clássica reação de Heck,<sup>7</sup> empregando di-hidronaftalenos **3** obtidos a partir de tetralonas comerciais e *N*-tosil-iodo-anilinas **4**, obtidos através da tosilização de *o*-iodoanilinas (Esquema 1). Esta reação foi amplamente estudada ao longo dos anos e otimizações foram realizadas para tornar o processo mais “verde” em função da redução do tempo reacional e o emprego de PEG-400, associado a melhores rendimentos.<sup>6</sup>

Além do estudo metodológico de aza-arilação de Heck, o planejamento dos compostos se deu com base no estudo da relação entre a estrutura e a atividade de forma a melhorar o potencial biológico. Os compostos tetracíclicos oxigenados no anel A, como por exemplo o composto **5c**, foram direcionados para o câncer de mama, visto que possuem alguma analogia com os hormônios estrogênicos como o 17 $\beta$ -estradiol, por exemplo, bastante relacionados a este tipo de câncer. O *N*-arilsulfonil-di-hidrocarbazoil **9** também demonstra este conceito, já que este composto tricíclico sem a presença do anel A não foi ativo em linhagens de câncer de mama. Por outro lado, o grupo arilsulfonamida demonstrou ser o mais importante para as linhagens de leucemia, independentemente de ser um esqueleto tricíclico ou tetracíclico. O *N*-arilsulfonil-di-hidrocarbazol **7** obtido pela reação de aza-arilação do di-hidronaftaleno na presença de PEG em temperaturas maiores (220° C), não mostrou diferença nas ações biológicas quando comparada ao composto **5a**. Entretanto, a presença da arilsulfonamida do tipo tosil (Ts) se provou fundamental tanto para as linhagens de mama quanto para leucemia quando o di-hidrocarbazol **11** mostrou-se totalmente inativo, sendo obtido pela reação de Fischer indol.<sup>8</sup>



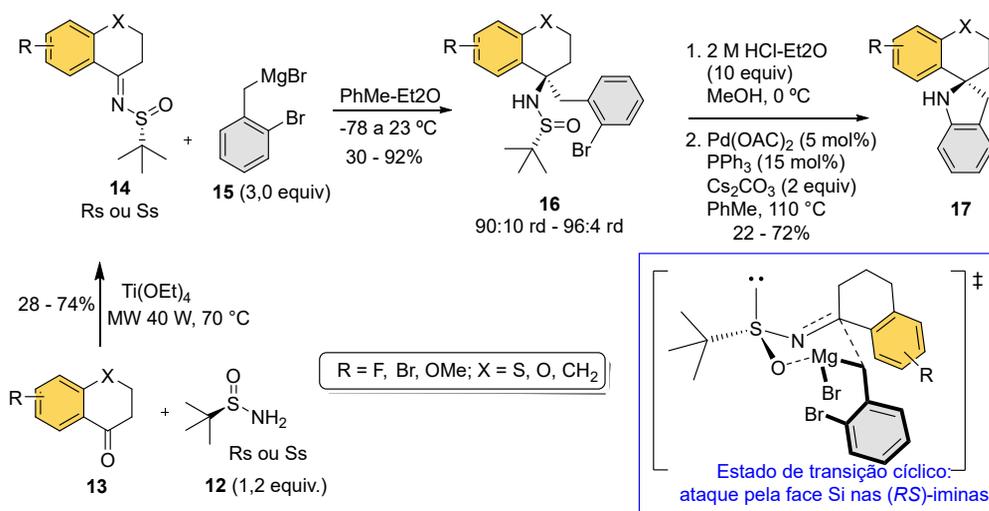
## Exemplos selecionados

IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)	IC <sub>50</sub> (μM)
HL-60: 1,0	MDA-MB-231: 8,29±2,08	K562: 1,93 ± 0,88	K562: >40	K562: 1,85 ± 0,87
HCT-8: 3,0	MCF-7: 5,93±3,58	Lucena-1: 2,18 ± 1,47	Lucena-1: 34,73 ± 7,35	Lucena-1: 4,14 ± 1,35
MDA-MB435: 0,5	K562: 2,91±0,40	FEPS: 2,89 ± 0,92	FEPS: 25,28 ± 8,16	FEPS: 1,68 ± 0,62
K562: 2,90 ± 0,65	Lucena-1: 4,54±0,28	MDA-MB-231: 33,37 ± 3,98	MDA-MB-231: >40	MDA-MB-231: 12,17 ± 1,18
Lucena-1: 2,49 ± 0,14	FESP: 2,58±0,44	MCF-7: >40	MCF-7: >40	MCF-7: >40
FEPS: 2,12 ± 0,73				
MDA-MB-231: 31,71 ± 3,68				
MCF-7: 17,96 ± 5,76				

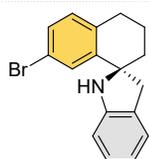
IC<sub>50</sub>: Concentração necessária para inibir 50% de crescimento celular

Esquema 1. Síntese de aza-carbapterocarpanos e análogos.

Dando continuidade ao estudo da relação entre a estrutura e a atividade de compostos ativos para a linhagem de mama e leucemia, novos arcabouços baseados em aza-espirodecanos foram planejados, uma vez que estão presentes em diversos alcaloides naturais bioativos e em fármacos.<sup>9</sup> A síntese enantiosseletiva das espiroisolidinas **17** foi realizada em parceria com os professores Francisco Foubelo e Miguel Yus, da Universidade de Alicante, empregando *N-t*-butil-sulfinamidas quirais, reagentes versáteis e altamente utilizados em síntese assimétrica (Esquema 2).<sup>10-13</sup> A primeira etapa da rota sintética consistiu na síntese das *N-t*-butanossulfiniliminas **14** (*R*s ou *S*s) em rendimentos de 28 a 74% através de uma reação de condensação entre as tetralonas comerciais **13** e as *N-t*-butanossulfiniliminas **12** em uma abordagem livre de solvente empregando Ti(OEt)<sub>4</sub> em micro-ondas.<sup>14</sup> Para as reações diastereosseletivas de adição-1,2 aos compostos do tipo **14**,<sup>13</sup> foi empregado o brometo de bromo-benzilmagnésio (**15**) previamente sintetizado a partir de 1-bromo-2-(bromometil)benzene em dietil éter e Mg.<sup>15</sup> Os intermediários **16** foram obtidos em rendimentos moderados a bons (30-92%) com alta diastereosseletividade (> 90:10 *rd*) da etapa chave de adição. Após a remoção do auxiliar quiral em meio ácido, a última etapa foi baseada na reação intramolecular de Buchwald–Hartwig catalisada por Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), obtendo-se os compostos **17** enantiomericamente puros com configurações *R* ou *S* em rendimentos de 22-72%. Estudos teóricos foram realizados com o objetivo de compreender o estereocontrole das reações de adição 1,2 entre as *N-t*-butanossulfiniliminas e o organomagnésio, e demonstraram que a adição diastereosseletiva ocorre pela face *Si* em iminas com configuração *R*s, corroborando com o observado em análise de raios-X.<sup>16</sup> Os compostos em formato de espiro do tipo **17** foram avaliados quanto à atividade antiproliferativa em linhagens de leucemia e as moléculas apresentaram sensibilidade colateral em FEPS RR ≤ 0,5.<sup>16,17</sup>

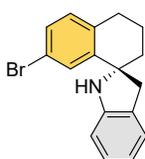


## Exemplos selecionados



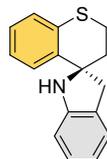
**17a**  
(*S*) = 30%

IC<sub>50</sub> (μM)  
K562: 124,15 ± 10,40  
FEPS: 34,68 ± 3,93  
RR: 0,28



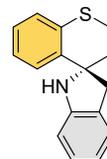
**17b**  
(*R*) = 32%

IC<sub>50</sub> (μM)  
K562: 59,72 ± 4,23  
FEPS: 31,85 ± 3,00  
RR: 0,3



**17c**  
(*R*) = 67%

IC<sub>50</sub> (μM)  
K562: 77,58 ± 5,76  
FEPS: 47,07 ± 7,08  
RR: 0,44



**17d**  
(*S*) = 72%

IC<sub>50</sub> (μM)  
K562: 75,52 ± 4,74  
FEPS: 33,81 ± 7,55  
RR: 0,60

RR = (IC<sub>50</sub> linhagem de célula resistente, FEPS) / (IC<sub>50</sub> linhagem de célula parental, K562)

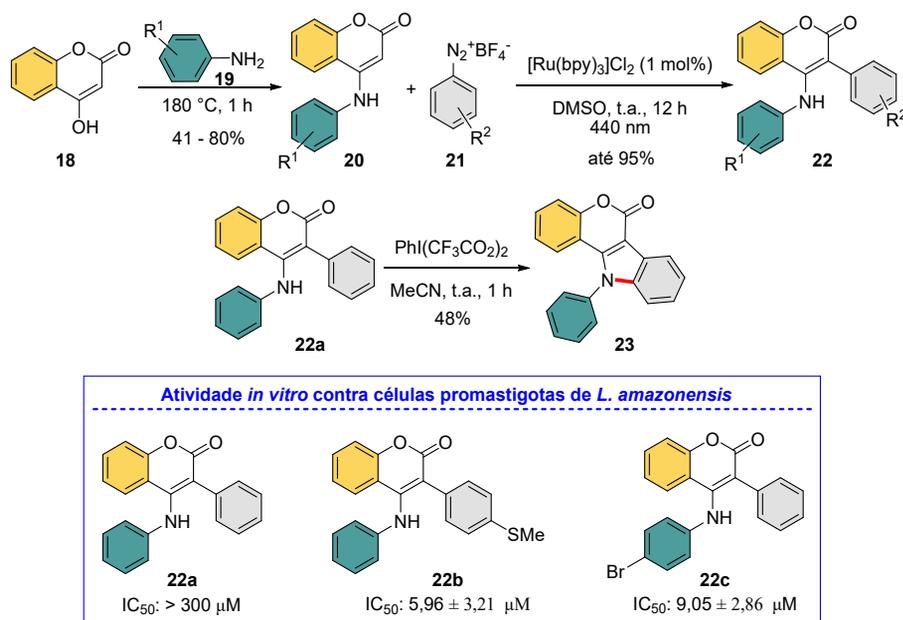
IC<sub>50</sub>: Concentração necessária para inibir 50% de crescimento celular

**Esquema 2.** Síntese enantiosseletiva de espiroisolidinas.

## CATÁLISE FOTORREDOX NA SÍNTESE DE NOVAS CUMARINAS E DO AZACUMESTANO

Os cumestanos são produtos naturais que apresentam um núcleo cumarina fundido a um benzofurano e que apresentam diversos exemplos de atividades farmacológicas, dentre elas destacam-se anticancer,<sup>18</sup> antifidica<sup>19</sup> e anti-HCV.<sup>20</sup> Seu análogo nitrogenado, o azacumestano ou indol[3,2-*c*]cumarina, recebeu pouco destaque na literatura, apresentando apenas um exemplo de ação inibitória da angiogênese tumoral.<sup>21</sup> Devido à falta de investigações sobre essa classe de análogos, nosso grupo decidiu investir na síntese dos chamados *N*-aril-azacumestanos.

A estratégia sintética utilizada<sup>22</sup> (Esquema 3) foi baseada inicialmente na conversão da 4-hidroxicumarina (**18**), um produto natural, em 4-*N*-aril-cumarinas **20** utilizando anilinas substituídas **19** em reações sem solvente e com até 80% de rendimento sem necessidade de purificação dos produtos. A etapa seguinte constitui-se da reação de arilação da posição C-3 da cumarina. Para tanto, foi realizada a arilação fotorredox utilizando-se sais de diazônio **21** e  $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$  como fotocatalisador, obtendo-se produtos do tipo **22** em até 95% de rendimento. Foi observado que grupos retiradores de elétrons nos sais de diazônio aumentam o rendimento da reação, enquanto grupos doadores de elétrons diminuem a performance. Essa tendência de reatividade foi invertida quando o padrão de substituição foi analisado no anel aromático ligado ao nitrogênio. Estudos mecanísticos mostraram que a reação em questão apresenta formação de espécies radiculares. Por fim, o composto **22a** foi submetido à reação de aminação oxidativa utilizando-se iodo hipervalente para se obter o *N*-aril-azacumestano (**23**) em 48% de rendimento.



**Esquema 3.** Síntese de 4-*N*-aril-cumarinas e do *N*-aril-azacumestano.

Estudos *in vitro* em células promastigotas de *Leishmania amazonensis* foram realizados em parceria com o Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia da Fiocruz para avaliação das cumarinas **22** e do azacumestano **23** como potenciais candidatos a fármacos antileishmaniais. As cumarinas **22b** e **22c** apresentaram IC<sub>50</sub> = 5,96±3,21 e 9,05±2,86 µM, respectivamente. Esse resultado foi comparável ao da miltefosina (8,56±0,70 µM), fármaco utilizado para tratamento oral de leishmaniose. O composto **23** não apresentou atividade *in vitro*.

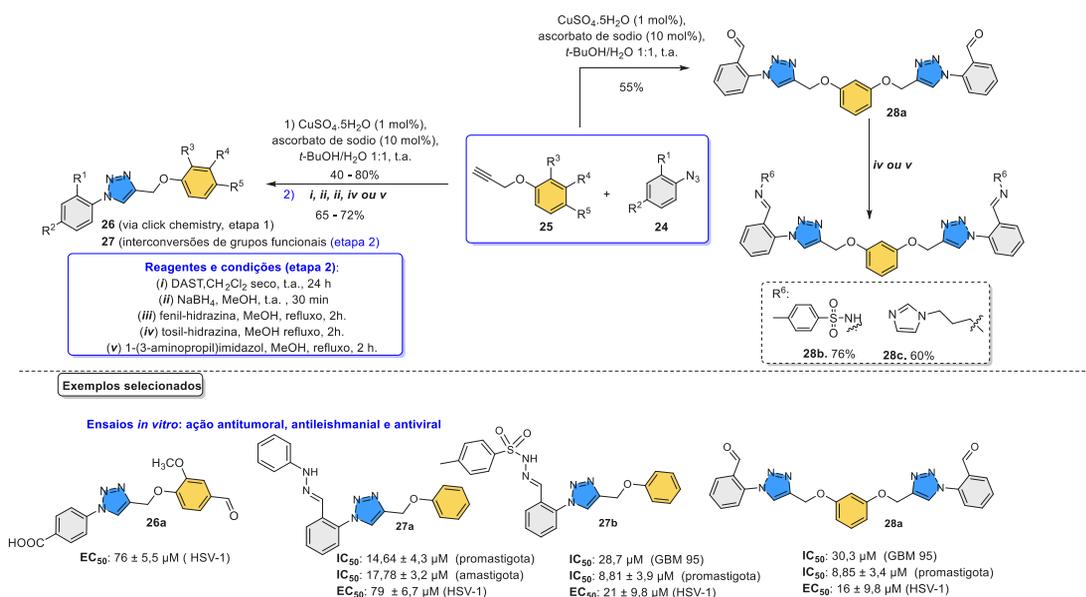
A partir dos resultados observados para a adição de radicais fenila sobre as cumarinas que apresentaram tendência semelhante a outras adições a alcenos, um estudo teórico via Teoria do Funcional da Densidade foi realizado para compreender sua origem.<sup>23</sup> Através dos cálculos foi possível concluir que a reatividade de radicais fenila diante da adição a enóis acetato é governada por efeitos polares que, por sua vez, são, principalmente, causados por efeito de campo dos substituintes.

## SÍNTESE E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS DE NOVOS 1,2,3-TRIAZÓIS

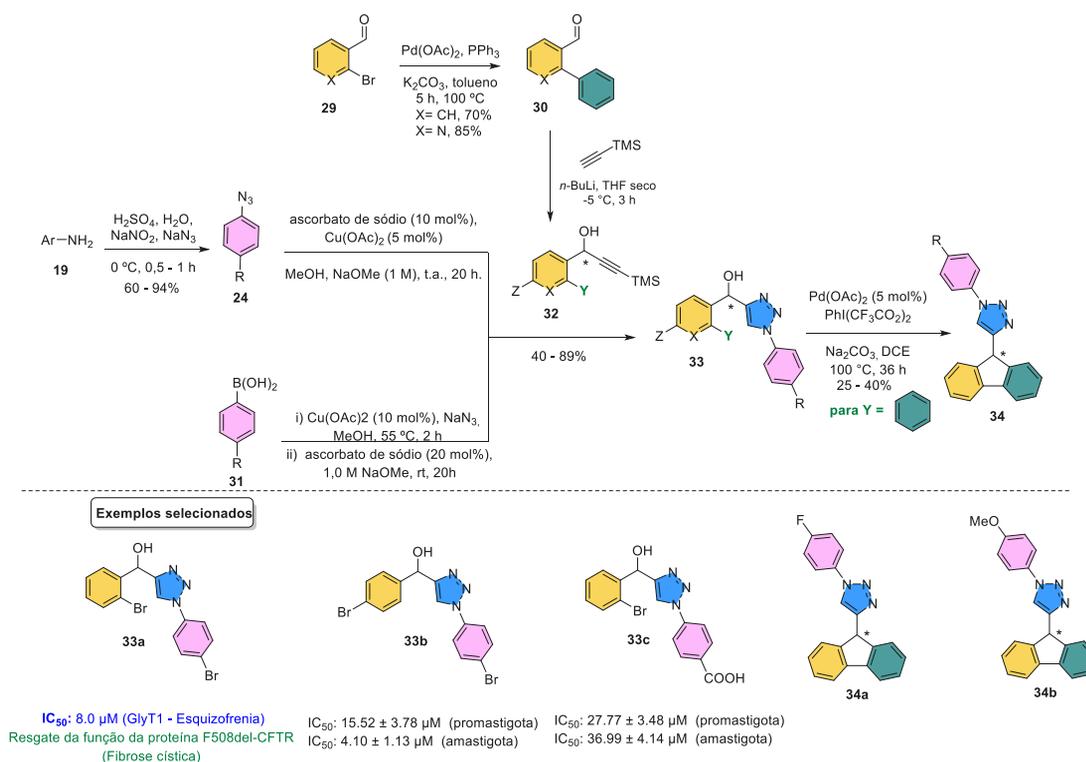
Dentre os diversos heterociclos estudados e elaborados pelo LabSint, os 1,2,3-triazóis têm despertado a atenção do nosso grupo devido à sua versatilidade farmacológica e praticidade sintética. Esses heterociclos nitrogenados estão presentes em diversas áreas industriais, como agroquímica, ciências de materiais e química medicinal.<sup>24,25</sup> O 1,2,3-triazol é um importante grupo farmacofórico, sendo promissor para a síntese de novos fármacos por possuir uma ampla atividade biológica que abrange ação anticâncer,<sup>26</sup> antimicrobiana,<sup>27</sup> anticonvulsivante,<sup>28</sup> antiviral<sup>29</sup> e antileishmanial,<sup>30</sup> dentre outras. Eles podem ser obtidos por diferentes vias sintéticas,<sup>24</sup> entretanto a reação de cicloadição alcino-azida catalisada por cobre (CuAAC, sigla em inglês), também conhecida como *click chemistry*, é uma ferramenta poderosa para a obtenção desses compostos devido à sua simplicidade, robustez e aplicabilidade.<sup>25,31,32</sup>

Recentemente, realizamos a síntese e caracterização de novos 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos visando explorar seu potencial farmacológico. Assim, os compostos **26** e **28a** foram obtidos em rendimentos de até 80% através da reação entre aril azidas **24** e propargil-fenóis **25** (Esquema 4).<sup>33</sup> Estes compostos foram planejados para correlacionar o efeito da troca de grupos funcionais de aldeídos por grupos clássicos privilegiados, como sulfonilhidrazonas, hidrazonas e cumarina, conhecidos pela atividade anticâncer e antileishmanial.<sup>34,35</sup> Dessa forma, o potencial antitumoral dos compostos obtidos foi avaliado em parceria com a Profa. Luciana Romão (Instituto de Ciências Biomédicas-UFRJ), contra diferentes linhagens celulares de glioblastoma humano (GBM), incluindo as linhagens celulares humanas altamente resistentes GBM 02 e GBM 95. Os compostos **27b** e **28a** mostraram-se os mais eficazes com  $IC_{50} = 28,7$  e  $30,3 \mu M$ , respectivamente, para a linhagem GBM 95.<sup>33</sup> Além do potencial antitumoral, a atividade antileishmanial *in vitro* destes compostos foi avaliada, em parceria com o Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia da Fiocruz, diante das formas promastigotas e amastigotas da *L. amazonensis*. Os resultados demonstraram alterações ultraestruturais induzidas pelo tratamento no parasita e o composto **27a** apresentou o melhor resultado com  $IC_{50} = 17,78 \pm 3,25 \mu M$  contra formas amastigotas intracelulares, baixa citotoxicidade, seletividade de até 30 vezes para o parasita sobre as células e diminuição notável em todos os parâmetros de infecção *in vitro*.<sup>30</sup> Em ambos os estudos também foi realizada análise *in silico* visando verificar as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos obtidos. Esses compostos também foram avaliados quanto à atividade antiviral para herpes simples (tipo 1) em parceria com o Laboratório de Modelagem molecular e Pesquisa em Ciências Farmacêutica (UFRJ). O melhor resultado ( $EC_{50}: 16 \pm 3,25 \mu M$ ) foi observado para o composto **28a**, uma vez que foi capaz de inibir a replicação da cepa de HSV-1 resistente ao aciclovir.

Ainda explorando a diversidade farmacológica desses triazóis, uma série de novos hidroxi-1,2,3-triazóis **33** foram projetados como inibidores do transportador de glicina (GlyT1), receptor relacionado com diversos distúrbios cognitivos (Esquema 5). Estes compostos foram obtidos como racematos com rendimentos entre 30 e 85% através da reação de *click chemistry* (CuAAC) entre álcoois propargílicos **32** e aril azidas **24**, previamente preparadas a partir de anilinas **19** ou ácidos borônicos **31**. Em seguida, os 9H-fluorenos-1,2,3-triazóis **34** foram obtidos através de reação de alquilação de Friedel-Crafts. A capacidade inibitória desses compostos diante do transportador de GlyT1 foi avaliada pelo Laboratório de Farmacologia Bioquímica e Molecular da UFRJ e o composto **33a** mostrou-se ativo com GlyT1  $IC_{50} = 8 \mu M$ .<sup>36</sup> O composto **33a** também mostrou-se capaz de resgatar a função da proteína F508del-CFTR envolvida com as mutações associadas à fibrose cística, em ensaios preliminares. Este trabalho relacionado à fibrose cística vem sendo realizado em parceria com a professora Margarida Amaral e Miqueias Lopes da Universidade de Lisboa, em Portugal.



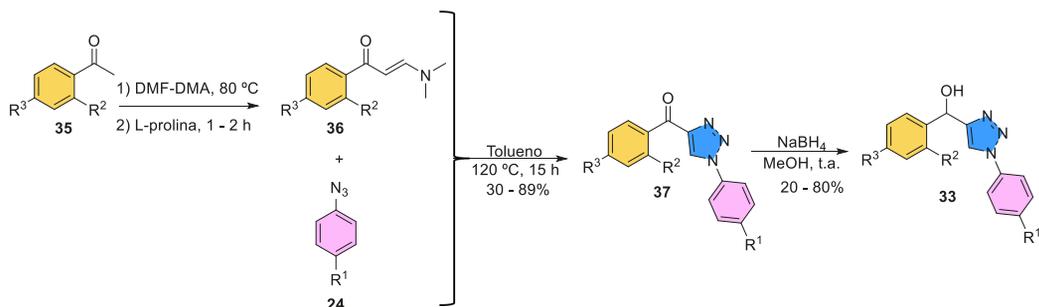
**Esquema 4.** Síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos com potencial atividade antitumoral, antileishmanial e antiviral.



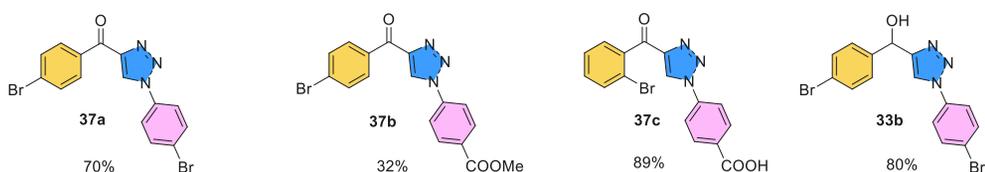
**Esquema 5.** Síntese de hidroxi-1,2,3-triazóis-1,4-dissubstituídos e 9H-fluoreno-1,2,3-triazóis.

Mais recentemente, foi estabelecida uma nova rota para a obtenção de hidroxi-1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos **33** através da redução da carbonila dos acil-1,2,3-triazóis **37**, previamente preparados a partir da cicloadição térmica entre enaminonas **36** e aril-azidas **24** (Esquema 6). A escolha desta metodologia se deu pela facilidade de preparação dos acil-triazóis, obtidos em uma reação *one pot*

envolvendo o preparo das enaminonas **36** por uma reação de organocatálise mediada pelo aminoácido L-prolina na presença de *N,N*-dimetilformamida-dimetilacetato (DMF-DMA)<sup>37</sup> seguida das etapas de cicloadição (rendimentos entre 30 e 89%) e redução da carbonila (rendimentos entre 20-80%) sem necessidade de purificação. A vantagem desta rota é a obtenção dos acil-triazóis em uma etapa sem necessidade de purificação e após a redução da carbonila, gerar duas classes de compostos com possíveis diferenças de interação com os receptores de membrana e/ou transportador CFTR.



#### Exemplos selecionados

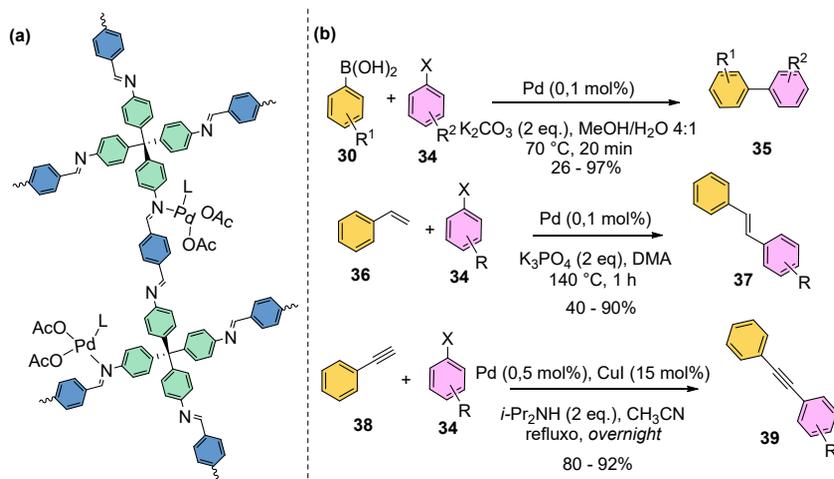


**Esquema 6.** Síntese de acil e hidróxi-1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos.

## SÍNTESE DE COVALENT ORGANIC FRAMEWORKS E APLICAÇÕES EM CATÁLISE HETEROGÊNEA

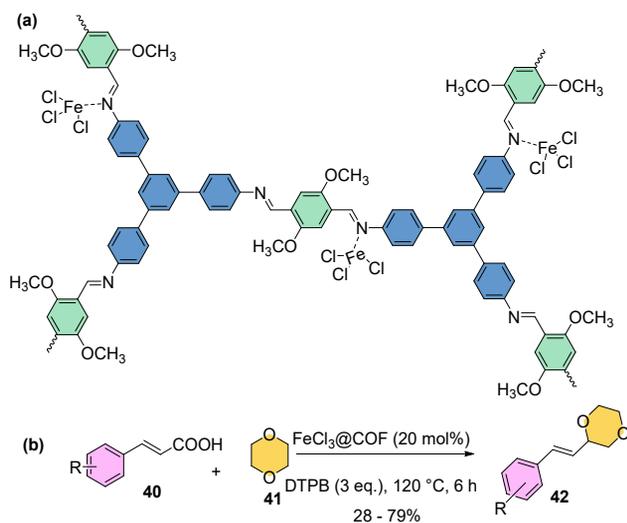
Materiais do tipo *Covalent Organic Frameworks* (COFs) ganharam destaque nos últimos anos por se tratarem de materiais porosos cristalinos puramente orgânicos formados por ligações C-N, C-C, C-O e C-B. Suas sínteses com base em reações em equilíbrio dinâmico permitem que defeitos na formação da rede cristalina sejam corrigidos e os materiais obtidos apresentem elevadas áreas específicas e estabilidade térmica e química.<sup>38,39</sup> A fim de se direcionar o material a aplicações específicas, como catálise heterogênea ou adsorção de gases, e, até mesmo, obter topologias diferentes (materiais bi- e tridimensionais), a escolha adequada de blocos de construção se faz necessária.<sup>40</sup> No LabSint, esses materiais são obtidos para o desenvolvimento de novas metodologias de reações de formação de ligação C-C. A presença de heteroátomos, como N e O, permite a coordenação de íons metálicos. Além disso, os poros em uma estrutura hierárquica permitem a organização dos materiais de partida de uma reação química dentro deles.<sup>41</sup> Essas duas características conferem a esses materiais a possibilidade de serem usados como arcabouços de novos catalisadores heterogêneos.

Em colaboração com o grupo do Prof. Pierre Esteves, da UFRJ, inicialmente coordenou-se Pd(OAc)<sub>2</sub> no COF-300, um material tridimensional com base em iminas.<sup>42,43</sup> Foi verificado que o material obtido, denominado Pd(OAc)<sub>2</sub>@COF-300 (Esquema 7a), apresentou 1,74% m/m de Pd e área específica de 270 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Foi possível desenvolver uma metodologia para reações de acoplamento cruzado de Suzuki, Heck e Sonogashira em rendimentos de até 97% (Esquema 7b). A principal vantagem desse material em relação às metodologias tradicionais foi o reduzido tempo de reação devido aos elevados números de *turnover* em apenas 20 minutos de reação para conversão total. A tolerância a diversos tipos de grupos funcionais e heterociclos também foi observada. O catalisador se mostrou robusto, sendo desativado após cinco ciclos. Além disso, o emprego desse material em reações de Suzuki-Miyaura em fluxo contínuo também se mostrou possível com alta seletividade na formação de bifenila com redução de conversão de 56 para 44% ao longo do processo.



**Esquema 7.** (a) Estrutura do  $\text{Pd}(\text{OAc})_2@COF300$ ; (b) Reações de acoplamento cruzado de Heck, Suzuki e Sonogashira usando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2@COF300$  como catalisador heterogêneo.

O uso de ferro também foi explorado no contexto da catálise heterogênea. O  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  foi suportado nas paredes do TPB-DMTP-COF, um material mesoporoso, lamelar, bidimensional e com base em iminas.<sup>44</sup> O chamado  $\text{FeCl}_3@TPB-DMTP-COF$  (Esquema 8a) apresentou  $235 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$  e 7,85% m/m de Fe em sua estrutura. O material foi aplicado em reações de acoplamento descarboxilativo, uma poderosa ferramenta sintética que se utiliza de reagentes mais baratos e estáveis, como ácidos carboxílicos, para a formação de ligações  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^2)$  (Esquema 8b). Além disso, a utilização de catálise por ferro permite que essa reação ocorra em ligações C-H pouco ativadas, tais como éteres cíclicos. Esses arca-bouços sintéticos são de extrema importância, já que vários produtos naturais biologicamente ativos possuem essa característica estrutural e sua síntese é dificultada em decorrência da baixa reatividade.<sup>45</sup> As reações entre ácidos cinâmicos **40** e 1,4-dioxana **41** foram avaliadas obtendo-se produtos do tipo **42** em rendimentos entre 28 e 79%. Foi observado que os melhores substratos foram os ácidos cinâmicos *para*-substituídos utilizando TBHP como oxidante e 20 mmol% de Fe. A reciclabilidade do material foi constatada, com redução de rendimento de 78 para 65% após três ciclos.



**Esquema 8.** (a) Estrutura do  $\text{FeCl}_3@TPB-DMTP-COF$ ; (b) Reações de acoplamento cruzado descarboxilativo usando  $\text{FeCl}_3@TPB-DMTP-COF$  como catalisador.

Atualmente, as pesquisas utilizando COFs no LabSint estão voltadas para síntese de materiais com propriedades que biomimetizem o poder catalítico das enzimas, de maneira que possam ser aplicados como catalisadores heterogêneos de diversas reações de interesse industrial e que também possam solucionar problemas ambientais, tais como a emissão de CO<sub>2</sub>.

## CONCLUSÕES

Pesquisas em química de produtos naturais acompanham o desenvolvimento da síntese orgânica brasileira desde seus primórdios. Através da inspiração nesses compostos, os trabalhos aqui apresentados mostram que é possível se combinar temas de vanguarda com pesquisa de ponta. Desta forma, a combinação entre o desenvolvimento de metodologias sintéticas de acoplamento C-C e C-N empregando catálise homogênea e heterogênea, associada à obtenção de produtos com alto potencial biológico, é o principal foco do LabSint, embora metodologias tradicionais de cicloadição entre outras reações de interconversões de grupos funcionais também sejam empregadas quando há necessidade de um direcionamento ao potencial biológico destes compostos. Como perspectivas, visamos também consolidar as linhas de pesquisa em catálise fotorredox e catálise heterogênea empregando COFs, além de focar na solução de problemas ambientais, como a captura e conversão de CO<sub>2</sub>.

## AGRADECIMENTOS

Às agências de fomento CAPES, FAPERJ e CNPq. Ao Departamento de Química da PUC-Rio e à Central Analítica Pe. Leopoldo Hainberger. A todos os alunos do LabSint envolvidos nos projetos e aos colaboradores da área de química orgânica e biológica.

## REFERÊNCIAS

1. Buarque, C. D.; Salustiano, E. J.; Fraga, K. C.; Alves, B. R. M.; Costa, P. R. R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 190.
2. Cortopassi, W. a; Penna-Coutinho, J.; Aguiar, A. C. C.; Pimentel, A. S.; Buarque, C. D.; Costa, P. R. R.; Alves, B. R. M.; França, T. C. C.; Krettli, A. U.; *PLoS One* **2014**, *9*, e91191.
3. Buarque, C. D.; Militão, G. C. G.; Lima, D. J. B.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Cunha-Junior, E. F.; Torres-Santos, E. C.; Netto, C. D.; Costa, P. R. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 6885.
4. Mendes, J. A.; Salustiano, E. J.; Pires, C. de S.; Oliveira, T.; Barcellos, J. C. F.; Cifuentes, J. M. C.; Costa, P. R. R.; Rennó, M. N.; Buarque, C. D.; *Bioorg. Chem.* **2018**, *80*, 585.
5. Buarque, C. D.; Domingos, J. L. O.; Netto, C. D.; Costa, P. R. R.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 772.
6. Barcellos, J.; Borges, B.; Mendes, J.; Ceron, M.; Buarque, C.; Dias, A.; Costa, P.; *Synthesis* **2015**, *47*, 3013.
7. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
8. Robinson, B.; *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373.
9. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *24*, 3673.
10. Foubelo, F.; Yus, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, No. 3, 485.
11. Bartolo, N. D.; Read, J. A.; Valentin, E. M.; Woerpel, K. A.; *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1513.
12. Wojaczyńska, E.; Wojaczyński, J.; *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 4578.
13. Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.
14. Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.
15. Sirvent, A.; Foubelo, F.; *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 345.
16. Mendes, J. A.; Merino, P.; Soler, T.; Salustiano, E. J.; Costa, P. R. R.; Yus, M.; Foubelo, F.; Buarque, C. D.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2219.
17. Ramalhete, C.; Mulhovo, S.; Lage, H.; Ferreira, M.-J.; *Planta Med.* **2018**, *84*, 1372.
18. Qwebani-Ogunleye, T.; Kolesnikova, N. I.; Steenkamp, P.; de Koning, C. B.; Brady, D.; Wellington, K. W.; *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1172.
19. Melo, P. A.; Do Nascimento, M. C.; Mors, W. B.; Suarez-Kurtz, G.; *Toxicol.* **1994**, *32*, 595.
20. Kaushik-Basu, N.; Bopda-Waffo, A.; Talele, T. T.; Basu, A.; Costa, P. R. R.; da Silva, A. J. M.; Sarafianos, S. G.; Noel, F.; *Nucleic Acids Res.* **2008**, *36*, 1482.
21. Dakshanamurthy, S.; Kim, M.; Brown, M. L.; Byers, S. W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4551.
22. Carneiro, L. S. A.; Almeida-Souza, F.; Lopes, Y. S. C.; Novas, R. C. V.; Santos, K. B. A.; Ligiero, C. B.

- P.; Calabrese, Katia da S.; Buarque, C. D. *Bioorg. Chem.* **2021**, *114*, 105141.
23. Carneiro, L.; Real, L.; Buarque, C.; Esteves, P.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *32*, 395.
24. Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R.; *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30.
25. Kolb, H. C.; Sharpless, B.; *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.
26. Yadav, P.; Lal, K.; Kumar, A.; Guru, S. K.; Jaglan, S.; Bhushan, S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 944.
27. Mady, M. F.; Awad, G. E. A.; Jørgensen, K. B.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 433.
28. Song, M.-X.; Deng, X.-Q.; *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2018**, *33*, 453.
29. Mohammed, I.; Kummetha, I. R.; Singh, G.; Sharova, N.; Lichinchi, G.; Dang, J.; Stevenson, M.; Rana, T. M.; *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7677.
30. Almeida-Souza, F.; Silva, V. D. da; Silva, G. X.; Taniwaki, N. N.; Hardoim, D. de J.; Buarque, C. D.; Abreu-Silva, A. L.; Calabrese, K. da S.; *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 6839.
31. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
32. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chemie Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
33. da Silva, V. D.; de Faria, B. M.; Colombo, E.; Ascari, L.; Freitas, G. P. A.; Flores, L. S.; Cordeiro, Y.; Romão, L.; Buarque, C. D.; *Bioorg. Chem.* **2019**, *83*, 87.
34. Queen, A.; Khan, P.; Idrees, D.; Azam, A.; Hassan, M. I.; *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *106*, 840.
35. Sangshetti, J. N.; Kalam Khan, F. A.; Kulkarni, A. A.; Arote, R.; Patil, R. H.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 32376.
36. da Silva, V.; Silva, R.; Gonçalves Neto, J.; López-Corcuera, B.; Guimarães, M.; Noël, F.; Buarque, C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 1258.
37. Kumar, D.; Kommi, D. N.; Chopra, P.; Ansari, I.; Chakraborti, A. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 6407.
38. Guo, J.; Jiang, D.; *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 869.
39. Yusran, Y.; Li, H.; Guan, X.; Fang, Q.; Qiu, S.; *EnergyChem* **2020**, *2*, 100035.
40. Lyle, S. J.; Waller, P. J.; Yaghi, O. M.; *Trends Chem.* **2019**, *1*, 172.
41. Mouarrawis, V.; Plessius, R.; van der Vlugt, J. I.; Reek, J. N. H.; *Front. Chem.* **2018**, *6*, 1.
42. Uribe-Romo, F. J.; Hunt, J. R.; Furukawa, H.; Klöck, C.; O’Keeffe, M.; Yaghi, O. M. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4570.
43. Gonçalves, R. S. B.; Deoliveira, A. B. V.; Sindra, H. C.; Archanjo, B. S.; Mendoza, M. E.; Carneiro, L. S. A.; Buarque, C. D.; Esteves, P. M.; *ChemCatChem* **2016**, *8*, 743.
44. Cifuentes, J. M. C.; Ferreira, B. X.; Esteves, P. M.; Buarque, C. D.; *Top. Catal.* **2018**, *61*, 689.
45. Zhao, J.; Zhou, W.; Han, J.; Li, G.; Pan, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6507.

## REAÇÕES DE HECK-MATSUDA ESTEREOSELETIVAS COMO ESTRATÉGIAS SIMPLES E EFICIENTES EM SÍNTESE ORGÂNICA

Caio C. Oliveira e Carlos Roque Duarte Correia<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** Heck-Matsuda; catálise; paládio

### INTRODUÇÃO

Sendo este um relato de cunho um tanto pessoal, ele estará focado nas percepções e nos desenvolvimentos realizados nos últimos anos, procurando colocar em contexto o que foi realizado com o meu grupo de pesquisas no Instituto de Química da Unicamp. A nossa perspectiva é que relatos dessa natureza possam servir de exemplo de como as pesquisas em nossa área evoluem, mesmo sendo de natureza específica.<sup>1,2</sup>

Desde cedo um pesquisador que atue em uma carreira acadêmica ou na indústria farmacêutica percebe a importância de métodos de síntese que sejam não somente de execução simples, descomplicada, mas igualmente eficazes e de grande aplicabilidade, gerando processos bem conhecidos na comunidade química. Existem excelentes exemplos desses métodos, como, por exemplo, as olefinações de Wittig, as reações aldólicas, a reação de Knoevenagel, e as reações multicomponentes de Ugi, Mannich, Passerini e Biginelli, só para citar alguns exemplos.<sup>3</sup> Nenhuma dessas reações são simplórias; pelo contrário, quando se observam os intrincados mecanismos dessas transformações. Muitos destes processos foram descobertos há tempos e se tornaram alvo de intensos estudos ao longo dos anos visando ao seu aperfeiçoamento e utilização, se constituindo hoje em métodos tradicionais em síntese orgânica.

Embora a realização de procedimentos sintéticos simples e diretos seja uma aspiração geral dos profissionais da área de síntese orgânica, alcançar tais metas não é uma tarefa simples, ou seja, alcançar simplicidade pode ser uma tarefa trabalhosa, longa e complexa. Citamos aqui uma frase bastante simbólica deste processo de criação, feita tempos atrás pelo escultor e pintor romeno Constantin Brancusi, cujo trabalho, muitas vezes controverso, sempre esteve conectado ao lema *simplicity is complexity resolved*.<sup>4</sup> Talvez o processo de criação seja esse mesmo. Através de uma jornada longa e complexa de ações temos chances de alcançar a essência das coisas, ou uma dada transformação, ou seja, a dita “simplicidade”. Foi essencialmente neste contexto, da busca de eficiência e de execução simples, que iniciamos um trabalho que permanece até os dias de hoje, relacionado a uma reação bem-conceituada e estudada, a reação de Heck.

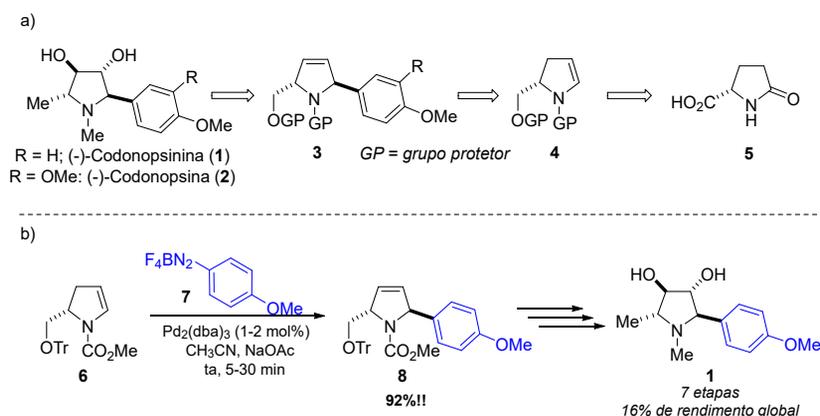
A reação de Heck é uma metodologia amplamente utilizada para a instalação de grupos vinílicos e arílicos em moléculas orgânicas.<sup>5</sup> De forma análoga a uma ferramenta, definida como um dispositivo capaz de auxiliar a realização de uma tarefa, as metodologias sintéticas têm o mesmo objetivo: fornecer protocolos simples para a transformação de moléculas orgânicas. Especificamente, a reação de arilação de olefinas, catalisada por paládio, utilizando sais de arenodiazônio é conhecida como a reação de Heck-Matsuda (HM) e tem sido utilizada em nosso grupo de pesquisa a quase duas décadas como uma ferramenta operacionalmente simples para a funcionalização de moléculas orgânicas. Mas o que justifica tanto empenho no entendimento de uma reação específica?

Moléculas contendo anéis aromáticos são amplamente encontradas na natureza, em fármacos e materiais funcionais. Esta prevalência em moléculas com funções relevantes já justificaria o interesse na reação de Heck-Matsuda. Além disso, a reação de Heck-Matsuda tem a vantagem inerente de permitir a inserção de anéis aromáticos de forma simples, isto é, tempos reacionais curtos, sem necessidade de atmosfera inerte ou solventes anidros. Todos estes aspectos, aliados ao fato de que esta transformação estava “em latência” na literatura, nos motivou a trazê-la à proeminência, com as

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP

metodologias capazes de promover um rápido aumento da complexidade estrutural e de maneira operacionalmente simples. Assim, nosso grupo tem explorado, desde então, a versatilidade da HM tanto como ferramenta em sínteses totais como no entendimento e criação de novos métodos catalíticos.

Nossa história com a reação de Heck-Matsuda iniciou no fim da década de 1990, durante a síntese dos alcaloides codonopsinina **1** e codonopsina **2** com atividade hipotensiva. A retrossíntese para estas moléculas foi planejada para ter como intermediário avançado a aril-pirrolidina **3**, que seria obtida através da reação de Heck com o enecarbamato endocíclico **4**, obtido a partir do ácido piroglutâmico **5** (**Esquema 1a**). O maior desafio enfrentado nesta rota foi a reação de Heck, uma vez que diversos métodos descritos na literatura, utilizando haletos e triflatos de arila, levaram ao produto desejado com rendimentos abaixo de 20%, com a desvantagem adicional de necessitar de um largo excesso no número de equivalentes do custoso enecarbamato **6**. Estes resultados desanimadores levaram a uma intensa busca por novas alternativas, incluindo a pouco conhecida reação de Heck utilizando sais de arenodiazônio, reportada por Matsuda na década de 1970.<sup>6</sup> Para nossa grata surpresa, ao utilizarmos 1,5 equivalente do sal de arenodiazônio **7**, na presença de 1 ou 2 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, em acetonitrila como solvente e NaOAc como base, foi possível obter o almejado aduto de Heck com rendimentos acima de 90% de rendimento em menos de 30 minutos. Com o aduto de Heck em mãos, foi então possível sintetizar a codonopsinina **1** em sete etapas e rendimento global de ≈16% (**Esquema 1b**).



**Esquema 1.** a) Retrossíntese e b) síntese total da codonopsinina (**1**).

## VISÃO GERAL DO DESENVOLVIMENTO DA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA

O sucesso alcançado nas sínteses da codonopsina e codonopsinina, utilizando a reação de Heck-Matsuda como etapa-chave do processo, nos motivou a planejar novas aplicações para esta reação de arilação que apresentava um potencial enorme, ainda a ser explorado. A linha do tempo representado pela **Figura 1** ilustra a evolução da reação de Heck-Matsuda realizada pelo nosso laboratório ao longo dos anos.

Após a síntese total da codonopsinina **1**, a maioria dos nossos trabalhos explorou o potencial das olefinas ricas em elétrons, como, por exemplo, nas síntese do C-azanucleosídeo de Schramm,<sup>7</sup> do iminociclitol DMDF,<sup>8</sup> do rolipram<sup>9</sup> e da (-)-isoaltolactona,<sup>10</sup> só para citar alguns exemplos. O desafio do uso das olefinas pobres em elétrons foi enfrentado e contornado em 2006 durante a síntese do antidepressivo paroxetina<sup>11</sup> e do alcaloide marinho polibromado policitrina A<sup>12,13</sup> e tem sido aplicado em diversas sínteses totais desde então. Outro desafio considerável, o de controlar a regioselectividade na arilação de olefinas substituídas apenas por grupos alquílicos (olefinas não-ativadas), foi alcançado inicialmente através do desenvolvimento de reações direcionadas pelo substrato. Nestes casos, a inserção do paládio é direcionada por grupos carbonílicos presentes nos substratos, que direcionam a inserção em um carbono específico durante a etapa de inserção migratória (ou carbopalação). Esta estratégia foi usada com sucesso em diversas sínteses, incluindo a metisticina,<sup>14</sup> naftifina,<sup>15</sup> *rac*-VPC01091,<sup>16</sup> entre outros (veja estruturas na **Figura 1**).

Até 2012, o maior desafio que pairava sobre a reação de Heck-Matsuda era o desenvolvimento de sua primeira versão enantiosseletiva (HME). Uma tarefa pouco óbvia, que exigiu bastantes esforços até a descoberta de que ligantes do tipo bisoxazolínicos eram capazes de induzir quiralidade nestas transformações.<sup>17</sup> Esta descoberta notável abriu as portas para novas sínteses totais estereosseletivas, como as do verapamil<sup>18</sup> e dos estereoisômeros do VPC01091.<sup>19,20</sup> Além disso, iniciou-se uma nova fase no entendimento e planejamento de ligantes quirais (p. ex., PyraBox e PyriBox), que permitiram a resolução de problemas persistentes em catálise assimétrica, como a utilização de olefinas acíclicas, a formação de centros quaternários, reações intramoleculares e o direcionamento da arilação através de interações não covalentes do substrato com as espécies catiônicas de paládio.<sup>2,18</sup>

Considerando a importância e interesse geral do tema, este capítulo focará em exemplos selecionados das reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas desenvolvidas no nosso grupo entre 2012 e 2020, focando nas descobertas e no aprimoramento de novos métodos e conceitos em catálise assimétrica.

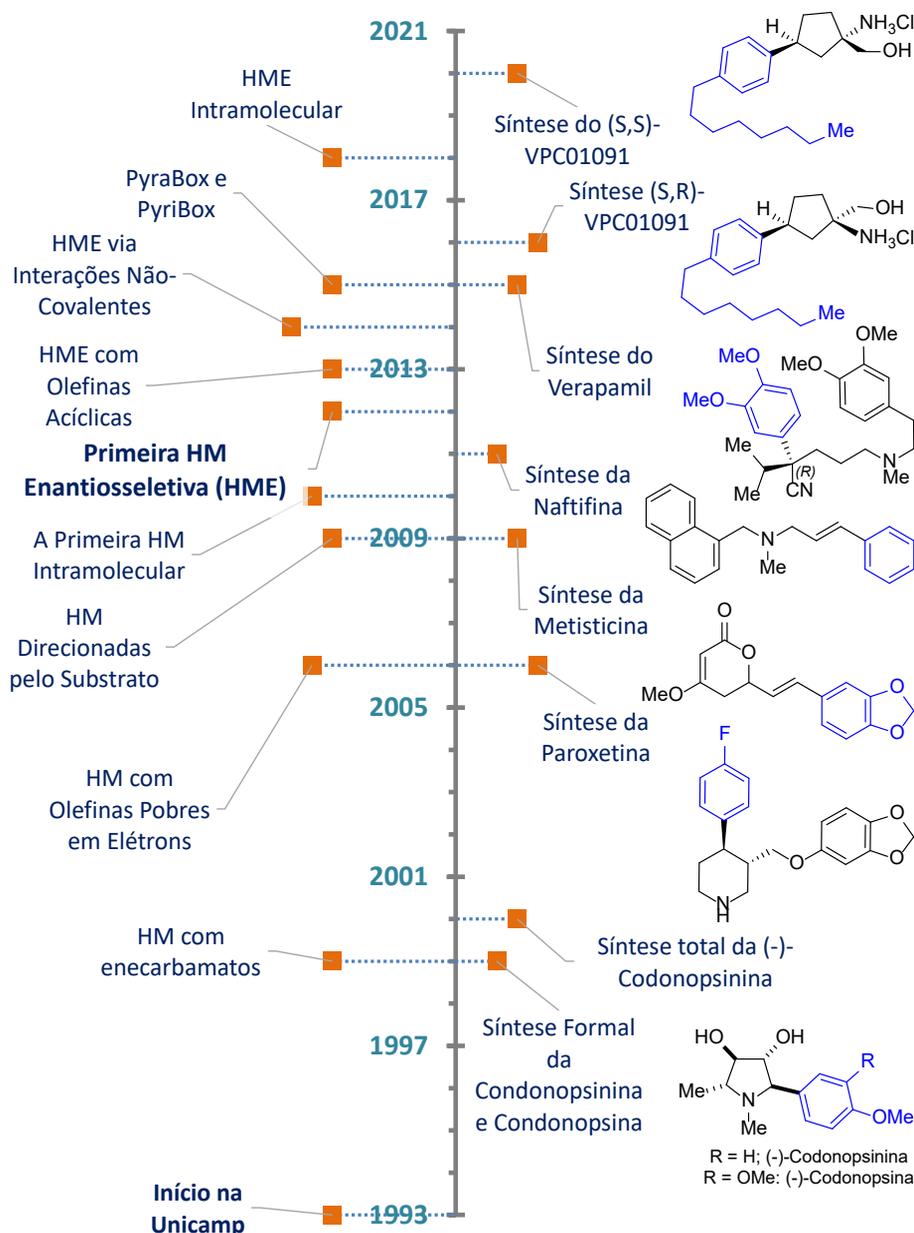
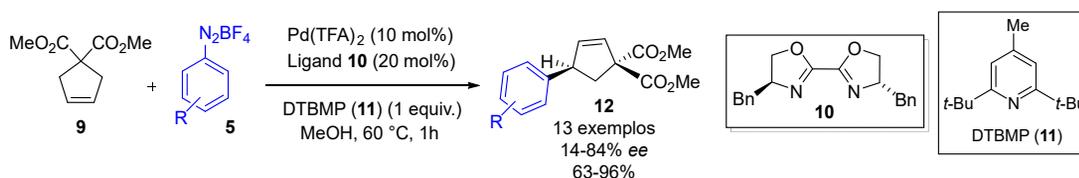


Figura 1. Linha do tempo e alguns destaques das nossas contribuições.

## A REAÇÃO DE HECK-MATSUDA ENANTIOSELETIVA

### REAÇÕES DE HECK-MATSUDA DIRECIONADAS VIA INTERAÇÕES NÃO COVALENTES

A alta reatividade dos sais de arenodiazônio, que permite a realização da reação de Heck-Matsuda em condições abertas ao ar e na ausência de ligantes que contêm fosfinas, foi responsável por popularizar esta transformação. Por outro lado, estas mesmas características impuseram um enorme desafio para a criação da sua versão enantiosseletiva, uma vez que a maioria dos ligantes quirais utilizados com sucesso em reações de Heck eram do tipo fosfina. Estes ligantes são conhecidos por promover a desdiazotização dos sais de arenodiazônio via um processo SET (*single electron transfer*), e concomitante oxidação da fosfina ao respectivo óxido.<sup>21</sup> Assim, esta reatividade inerente, e indesejada das fosfinas, forçou a busca por ligantes quirais alternativos para a reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva (HME). Esta tarefa não foi fácil e demandou bastantes esforços até a descoberta de que ligantes bisoxazolininas eram capazes de realizar esta tarefa.<sup>17</sup> Diversos ligantes do tipo *N,N* foram testados até a descoberta de que a bisoxazolinina **10**, na presença de Pd(TFA)<sub>2</sub>, e da base 2,6-di-*tert*-butil-4-metil-piridina (DTBMP) (**11**), permitiu a dessimetrização do ciclopenteno **9**, com rendimentos de até 96% e excessos enantioméricos de até 84%.<sup>17</sup>



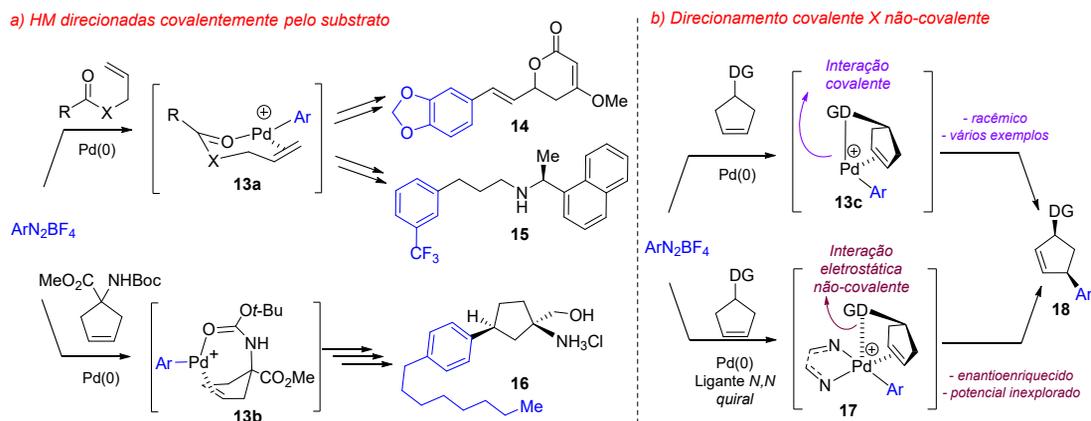
**Esquema 2.** Primeiro exemplo da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva.

Cabe destacar que estas reações enantiosseletivas foram realizadas a 60° C e com total consumo do material de partida em menos de uma hora de reação. Estas condições reacionais, relativamente brandas para uma reação de Heck, podem ser racionalizadas pela natureza do ligante *N,N* que, quando comparados às fosfinas, formam complexos com maior caráter de carga positiva no centro metálico, uma vez que o nitrogênio é uma base de Lewis mais dura que o fósforo.<sup>22</sup> Com estas descobertas, buscou-se explorar este potencial em reações de dessimetrização com substratos cíclicos contendo grupos diretores em apenas uma das faces do anel. A ideia era simples: utilizar o caráter catiônico do metal para interagir com um grupo diretor e selecionar uma das faces do anel. No entanto, os obstáculos também eram grandes: como garantir a interação com o grupo diretor, considerando que os sítios de coordenação do paládio estão ocupados? Que grupos diretores seriam estes? Qual seria a magnitude de tal interação no meio reacional?

Neste estágio, nosso grupo já sabia como realizar reações direcionadas pelo substrato para a formação de produtos racêmicos.<sup>14-16</sup> Na ausência de ligantes bidentados, existem sítios de coordenação livres no paládio que permitem a formação de uma interação covalente com o grupo diretor **13**. Exemplos de sucesso para a arilação de ésteres e aminas e alílicas foram demonstrados através da síntese de moléculas de interesse farmacológico, como a metisticina (**14**) e do cinacalcet (**15**), dentre outros.<sup>14,15</sup> Adicionalmente, esta abordagem também foi utilizada em substratos cíclicos, gerando, de forma racêmica, produtos contendo dois centros estereogênicos, que foram utilizados na síntese do aminoálcool VPC01091 (**16**), utilizado no tratamento da esclerose múltipla (**Esquema 3a**).<sup>16</sup>

Apesar da lógica para induzir a régio- e/ou estereosseletividade ser similar à observada nas reações direcionadas pelos substratos, na presença de ligantes bidentados a interação mais provável é do tipo eletrostática não covalente. O racional para esta proposta, que foi posteriormente comprovada via estudos computacionais, baseia-se no fato de que os quatro sítios de coordenação do intermediário de Pd(II) estão ocupados, devido à presença do ligante bidentado **17** (**Esquema 3b**). É importante mencionar que não existiam relatos anteriores desta interação não covalente em reações de Heck, mas o entendimento da natureza eletrônica do ligante indicava um cenário promissor. Assim, foram realizados testes para a arilação do 3-ciclopenten-1-ol (**19**) e, em um primeiro momento, utilizando metanol como solvente, foi possível obter o produto desejado **20** com até 99% de excesso enantiomérico e rendimentos que variaram entre 20 e 70%.<sup>23</sup> Os rendimentos mais baixos estavam associados à

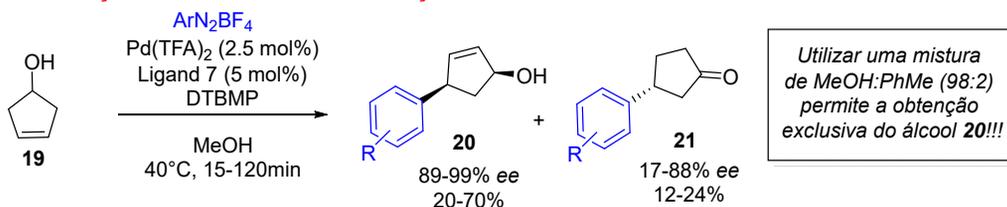
formação das cetonas **21**, oriundas da migração da ligação dupla após a arilação pela face contrária à hidroxila. Posteriormente, este problema foi contornado utilizando-se uma mistura 98:2 de tolueno:metanol como solvente, que forneceu o *cis*-aril-ciclopentenol como único produto (**Esquema 4a**).<sup>23</sup> Esta diminuição da polaridade do meio reacional potencializa consideravelmente a interação não covalente, pelo favorecimento da interação entre a hidroxila e o paládio catiônico (veja intermediário **17**, **Esquema 3b**) que, em alguns casos, é desfavorecida na presença de solventes polares próticos, como o metanol.<sup>24</sup>



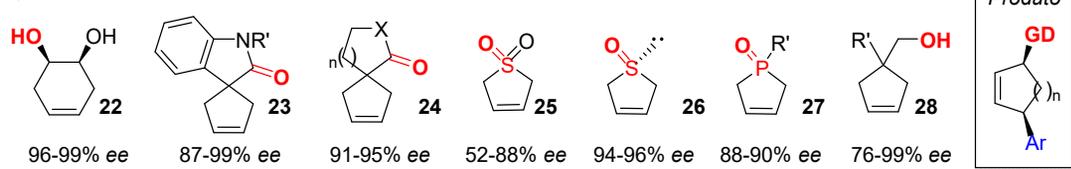
**Esquema 3.** Reações direcionadas pelo substrato.

Com estes primeiros resultados promissores e intensa colaboração com grupos de pesquisa especializados em Química Teórica, foi possível aprofundar o conhecimento acerca deste novo conceito em catálise assimétrica e expandi-lo para substratos estruturalmente diversificados (**Esquema 4b**).<sup>25-28</sup> Além de hidroxilas, foi demonstrado que carbonilas de amidas, ésteres e carboxilatos promovem o direcionamento para a formação dos produtos desejados em excelentes níveis de enantioindução.<sup>25,26</sup> De forma análoga, sulfonas, sulfóxidos e óxidos de fosfinas foram tolerados como grupos diretores, fornecendo produtos com centros estereogênicos nos heteroátomos, como nos últimos dois casos (**26** e **27**) (**Esquema 4b**).<sup>27</sup> Como mencionado anteriormente, a interação secundária é favorecida por ligantes *N,N* devido à dureza do nitrogênio potencializando a localização de carga no átomo de paládio e, conseqüentemente, a interação não covalente. Desta forma, diversos ligantes têm sido desenvolvidos no nosso grupo e empregados com sucesso nas reações de HME, sejam elas direcionadas, ou não, pelo substrato (**Esquema 4c**). O potencial desta reação como uma ferramenta operacionalmente simples para a síntese de moléculas de interesse farmacológico pode ser evidenciado através da síntese do inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE4) (**36**) e do (*S,S*)-VPC01091 (**39**) (**Esquema 4d-e**).<sup>20,28</sup> No primeiro caso, o carboxilato de amônio **34** foi arilado na presença do ligante PyraBox (**29**), seguido da hidrogenação de ligação dupla, levando à formação do produto desejado em apenas duas etapas (processo *one-pot*) em 68% de rendimento, diastereosseletividade de 10:1 e um excesso enantiomérico de 94% (**Esquema 4d**).<sup>28</sup> No caso do (*S,S*)-VPC0191 (**39**), esta é a terceira abordagem do grupo para a síntese desta molécula utilizada no tratamento da esclerose múltipla.<sup>16,18,19</sup> A arilação da hindantoína **37** forneceu o produto desejado **38** em rendimento quase quantitativo, com diastereosseletividade acima de 20:1 e excesso enantiomérico de 92% (**Esquema 4e**).<sup>20</sup> As etapas finais da síntese consistiram na remoção do grupo Boc (96%), hidrólise da hidantoína (76%), redução do carboxilato, seguida de tratamento com HCl (69% para as duas etapas), para fornecer o (*S,S*)-VPC0191 (**39**) (**Esquema 4e**).<sup>20</sup>

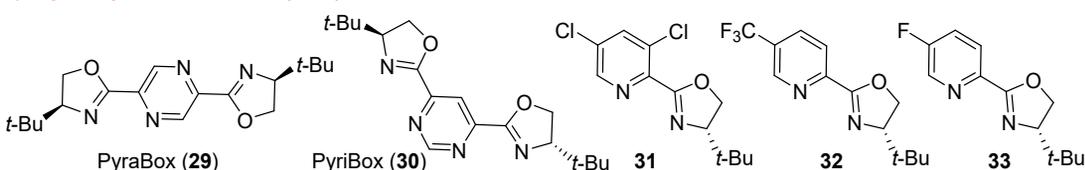
## a) Primeira reação de HME direcionada via interação não-covalente



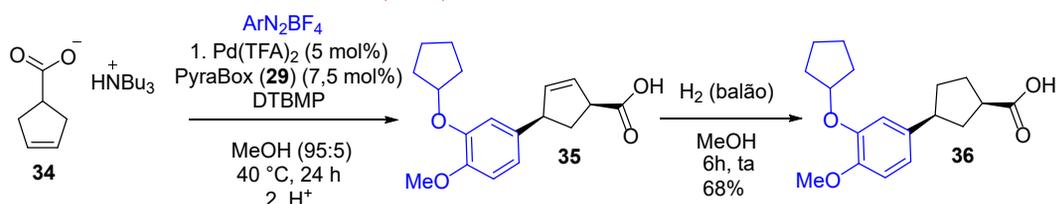
## b) Outros substratos funcionalizados utilizando direcionamento não-covalente



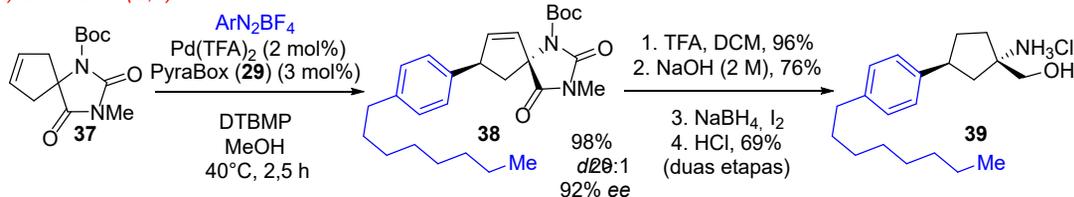
## c) Alguns ligantes de sucesso para promover direcionamento não-covalente



## d) Síntese do inibidor da fosfodiesterase 4 (PDE4)



## e) Síntese do (S,S)-VPC01091



Esquema 4. Reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas direcionadas via interações não covalentes.

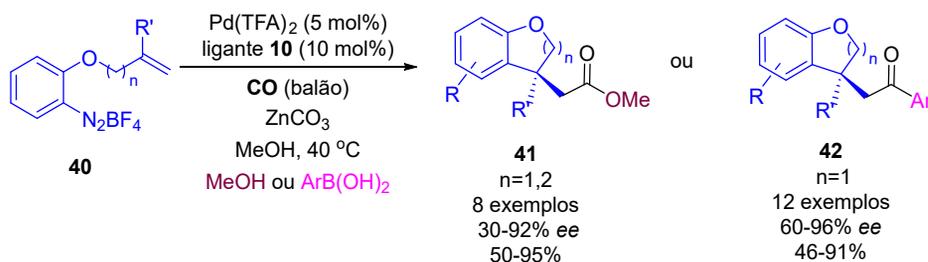
## REAÇÃO DE HECK-MATSUDA INTRAMOLECULAR

A reação de Heck tradicional, empregando haletos ou sulfonatos de arila como agentes arilantes, tem sido utilizada amplamente desde o início da década de 1990 para a construção enantiosseletiva de moléculas complexas através da sua versão intramolecular. A restrição conformacional inerente dos intermediários promove altos níveis de regioseleção durante a ciclização, e a maior compatibilidade dos estados de transição facilita a transferência da informação quiral do ligante para o produto.<sup>29</sup>

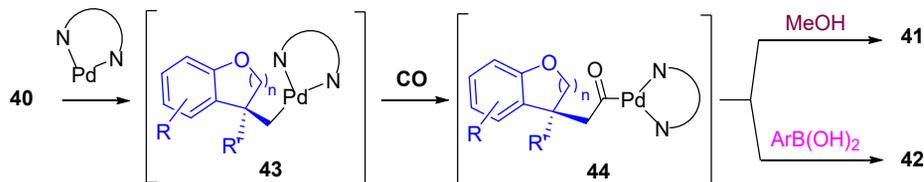
No caso da reação de Heck-Matsuda, a viabilidade teórica das versões enantiosseletivas sempre foi esperada para se assemelhar às observadas nas reações de Heck tradicionais. No entanto, um problema inerente desta transformação consistia no desenvolvimento de métodos robustos para a preparação dos sais de arenodiazônio funcionalizados com grupos funcionais potencialmente sensíveis ao meio ácido utilizado para a diazotização das anilinas. Este desafio ainda não está completamente contornado, mas nosso grupo demonstrou, em 2018, que é possível obtê-los em escala preparativa e utilizá-los com sucesso para a formação de heterociclos funcionalizados 41 e 42 (Esquema 5a).<sup>30</sup> A

proposta mecanística para esta transformação inicia pela inserção migratória à ligação dupla presente na estrutura do sal de diazônio, para gerar o intermediário 43 e definindo a estereoquímica absoluta do novo centro formado (Esquema 5b). Em seguida, o alquil-paládio 43 reage com CO para gerar o acil-paládio 44, que é capturado por metanol, para gerar os ésteres 41, ou por ácidos borônicos para produzir as arilcetonas 42. É importante mencionar que este trabalho constitui o primeiro exemplo de reação de Heck, na presença de CO, na qual a etapa de inserção migratória ocorre antes da inserção de CO, criando a possibilidade de se obter produtos com conectividade complementar às descritas na literatura.<sup>31</sup>

a) *Reação de Heck-Matsuda intramolecular*



b) *Proposta mecanística*



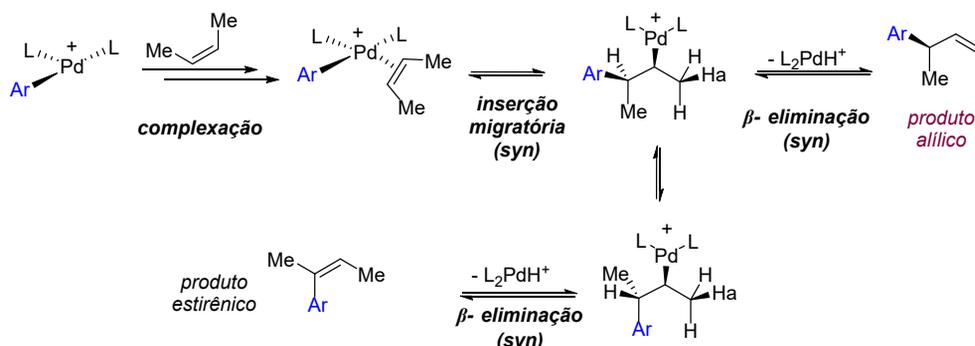
**Esquema 5.** Reação de Heck-Matsuda intramolecular enantiosseletiva.

## REAÇÕES DE HECK-MATSUDA COM OLEFINAS ACÍCLICAS

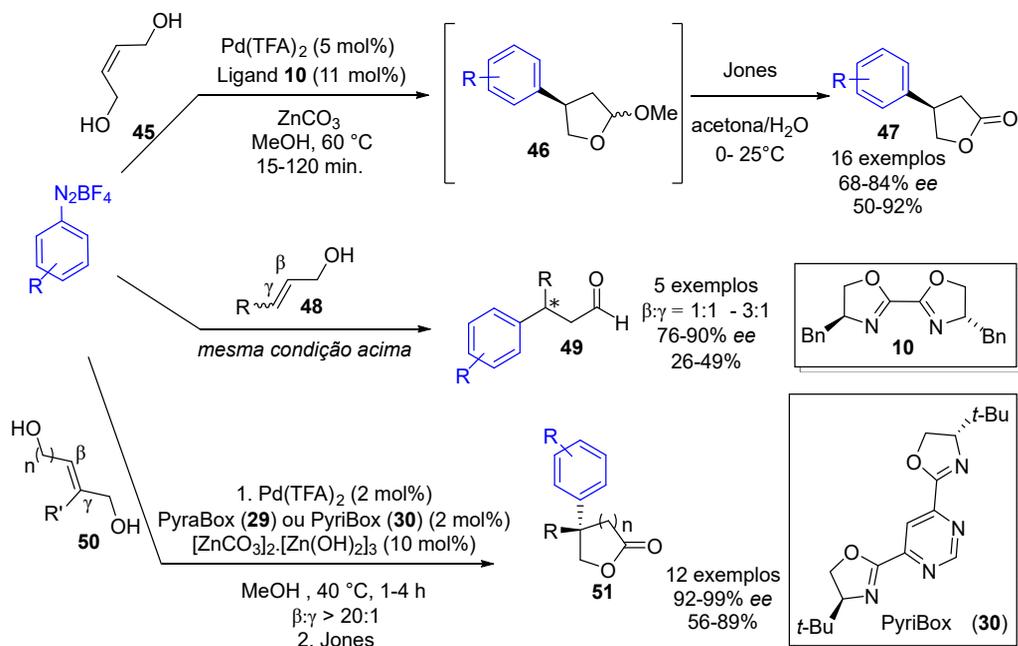
O uso de substratos acíclicos em reações de Heck sempre foi desafiador devido à dificuldade de controlar a regioseletividade durante a etapa de inserção migratória e no controle da  $\beta$ -eliminação, que pode gerar o produto alílico de interesse ou o estirênico, na qual o centro estereogênico recém-formado é destruído (**Esquema 6a**). Neste sentido, nosso grupo tem contribuído com alternativas capazes de contornar este desafio de forma prática e eficiente. Inicialmente, relatamos a arilação do *Z*-buten-1,4-diol (**45**), utilizando a bisoxazolina **10** como ligante, Pd(TFA)<sub>2</sub> e ZnCO<sub>3</sub> como base (**Esquema 6b**). Nestas condições, foi possível obter diversos *O*-metil-lactóis arilados **46**. Para facilitar a caracterização dos produtos, os lactóis diastereoméricos foram convertidos diretamente nas respectivas lactonas **47** através da oxidação de Jones com rendimentos entre 50 e 92% e excessos enantioméricos entre 68 e 84%. Neste mesmo trabalho, foram reportadas as primeiras tentativas de utilizar álcoois alílicos não simétricos **48**, que, apesar dos bons excessos enantioméricos (76-90%) para o produto arilado na posição- $\gamma$  **49**, foram obtidos com baixo nível de regioseletividade em relação ao produto arilado no carbono- $\beta$ .<sup>32</sup> Considerando que o aumento da regioseletividade poderia ser obtido a partir da utilização de ligantes *N,N* não simétricos, desenvolvemos, em colaboração com o grupo do Prof. Andreas Pfaltz (Universidade de Basel, Suíça), os ligantes PyraBox (**29**) e PyriBox (**30**), que permitiram a arilação de álcoois alílicos não simétricos **50** com regioseletividade acima de 20:1. O potencial desta transformação para a síntese de moléculas farmacologicamente relevantes foi demonstrado através da síntese total, em 6 etapas e 29% de rendimento global, do (*R*)-verapamil (**54**), um inibidor dos canais de cálcio utilizado no tratamento da hipertensão (**Esquema 6c**).<sup>18</sup>

Nossa mais recente contribuição para a expansão da reação de Heck-Matsuda com olefinas acíclicas foi a arilação régio- e estereosseletiva de vinil-éteres **55** (**Esquema 6d**). Novamente, o ligante PyraBox (**29**) permitiu que os produtos fossem obtidos com até 10:1 de regioseletividade a favor da inserção do grupo aril no carbono  $\gamma$ . Assim como nos casos anteriores, a migração da ligação dupla ao

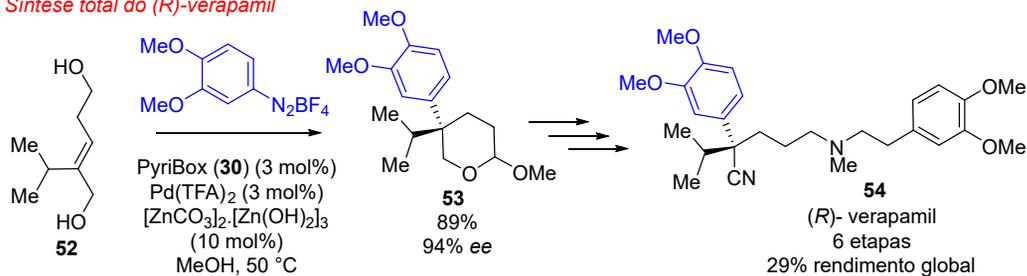
## a) Possíveis cenários para a arilação de olefinas acíclicas



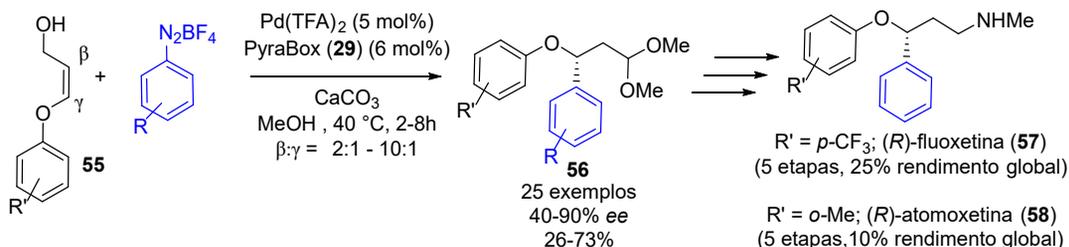
## b) Reação de Heck-Matsuda com álcoois alílicos e homoalílicos acíclicos



## c) Síntese total do (R)-verapamil



## d) Síntese total da (R)-fluoxetina e (R)-atomoxetina



Esquema 6. Reações de Heck-Matsuda com olefinas acíclicas.

longo da cadeia carbônica levou à formação do aldeído, que é transformado no respectivo dimetil-acetal **56** no meio reacional. Dois desses acetais foram transformados nos antidepressivos (*R*)-fluoxetina (**57**) e (*R*)-atomoxetina (**58**) com 25 e 10% de rendimentos globais, respectivamente (**Esquema 6d**).<sup>33</sup>

## CONCLUSÃO

A reação de Heck-Matsuda tem sido explorada há mais de 20 anos no nosso grupo e servido de inspiração para o desenvolvimento de novas metodologias e conceitos em catálise. Neste período, passamos de apenas “usuários” para protagonistas na história que recolocou esta transformação no arsenal de metodologias sintéticas confiáveis e operacionalmente simples.<sup>1,2</sup> Desde então, tanto esta reação quanto o grupo de pesquisa evoluíram conjuntamente, permitindo um incremento no grau de sofisticação dos projetos e na busca por solucionar desafios já conhecidos e os que ainda estão por vir. O desenvolvimento da primeira versão enantiosseletiva foi certamente um marco importante que abriu as portas para a descobertas de novos conceitos em catálise. No entanto, todos os esforços descritos aqui ainda são pequenos diante das possibilidades abertas e esperando para serem exploradas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Instituto de Química da UNICAMP, pela excelente infraestrutura de pesquisas, e às agências financiadoras (FAPESP, CNPq e CAPES, FAEPEX-UNICAMP), pelo apoio financeiro essencial para a realização dos projetos do grupo. Agradecemos também aos estudantes egressos e atuais do grupo de pesquisas, cujos esforços físicos e intelectuais possibilitaram a materialização das propostas de trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403.
2. Oliveira, C. C.; Correia, C. R. D.; *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *26*, 100360.
3. Kurti, L.; Czakó, B.; *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier, **2005**.
4. <https://bfrontmag.com/2017/02/16/brancusi-simplicity-is-complexity-resolved/>, acessado em janeiro de 2021.
5. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
6. Kikukawa, K.; Matsuda, T.; *Chem. Lett.* **1977**, *6*, 159.
7. Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L.; Correia, C. R. D.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305.
8. Garcia, A. L.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553.
9. Garcia, A. L.; Carpes, M. J. S.; de Oca, A. C. B. M.; Santos, M. A. G.; Correia, C.R.D.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050.
10. Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D.; *Synthesis* **2007**, 2279.
11. Pastre, J. C.; Correia, C. R. D.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657.
12. Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D.; *Synlett* **2006**, 3145.
13. Canto, K.; Ribeiro, R. S.; Biajoli, A. F. P.; Correia, C. R. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 8004.
14. Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 3642.
15. a) Prediger, P.; Barbosa, L. F.; Génisson, Y.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7737. b) Prediger, P.; Silva, A. R.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 3333.
16. Oliveira, C. C.; dos Santos, E. A. F.; Nunes, J. H. B.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8182.
17. Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Salles Jr., A. G.; dos Santos, E. A. F.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3325.
18. Oliveira, C. C.; Pfaltz, A.; Correia, C. R. D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14036.
19. Khan, I. U.; Kattela, S.; Hassan, A.; Correia, C. R. D.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9476.
20. Oliveira, V. C.; Oliveira, J. M.; Silva, V. H. M.; Khan, I. U.; Correia, C. R. D.; *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3395.
21. Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Ohno A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5601.
22. Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 28.
23. Angnes, R. A.; Oliveira, J. M.; Oliveira, C. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13117.
24. Silva, J. O.; Angnes, R. A.; Menezes da Silva, V. H.; Servilha, B. M.; Adeel, M.; Braga, A. A. C.; Apornick, A.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2010.
25. Angnes, R. A.; Thompson, L. M.; Mashuta, M. S.; Correia, C. R. D.; Hammond, G. B.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3760.
26. Kattela, S.; Heerdt, G.; Correia, C. R. D.; *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 260.
27. Azambuja, F.; Carmona, R. C.; Chorro, T. H. D.; Correia, C. R. D.; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11205.
28. Oliveira, J. M.; Angnes, R. A.; Khan, I. U.; Polo, E. C.; Heerdt, G.; Servilha, B. M.; Menezes da Silva, V. H.; Braga, A. A. C.; Correia, C. R. D.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11738.
29. Dounay, A. B.; Overman, L. E.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
30. Carmona, R. C.; Koster, O. D.; Correia, C. R. D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12067.
31. Dondas, H. A.; Belveren, S.; Poyraz, S.; Grigg, R.; Kilner, C.; Ferrándiz-Saperas, M.; Selva, E.; Sansano, J. M.; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6.
32. Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373.
33. Polo, E. C.; Wang, M. F.; Angnes, R. A.; Braga, A. A. C.; Correia, C. R. D.; *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 884.

## CONTRIBUIÇÕES DO LAQMOS-UNB PARA A ÁREA DE SÍNTESE ORGÂNICA

Carlos Kleber Z. Andrade<sup>a</sup>, Otilie Eichler Vercillo<sup>b</sup>,  
Rafael Oliveira Rocha<sup>a</sup> e Wender Alves da Silva<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** pentacloroeto de nióbio; reações multicomponentes; reações em micro-ondas e em fluxo contínuo

### INTRODUÇÃO

Criado em 1999, o Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS) da Universidade de Brasília tem contribuído de forma significativa tanto com a formação de alunos em nível de graduação e pós-graduação como em publicações de trabalhos relacionados à área de Síntese Orgânica nos mais variados e conceituados periódicos. Os trabalhos de maior destaque do grupo envolvem o uso de pentacloroeto de nióbio, como ácido de Lewis, em várias reações orgânicas, a síntese de um grande acervo de moléculas com potenciais aplicações farmacológicas, o uso de importantes ferramentas sintéticas como reações multicomponentes aplicadas à síntese de novos peptídeos macrocíclicos, além da implementação de novas tecnologias como reações orgânicas em micro-ondas e reações em fluxo contínuo. Diversas colaborações com grupos de pesquisa nacionais e internacionais nos proporcionaram um importante intercâmbio de informações e a formação mais especializada de diversos alunos. Neste capítulo, serão brevemente descritas algumas dessas contribuições, destacando os avanços e as novidades alcançadas em cada trabalho.

### USO DE PENTACLORETO DE NIÓBIO (NbCl<sub>5</sub>), COMO ÁCIDO DE LEWIS, EM DIVERSAS REAÇÕES ORGÂNICAS

O uso de compostos de nióbio em Síntese Orgânica tem despertado o interesse de inúmeros grupos de pesquisa no mundo.<sup>1-4</sup> Diversas metodologias com esses compostos vêm sendo desenvolvidas e reportadas na literatura para uma grande variedade de reações. Dentre suas principais aplicações, podemos destacar seu uso como ácido de Lewis para ativação de substratos e estudos estereosseletivos. No LaQMOS, o pentacloroeto de nióbio (NbCl<sub>5</sub>) foi amplamente empregado de forma pioneira no Brasil em diversas reações orgânicas. As primeiras metodologias desenvolvidas utilizando-se o NbCl<sub>5</sub>, como ácido de Lewis, foram nas reações de alilação de aldeídos e iminas (Esquema 1).<sup>5-7</sup> Em ambos os casos, a utilização de dois equivalentes de alil-tributilestanana, a uma temperatura de -15 °C, forneceram os melhores rendimentos que variaram de 45 a 100%, no caso de aldeídos, e de 35 a 85%, no caso de iminas. As metodologias se mostraram eficientes para diversos aldeídos aromáticos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como diferentes iminas aromáticas. A versão estereosseletiva dessas reações foi descrita usando-se a 3-metil-alilestanana e a 3-fenil-metilestanana. As melhores proporções *syn:anti* dos produtos de alilação de aldeídos e iminas foram obtidas quando as reações foram realizadas a uma temperatura mais baixa (-78 °C). Rendimentos maiores foram observados nas reações de adição a aldeídos (86-90%). Nas reações de adição a iminas, os rendimentos variaram de 60 a 62%.

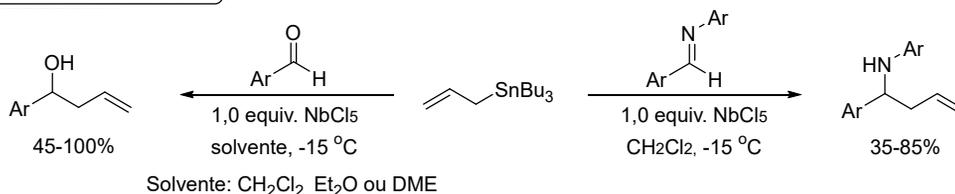
Outro estudo desenvolvido utilizando-se o NbCl<sub>5</sub>, como ácido de Lewis, foi na reação de adição nucleofílica a íons *N*-acilimínio cíclicos.<sup>8</sup> Inicialmente, o estudo tinha por objetivo investigar o NbCl<sub>5</sub> na geração dos íons *N*-acilimínio derivados da *N*-metil-succinimida e da *N*-metil-glutarimida, formar

a Universidade de Brasília, Instituto de Química, Campus Asa Norte, Brasília

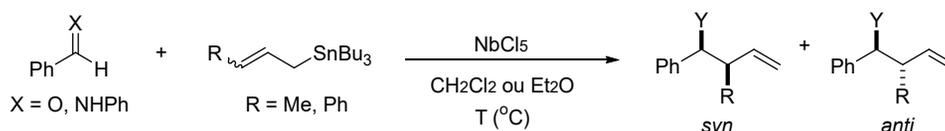
b Universidade de Brasília, Faculdade UnB Planaltina (FUP), Área Universitária 01, Vila Nossa Senhora de Fátima, Planaltina, Brasília

ligações C-C entre os íons gerados e alguns nucleófilos de carbono e estudar a reatividade de íons cíclicos de 5 e 6 membros. A metodologia foi estabelecida empregando quantidades subestequiométricas de  $NbCl_5$  na etapa de formação do íon *N*-acilimínio. Os produtos de adição foram obtidos em rendimentos que variaram entre 30 e 84% para os diferentes nucleófilos utilizados. Observou-se que os íons *N*-acilimínio cíclicos de 5 membros são mais reativos que os íons *N*-acilimínio cíclicos de 6 membros. O estudo diastereosseletivo foi investigado a partir do substrato derivado do (*S*)-ácido málico (Esquema 2). Diferentes nucleófilos de carbono foram empregados, variando-se a proporção dos nucleófilos, a temperatura e os tempos reacionais. A temperatura estabelecida para a formação do intermediário íon *N*-acilimínio foi de 0 °C, por 30 minutos, e logo em seguida os nucleófilos foram adicionados e as reações mantidas sob agitação, deixando a temperatura subir à temperatura ambiente, até o total consumo do reagente de partida. Em todos os casos, o isômero *trans* foi obtido majoritariamente e a melhor seletividade foi obtida usando-se o *N*-sulfonil indol como nucleófilo.

## Alilação de aldeídos e Iminas

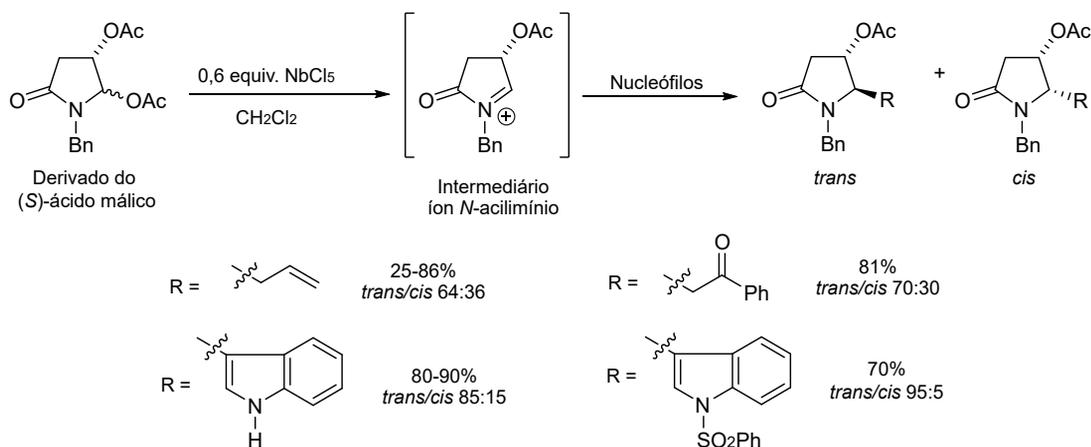


## Alilação estereosseletiva de aldeídos e Iminas



	Temp (°C)	<i>syn:anti</i>	Rend (%)
Y = OH, R = Me	-15	2,6:1	90
Y = OH, R = Ph	-78	49,0:1	86
Y = NHPh, R = Me	-15	9,0:1	60
Y = NHPh, R = Ph	-78	46,0:1	62

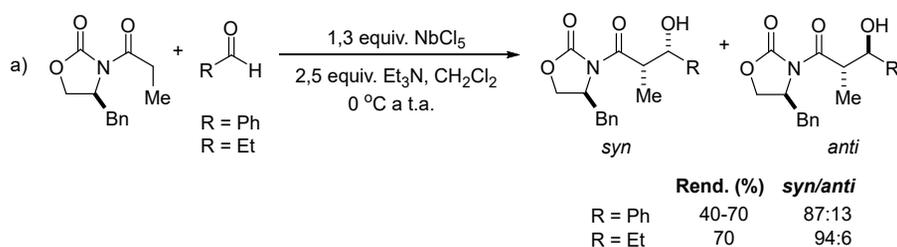
**Esquema 1.** Uso de pentacloro de nióbio ( $NbCl_5$ ), como ácido de Lewis, em reações de alilação de aldeídos e iminas<sup>5-7</sup>.



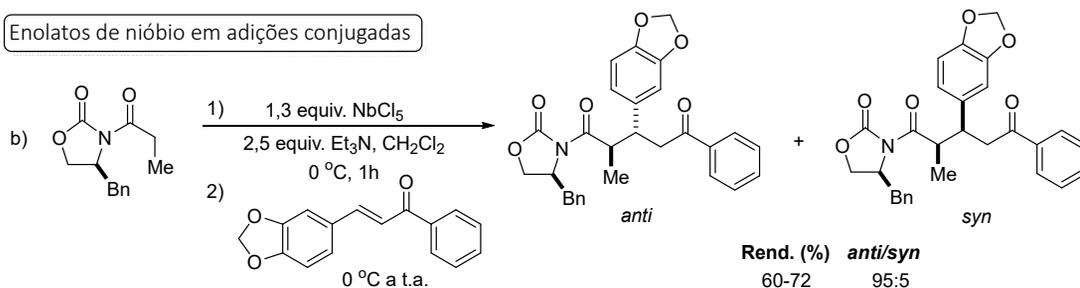
**Esquema 2.** Estudo estereosseletivo das adições nucleofílicas ao íon *N*-acilimínio, derivado do (*S*)-ácido málico, mediadas por  $NbCl_5$ <sup>8</sup>.

As reações de adição aldólica e de Mannich mediadas por  $\text{NbCl}_5$  também foram estudadas no LaQMOS. Uma vez definido o procedimento experimental para a formação de enolatos de nióbio derivados de imidas, ele foi empregado na enolização do auxiliar quirais de Evans, derivado da (*S*)-fenilalanina, em reações de adição aldólica<sup>9</sup> e de adição conjugada a chalconas.<sup>10</sup> Reações aldólicas com o benzaldeído e o propionaldeído apresentaram rendimentos que variaram de moderados a bons (40-70%) e boas proporções *syn:anti* (87:13 a 94:6 a favor do isômero *syn*, Esquema 3a).<sup>9</sup> Os enolatos de nióbio também foram utilizados na reação de adição conjugada a chalconas.<sup>10</sup> No estudo estereosseletivo com uma imida aquiral obteve-se o produto desejado em bons rendimentos que variaram de 70 a 80% com uma estereosseletividade de 70:30 a favor do isômero *anti*. Utilizando-se o auxiliar quirais de Evans, houve um aumento na proporção dos isômeros, chegando a até 95:5 a favor do isômero *anti* (Esquema 3b). A estereoquímica relativa do isômero majoritário foi determinada pelo método de Bijvoet em solução através de espectroscopia de RMN e a estereoquímica absoluta foi determinada por métodos quirópticos, em colaboração com os professores Christian Griesinger (Max Planck Institute, Göttingen, Alemanha) e Luiz Carlos Dias (Universidade Estadual de Campinas). Esses estudos mostraram que o isômero majoritário obtido era diferente do previsto com a utilização de outros enolatos metálicos, o que foi explicado através de estados de transição cíclicos de 8 membros, nos quais o nióbio se complexa ao mesmo tempo às carbonilas da oxazolidinona e da chalcona. Interessante notar que essas reações não forneceram os produtos esperados quando  $\text{TiCl}_4$  foi usado como ácido de Lewis, o que demonstra a natureza peculiar de enolatos de nióbio nessas reações.

#### Enolatos de nióbio em reações aldólicas



#### Enolatos de nióbio em adições conjugadas

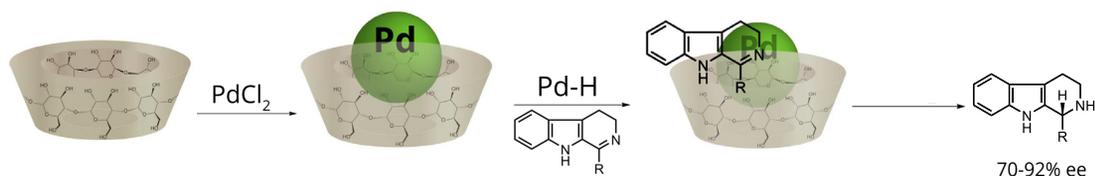


**Esquema 3.** Estudos estereosseletivos de adição aldólica e adição conjugada usando-se enolatos de nióbio<sup>9,10</sup>.

## SÍNTESES ENANTIOSSELETIVAS

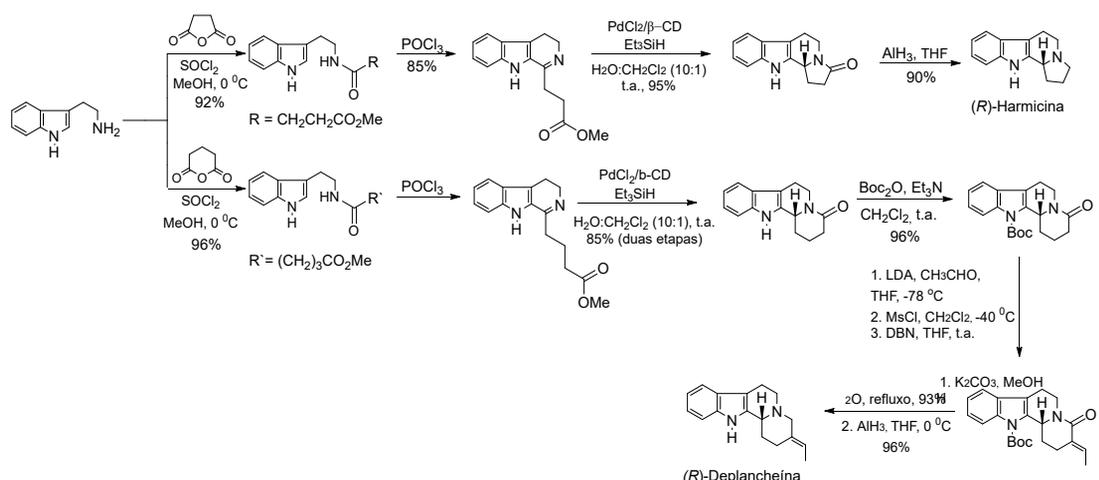
As sínteses de compostos com atividades biológicas são de grande importância para a sociedade e a Química Orgânica contribui de forma assertiva, seja do ponto de vista estratégico, a partir de novas metodologias, desenhos racionais, similaridade e simplificação estruturais, seja do ponto de vista econômico, ao buscar novas vias de síntese de estruturas complexas que em geral apresentam várias etapas, o que torna os processos de obtenção e purificação dispendiosos em custo e tempo. Com o objetivo de sintetizar moléculas estruturalmente mais simples de forma convergente, com ação similar ou até mesmo superior às anteriores e a partir de novas metodologias, nosso grupo de pesquisa iniciou uma linha com contribuições importantes nesse ramo da Química Orgânica, na qual se destacam a síntese e os estudos biológicos de compostos com os núcleos  $\beta$ -carbolínico e naftoquinônico.

Estudos de redução assimétrica de iminas, comparando-se o método convencional que utiliza o catalisador de Noyori com novas metodologias baseadas em catalisadores supramoleculares de paládio com  $\beta$ -ciclodextrina ( $\beta$ -CD, *host-guest*) (Esquema 4), forneceram algumas aminas que foram utilizadas na síntese convergente de alguns alcaloides  $\beta$ -carbolínicos: (+)-Harmicina, (+)-Deplancheína e (-)-Quinolactacina B.



**Esquema 4.** Representação geral do sistema supramolecular ( $\beta$ -CD e Pd) utilizado nas reduções das iminas<sup>11</sup>.

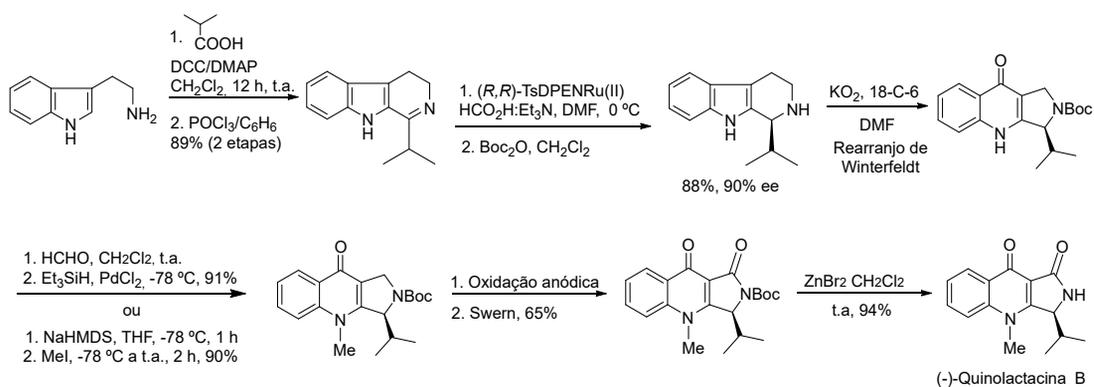
Poucas sínteses da (+)- ou (-)-Harmicina, bem como do esqueleto indoloquinolizidínico, são relatadas na literatura, tornando os núcleos um alvo para novas rotas e metodologias. Os alcaloides *R*-(+)-Harmicina e *R*-(+)-Deplancheína foram obtidos com rendimentos e excessos enantioméricos (ee's) satisfatórios (67% de rendimento global, com 89% ee, e 44% após 10 etapas, com 90% ee, respectivamente) (Esquema 5).<sup>11</sup> Esse trabalho foi realizado em colaboração com os grupos de pesquisa dos professores Leonardo Santos (Universidade de Talca, Chile) e Ronaldo Pilli (Universidade Estadual de Campinas).



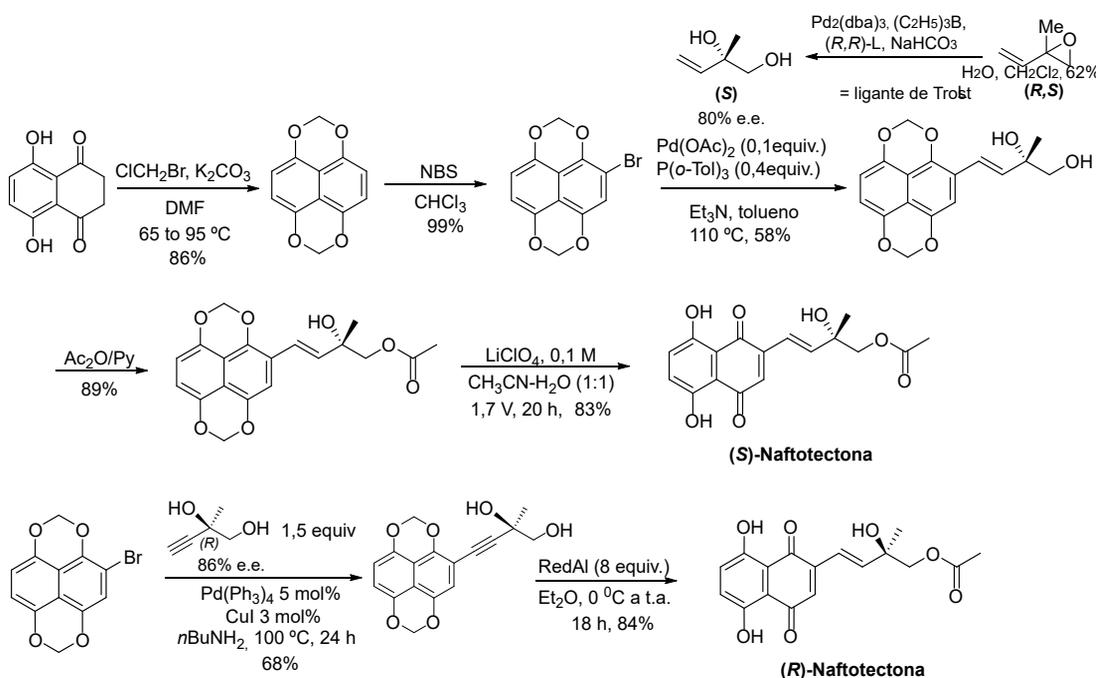
**Esquema 5.** Síntese total da *R*-(+)-Harmicina e *R*-(+)-Deplancheína<sup>11</sup>.

A síntese total enantiosseletiva da (-)-Quinolactacina B foi possível utilizando-se a hidrogenação assimétrica de Noyori de uma imina cíclica derivada da triptamina (Esquema 6).<sup>12</sup> O produto de redução da imina foi obtido em 88% de rendimento, com um excesso enantiomérico de 90%. A síntese foi completada em cinco etapas subsequentes, destacando-se as reações de rearranjo de Winterfeldt e oxidação anódica.

O produto natural Naftotectona foi isolado de extratos foliares de *Tectona grandis* e é responsável pelos efeitos alelopáticos desta espécie de planta. Em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Francisco Macías, da Universidade de Cádiz (Espanha), duas rotas enantiosseletivas foram desenvolvidas para a síntese desta molécula (Esquema 7).<sup>13</sup> Essas rotas usaram como precursor comum a leuconaftazarina e a cadeia lateral foi instalada através de acoplamentos de Pd (Heck e Sonogashira). O anel naftotectônico foi instaurado na etapa final por uma reação de oxidação anódica cujas condições foram cuidadosamente estudadas. Esse trabalho proporcionou a descoberta de que o isômero *R* corresponde ao isômero natural, tendo sido obtido em seis etapas, com rendimento total de 38% e excesso enantiomérico de 86%. O isômero *S* foi obtido em cinco etapas, com rendimento total de 36% e excesso enantiomérico de 80%.

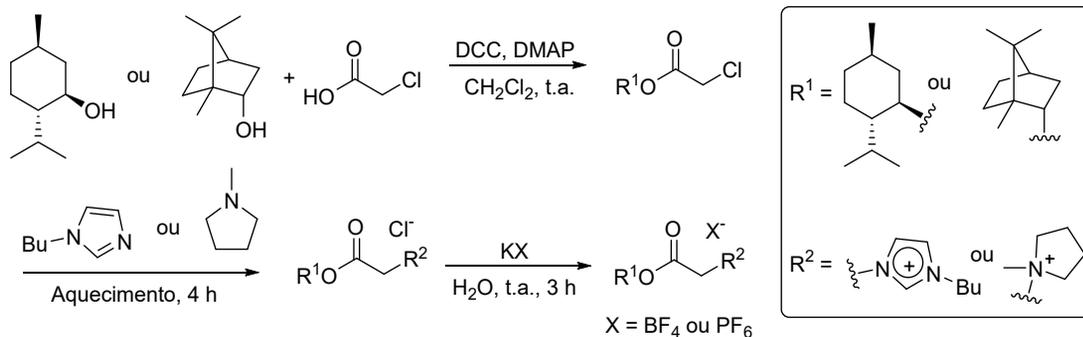


**Esquema 6.** Síntese da (S)-(-)-Quinolactacina B<sup>12</sup>.



**Esquema 7.** Síntese da (S)-Naftotectona<sup>13</sup>.

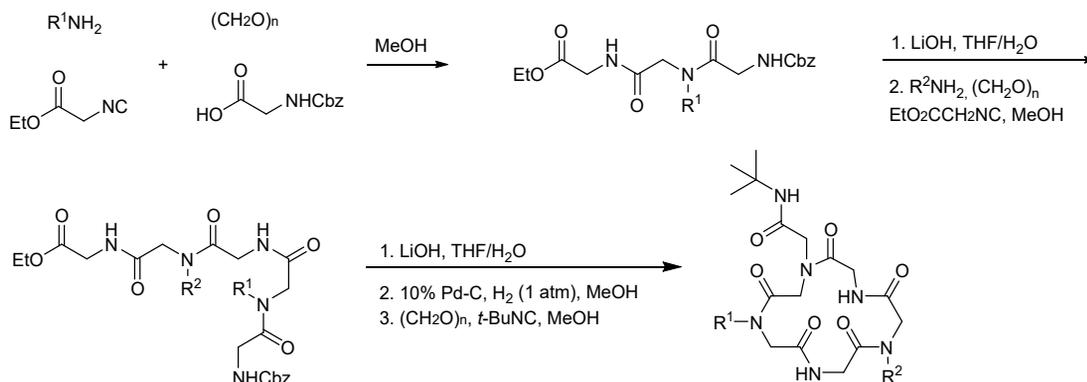
Os líquidos iônicos (LIs) são compostos orgânicos com natureza iônica cuja característica polar possibilita a dissolução tanto de compostos orgânicos como de compostos inorgânicos. São geralmente líquidos à temperatura ambiente ou sólidos com baixo ponto de fusão (abaixo de  $100^\circ\text{C}$ ) e têm sido usados como meio reacional para diversas reações orgânicas em substituição a solventes orgânicos tradicionais devido às propriedades, tais como baixíssima pressão de vapor e reciclabilidade.<sup>14</sup> LIs quirais podem fornecer um ambiente quiral para a realização de processos enantiosseletivos, tornando atraente sua síntese. Uma estratégia eficiente de obtenção de LIs quirais foi desenvolvida no LaQMOS e envolveu uma sequência sintética de apenas três etapas, usando-se como matérias-primas o (-)-mentol e o (-)-borneol (Esquema 8).<sup>15</sup> Doze diferentes LIs quirais foram obtidos em excelentes rendimentos e suas propriedades como aditivos poliméricos foram posteriormente estudadas.<sup>16</sup>



**Esquema 8.** Rota geral de síntese de LIs quirais a partir de (-)-mentol e (-)-borneol<sup>15</sup>.

## REAÇÕES MULTICOMPONENTES APLICADAS À SÍNTESE DE NOVOS PEPTOIDES MACROCÍCLICOS

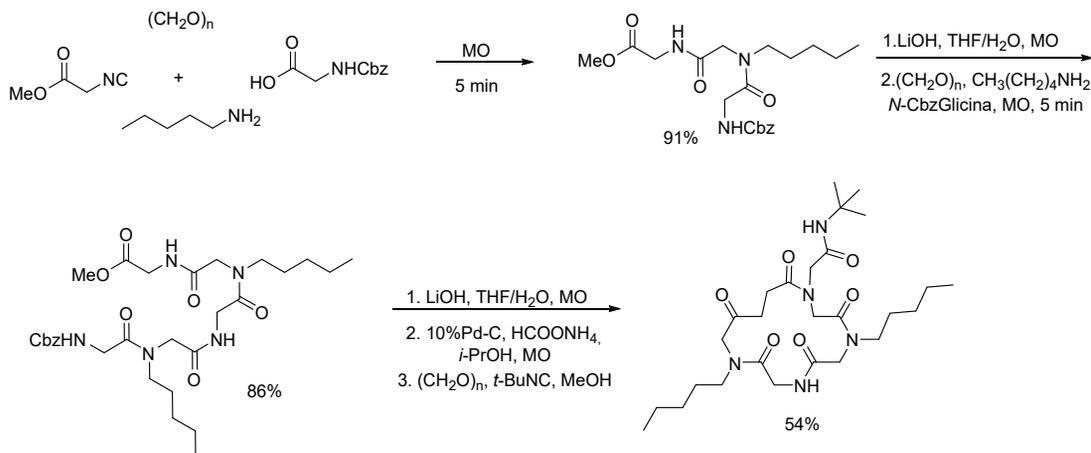
Peptídeos são oligômeros de glicinas *N*-substituídas que mimetizam as propriedades e a estrutura natural dos peptídeos. Diferem dos peptídeos por suas cadeias laterais estarem conectadas ao átomo de nitrogênio ao invés de ao átomo de carbono  $\alpha$ , o que lhes dá a característica de não possuírem centros estereogênicos. A reação de Ugi é uma das mais versáteis ferramentas para a construção do esqueleto de peptídeos. Essa reação gera uma diamida em um único passo, a partir de quatro componentes: uma amina, um ácido carboxílico, um aldeído ou cetona, denominados oxo-componentes, e um isocianeto.<sup>17</sup> Com o objetivo de estudar o uso da reação de Ugi na construção de ciclopeptídeos, foi desenvolvida a síntese de peptídeos cíclicos análogos a peptídeos RGD (ácido arginilglicilaspártico, Arg-Gli-Asp), que, juntamente com as integrinas, seus receptores, constituem o principal sistema de adesão celular e estão envolvidos em vários processos patológicos.<sup>18</sup> Esse trabalho foi feito em colaboração com o Prof. Ludger Wessjohann, do Institute of Plant Biochemistry (IPB) de Halle, Alemanha. Para a síntese desses compostos, foi proposta uma rota geral com o emprego de duas reações de Ugi consecutivas para a montagem do precursor acíclico e mais uma terceira reação de Ugi para a ciclização do peptídeo (Esquema 9).<sup>19</sup>



**Esquema 9.** Rota geral para a síntese dos peptídeos RGD<sup>19</sup>.

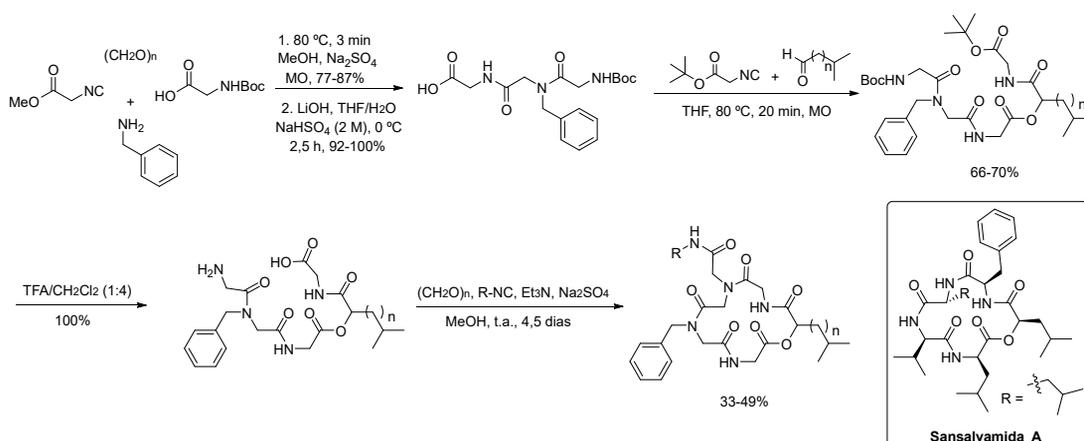
Nosso grupo de pesquisa foi o pioneiro na região Centro-Oeste no uso de metodologias sintéticas que utilizam reatores de micro-ondas, uma importante fonte de aquecimento em muitos procedimentos laboratoriais, em que a uniformidade e o tipo de aquecimento auxiliam na formação de produtos com altos rendimentos em um tempo reacional mais baixo, quando comparado com reações aquecidas de maneira convencional (banho de areia ou óleo).<sup>20</sup> A Síntese Orgânica assistida por micro-ondas tem demonstrado alta eficiência em reações multicomponentes com significativa diminuição dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos. Combinar essas duas poderosas ferramentas é

particularmente atrativo, pois permite uma produção rápida de moléculas complexas e uma diversidade estrutural de fácil acesso a moléculas bioativas.<sup>21</sup> Por isso, foi testado com sucesso o uso de micro-ondas para acelerar as reações multicomponentes consecutivas (Esquema 10).<sup>22</sup> As reações passaram a ser feitas sem solvente e os tempos foram melhorados, diminuindo de 24 horas para 5 minutos. Nos últimos anos, tem havido uma demanda crescente por processos sintéticos eficientes e ambientalmente amigáveis, e com isso o desenvolvimento de metodologias reacionais livres de solventes ou usando solventes alternativos torna-se uma demanda importante.<sup>14</sup>



**Esquema 10.** Síntese de peptídeos macrocíclicos por reações de Ugi consecutivas assistidas por micro-ondas<sup>22</sup>.

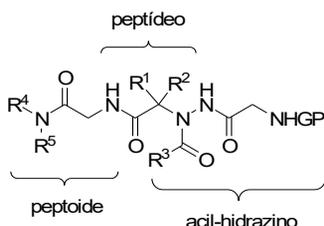
Posteriormente, a metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa foi adaptada combinando-se reações de Ugi e de Passerini para a realização da síntese de seis pentadepsipeptídeos cíclicos análogos à estrutura da Sansalvamida A<sup>23</sup> (Esquema 11).<sup>24</sup> Depsipeptídeos são peptídeos contendo grupo éster ao invés de grupo amida, e a reação de Passerini é uma reação *one-pot* que envolve três componentes: um isocianeto, um aldeído ou cetona e um ácido carboxílico, obtendo-se como produto uma  $\alpha$ -acilóxi-carboxamida. A combinação das reações de Ugi e Passerini resultam em um depsipeptídeo e foram usadas para gerar o precursor acíclico que posteriormente foi ciclizado com outra reação de Ugi. Novamente a metodologia mostrou-se eficiente e com bons rendimentos para a síntese dos macrocíclicos.



**Esquema 11.** Síntese de pentadepsipeptídeos cíclicos usando-se reações multicomponentes consecutivas<sup>24</sup>.

Ainda seguindo a linha de reações multicomponentes consecutivas, foi descrita uma estratégia versátil na síntese de uma nova classe de peptidomiméticos, os acil-hidrazino-peptômeros (Figura 1).<sup>25</sup> Os hidrazinopeptídeos são análogos de peptídeos que possuem uma ligação CONH substituída por um fragmento hidrazida (CONHNH). Esses compostos representam uma classe de peptidomiméticos

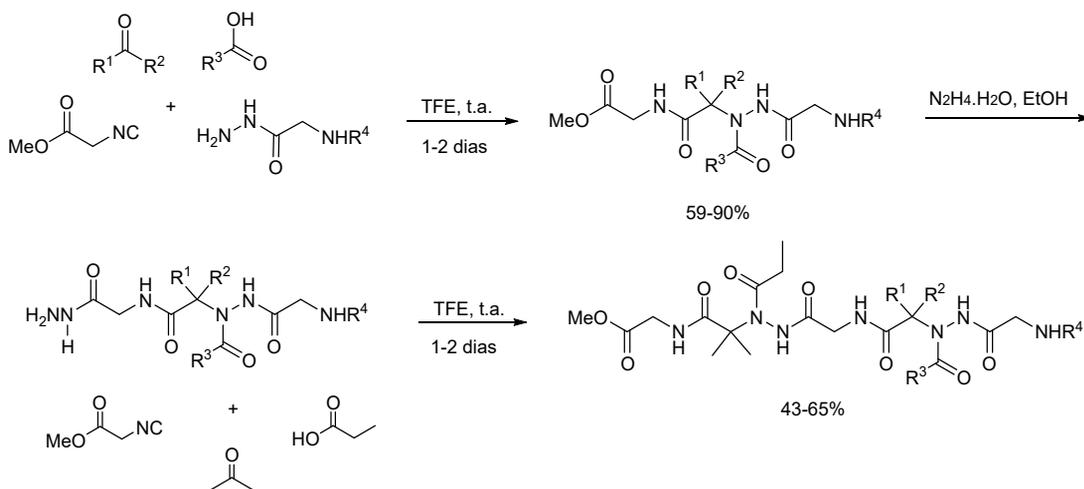
com atividades biológicas e conformacionais promissoras. Peptômeros são compostos que possuem uma estrutura híbrida peptídeo-peptoide. Assim, os acil-hidrazino-peptômeros sintetizados possuem um fragmento peptoide e um peptídeo juntamente com um grupo acila ligado ao primeiro nitrogênio do fragmento hidrazida (uma porção acil-hidrazino).



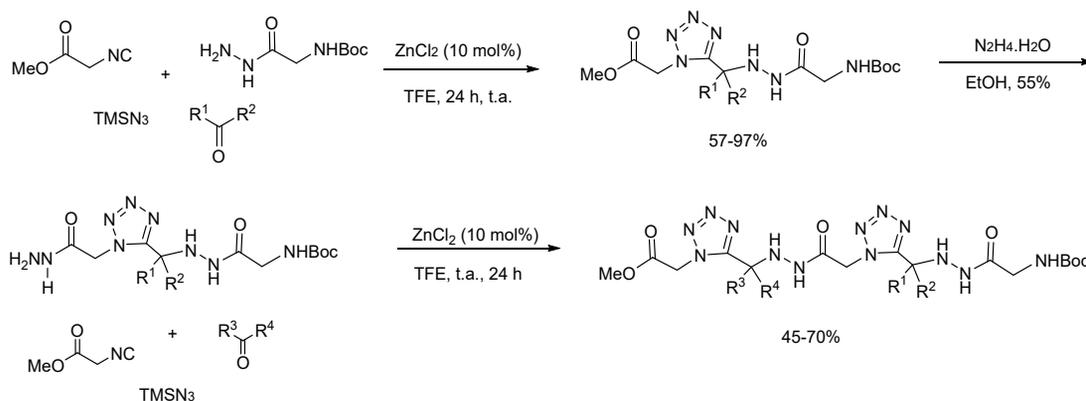
**Figura 1.** Estrutura geral de acil-hidrazino-peptômeros<sup>25</sup>.

Na estratégia de síntese foi utilizada uma reação de quatro componentes hidrazino-Ugi seguida de uma hidrazinólise (reação do éster com hidrazina) e outra reação hidrazino-Ugi ou Ugi clássica para a construção de acil-hidrazino-peptômeros acíclicos (Esquema 12).<sup>25</sup> A reação de quatro componentes hidrazino-Ugi tem uma hidrazina como componente amino, gerando um acil-hidrazino peptídeo. A porção peptoide foi adicionada com uma reação de Ugi ou hidrazino-Ugi subsequente. Como perspectiva desse trabalho, os compostos acíclicos preparados podem ser utilizados para uma macrociclicização subsequente.

Posteriormente, foi desenvolvida a combinação de reações consecutivas de hidrazino-Ugi-azida, gerando acil-hidrazinas com tetrazóis 1,5-dissubstituídos (Esquema 13).<sup>26</sup> A reação hidrazino-Ugi-azida tem como componente amino uma hidrazina e como componente ácido a trimetilsilil azida, gerando um 1,5-tetrazol dissubstituído. A estratégia envolveu três etapas semelhantes ao estudo anterior: uma reação *one-pot* de quatro componentes hidrazino-Ugi-azida, seguida de uma hidrazinólise e, por fim, mais uma reação hidrazino-Ugi-azida. Essa sequência gerou as acil-hidrazinas contendo em suas estruturas tetrazóis 1,5-dissubstituídos em rendimentos de moderados a excelentes. Os produtos sintetizados contêm grupos funcionais interessantes em sua estrutura que podem ser facilmente modificados para obter novos tetrazóis com diferentes funcionalidades e também podem ser ciclizados, fornecendo macrociclos com uma grande diversidade estrutural.



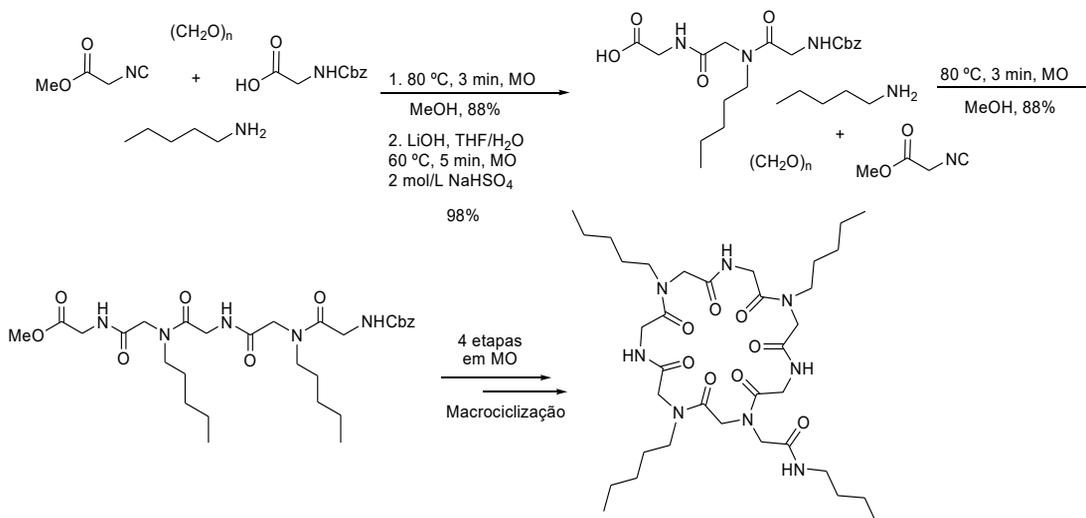
**Esquema 12.** Reações hidrazino-Ugi consecutivas na construção de acil-hidrazino-peptômeros<sup>25</sup>.



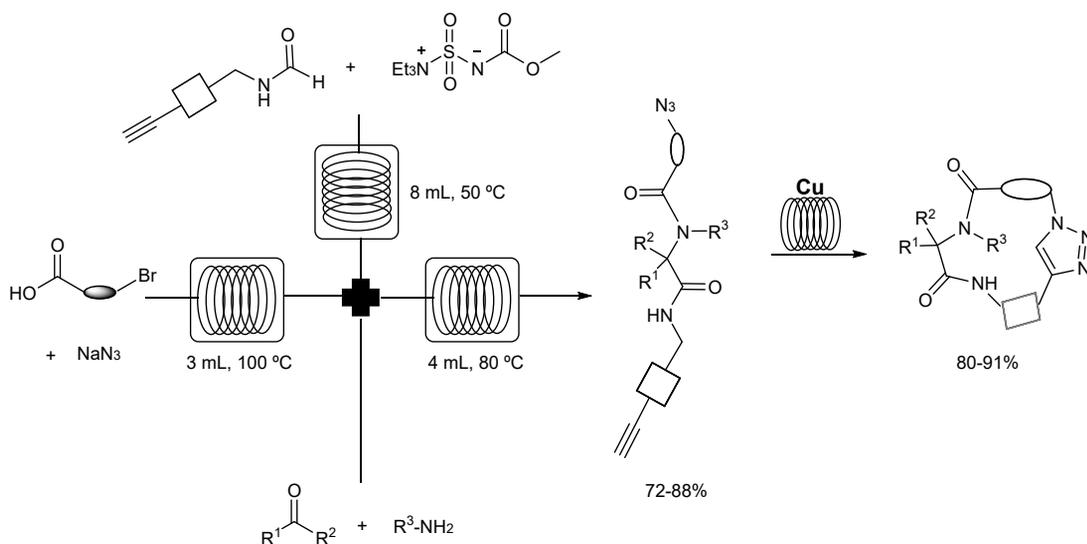
**Esquema 13.** Reações hidrazino-Ugi-azida consecutivas na construção de bistetrazois 1,5-dissubstituídos<sup>26</sup>.

A estratégia de RMCs consecutivas mediadas por micro-ondas mostrou-se ainda muito eficiente na síntese de um heptapeptídeo cíclico, na qual foram utilizadas 4 RMCs e todas as sete etapas foram realizadas sob aquecimento por micro-ondas (Esquema 14).<sup>27</sup> O tempo total para todas as etapas (desconsiderando-se o tempo com isolamentos e purificações) foi de apenas 27 minutos. A etapa final de macroclicação foi a única que não utilizou micro-ondas.

Além de micro-ondas, a utilização de fluxo contínuo como ferramenta em Síntese Orgânica também tem sido explorada no LaQMOS. Assim, em colaboração com o Prof. Oliver Kappe (University of Graz, Áustria), foi desenvolvida uma estratégia de síntese de peptídeos cíclicos em fluxo contínuo, utilizando-se a reação de Ugi combinada com macroclicação por reação CuAAC (Esquema 15).<sup>28</sup> Nela, o precursor acíclico do peptídeo foi construído por meio de reações de Ugi com o isocianeto sendo produzido *in situ* pela desidratação da formamida correspondente. Posteriormente, a função azida, necessária para a reação CuAAC, é adicionada por substituição nucleofílica do bromo. A obtenção *in situ* tanto do isocianeto como do ácido azidoacético é particularmente interessante, pois assim evita-se o contato direto com o forte odor característico dos isocianetos e com o potencial explosivo de compostos com a função azida. Os peptídeos foram obtidos sem necessidade de purificação em bons e excelentes rendimentos, em apenas 25 minutos de reação. A macroclicação foi realizada em um reator de cobre sem qualquer outro aditivo, gerando os compostos macrocíclicos em bons rendimentos, em 25 minutos de reação a 140 °C. Em condições de restrição espacial, o dímero do peptídeo ciclizado foi obtido como produto principal.



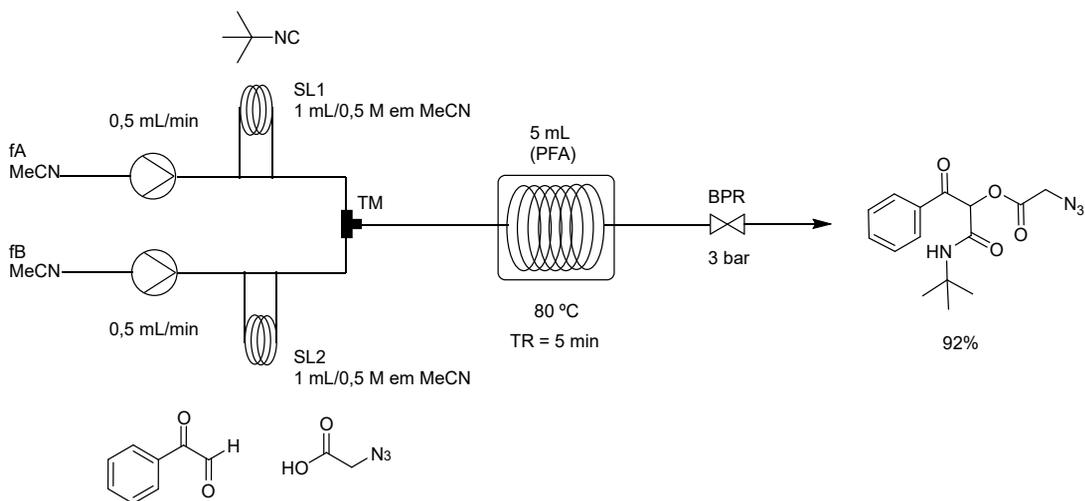
**Esquema 14.** Síntese de um heptapeptídeo cíclico usando RMCs consecutivas em micro-ondas<sup>27</sup>.



**Esquema 15.** Reação de Ugi e macrociclicação em fluxo contínuo<sup>28</sup>.

Mais recentemente, uma metodologia de síntese de  $\alpha$ -acilóxi-cetonas foi desenvolvida, utilizando-se a reação de Passerini com arilgloxais (Esquema 16).<sup>29</sup> As condições ideais de reação foram encontradas em micro-ondas e envolveram o uso de acetonitrila como solvente, a 80 °C, em um tempo reacional de apenas 5 minutos. Os rendimentos obtidos foram excelentes (89-97%) e a técnica de fluxo contínuo proporcionou um aumento de até 10 vezes na escala, com uma produtividade de 0,312 g/min.

A linha de pesquisa de reações multicomponentes consecutivas aplicadas à síntese de compostos macrocíclicos tem se mostrado bastante eficiente e promissora.<sup>30</sup> Uma gama enorme de diferentes compostos cíclicos foi sintetizada e ainda há muito mais a ser explorado. A grande vantagem dessa estratégia é a síntese de compostos com uma grande diversidade estrutural e complexidade em poucas etapas e bons rendimentos. Ferramentas como micro-ondas e fluxo contínuo têm sido fundamentais no sucesso dessa abordagem.



**Esquema 16.** Reação de Passerini em fluxo contínuo para a formação de  $\alpha$ -acilóxi-cetonas<sup>29</sup>.

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Química da Universidade de Brasília, pela infraestrutura de pesquisa e pelo apoio concedido desde o início das atividades de pesquisa do LaQMOS. À CAPES, CNPq, FAP-DF e DAAD (Alemanha), pelos auxílios financeiros e pelas bolsas de graduação, pós-graduação, pós-doutorado e produtividade em pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Arpini, B. A.; Bartolomeu, A. A.; Andrade, C. K. Z.; Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 570.
2. Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; *Mini Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 271.
3. Andrade, C. K. Z.; *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 333.
4. Lacerda Jr., V.; Santos, D. A.; Silva-Filho, L. C.; Greco, S. J.; Santos, R. B.; *Aldrichim. Acta* **2012**, *45*, 19.
5. Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6473.
6. Andrade, C. K. Z.; Azevedo, N. R.; Oliveira, G. R.; *Synthesis* **2002**, 928.
7. Andrade, C. K. Z.; Oliveira, G. R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1935.
8. Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F.; *Synlett* **2003**, 1189.
9. Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Kalil, P. P.; Alves, L. M.; Panisset, C. M. A.; *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 109.
10. Sun, H.; d'Auvergne, E. J.; Reinscheid, U. M.; Dias, L. C.; Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Griesinger, C.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1811.
11. Silva, W. A.; Rodrigues Jr., M. T.; Shankaraiah, N.; Ferreira, R. B.; Andrade, C. K. Z.; Pilli, R. A.; Santos, L. S.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238.
12. Shankaraiah, N.; Silva, W. A.; Andrade, C. K. Z.; Santos, L. S.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4289.
13. Guerrero-Vásquez, G. A.; Galarza, F. A. D.; Molinillo, J. M. G.; Andrade, C. K. Z.; Macías, F. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1599.
14. Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M.; *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195.
15. Matos, R. A. F.; Andrade, C. K. Z.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1652.
16. Andrade, C. K. Z.; Matos, R. A. F.; Oliveira, V. B.; Durães, J. A.; Sales, M. J. A.; *J. Therm. Anal. Calor.* **2010**, *99*, 539.
17. Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C.; *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
18. Ruoslahti, E.; *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **1996**, *12*, 697.
19. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.
20. Andrade, C. K. Z.; Barreto, A. F. S.; Silva, W. A.; *ARKIVOC* **2008**, (xii), 226.
21. Bariwal, J. B.; Trivedi, J. C.; Van der Eycken, E. V.; *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, *25*, 169.
22. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Birkett, M. A.; Caufield, J. C.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5024.
23. Belofsky, G. N.; Jensen, P. R.; Fenical, W. T.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2913.
24. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Wessjohann, L. A.; Andrade, C. K. Z.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1017.
25. Barreto, A. F. S.; Santos, V. A.; Andrade, C. K. Z.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2865.
26. Barreto, A. F. S.; Santos, V. A.; Andrade, C. K. Z.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2596.
27. Barreto, A. F. S.; Andrade, C. K. Z.; *Tetrahedron* **2018**, *75*, 6861.
28. Salvador C. E. M.; Pieber, B.; Neu, P. M.; Torvisco, A.; Andrade, C. K. Z.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4590.
29. Salvador C. E. M.; Andrade, C. K. Z.; *Front. Chem.* **2019**, *7*, 531.
30. Barreto, A. F. S.; Andrade, C. K. Z.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 906.



**ELETRÔNICA ORGÂNICA: QUÍMICA ORGÂNICA E ELETRÔNICA  
TRANSCENDENTES DO SÉCULO XXI COM ALGUMAS  
CONTRIBUIÇÕES DO LASELORG-LABSTOP DO DQ-UFMG****Hállen D. R. Calado, Maria H. Araujo, Tulio Matencio, Marina Ávila-Costa, Marcus H. de Araujo, Clayton M. Souza, Larissa Alves-Côrrea, Juliana Franco-Braga e Claudio L. Donnici<sup>a</sup>****Palavras-chave:** eletrônica orgânica; síntese orgânica; eletroluminescência**INTRODUÇÃO: SÍNTESE DE CORANTES, OLED & DSSC,  
ELETROLUMINESCÊNCIA, ELETRÔNICA & ORGÂNICA, NIRF**

A Química tem sido considerada como a Ciência Central e o núcleo da “Ciência Molecular”, destacando-se a produção industrial de compostos químicos de interesse científico e tecnológico com a contribuição extraordinária da área de Síntese Orgânica.<sup>1</sup> A Síntese Orgânica também tem possibilitado a descoberta de novas entidades químicas, ou novas moléculas, inexistentes na natureza, como se fosse “Arquitetura Molecular”, destacando-se os medicamentos e o desenvolvimento de novos materiais sintéticos avançados que permitiram várias tecnologias modernas e novos artefatos, como os polímeros e os materiais condutores, que mudaram a sociedade e o mundo.<sup>2-5</sup> Deve-se sempre destacar a importância histórica do nascimento da indústria química com metodologias para a produção sintético-artificial, em larga escala, de corantes e pigmentos, que eram inicialmente utilizados para fins estéticos ou artísticos.<sup>6-8</sup> Atualmente, com propriedades fotoeletroquímicas específicas, há os corantes sensibilizadores que são os principais componentes de conversores de luz solar em eletricidade, ou dispositivos fotovoltaicos (PV, *photovoltaic devices*), especialmente os chamados DSSCs (*Dye Sensitized Solar Cells*, células solares com corantes sensibilizadores), mais comuns e eficientes para a obtenção de energia elétrica com sustentabilidade. De fato, a obtenção de energia pela conversão direta da luz solar poderia aproveitar os 89 petajoules ( $10^{15}$  J) da energia solar que chega à Terra a cada segundo, o que equivale a mais de 4.000 vezes a geração mundial atual de energia elétrica.<sup>9,10</sup> Estes “corantes avançados” também são os principais constituintes dos dispositivos fotoeletrônicos conhecidos como OLEDs (*Organic Light Emitting Diodes* ou Diodos Orgânicos Emissores de Luz), utilizados nas usuais e hipnotizantes telas dos nossos aparelhos celulares, *smartphones*, TVs de tela plana e monitores computacionais de alta resolução. Realmente, o avanço na aplicabilidade tecnológica destes materiais contemporâneos sobressai-se explicitamente, pois até a CNN (*Cable News Network*) classificou os OLEDs na 17ª posição dentre as *Top 25 Innovations* mais importantes.<sup>11</sup> Destaca-se o crescente interesse no desenvolvimento e produção de materiais mais eficientes para estes dispositivos tecnológicos que movimentam bilhões de dólares em todo o mundo: o mercado global de telas OLED deverá ser avaliado em US \$ 48,81 bilhões até 2023.<sup>12,13</sup>

No caso dos corantes tradicionais, as colorações observadas são relacionadas com os fenômenos de absorção e de emissão de luz que ocorrem na região visível do espectro eletromagnético. Entretanto, para os “corantes avançados” atuais, a característica mais importante para a sua potencial aplicabilidade é a capacidade de absorção de energias na faixa do ultravioleta com emissão no visível, fenômeno conhecido como fluorescência. Particularmente em dispositivos fotoeletrônicos, a propriedade ainda mais específica é a produção de radiações luminosas por eletroluminescência (*electroluminescence*), que é a geração não térmica de luz resultante da aplicação de um campo elétrico a um substrato.<sup>14,15</sup> Estes corantes eletroluminescentes, que são imprescindíveis para o funcionamento destes aparatos tecnológicos modernos, OLEDs e DSSCs, são desenvolvidos dentro da moderna área interdisciplinar da Ciência, conhecida como “Eletrônica Orgânica” (*Organic Electronics*).

a Departamento de Química, ICEx/Universidade Federal de Minas Gerais

O fenômeno de eletroluminescência foi descoberto em 1936, quando George Destriau observou eletroluminescência intensa a partir de um pó de sulfeto de zinco disperso em um isolante situado entre dois eletrodos submetidos a um forte campo elétrico.<sup>16</sup> No início dos anos de 1960, a General Electric introduziu comercialmente dispositivos de emissão de luz (*LED, Light Emitting Diode*) com base no semicondutor inorgânico de gálio, arsênio e fósforo (*GaAsP*).<sup>17</sup> A eletroluminescência de cristais orgânicos, para funcionamento de dispositivos *OLEDs*, foi observada pela primeira vez para o antraceno, em 1963, por Martin Pope, porém como a eficiência e a duração destes dispositivos foram bem menores do que as obtidas para os sistemas inorgânicos, as atividades de pesquisa permaneceram focadas em materiais inorgânicos.<sup>18</sup> Deve-se, contudo, ressaltar que um dos maiores avanços tecnológicos do século XX, e o marco derradeiro para a enorme evolução da eletrônica, foi a invenção do transistor, que resultou nas investigações fundamentais de propriedades semicondutoras e revolucionou o mundo das comunicações. O transistor foi demonstrado publicamente, em 23 de dezembro de 1947, por William Shockley, John Bardeen e Walter Brattain no Bell Laboratories, da American Telephone and Telegraph (AT&T), em New Jersey.<sup>19</sup> O segundo marco tecnológico mais importante nesta área foi o desenvolvimento de transistores de filme fino (TFT, do inglês, *Thin Film Transistors*), pioneiramente descobertos e desenvolvidos com silício amorfo hidratado, em 1979, por Spear, Graith e LeComber. Atualmente, estes dispositivos são comuns na eletrônica digital atual: processadores, memórias *ROM* (*Read-Only Memory*), permite apenas a leitura dos dados sem perda de informação na ausência de energia, e *RAM* (*Random-Access Memory*), permite ao processador leitura e gravação de dados com perda de informação quando não há energia elétrica, e monitores de tela plana, entre outros.<sup>20-23</sup> De fato, até o final do século XIX, os materiais orgânicos eram considerados excelentes isolantes, contudo Henry Letheby, em 1862, obteve um material parcialmente condutor por oxidação anódica da anilina em ácido sulfúrico.<sup>24</sup> Embora tenham existido alguns estudos sobre condutividade de compostos orgânicos, por causa do baixo desempenho desses dispositivos iniciais, as pesquisas com transistores de filme fino orgânicos (*OTFTs, Organic Thin Film Transistors*) só surgiram com mais destaque no final de 1980 com polímeros<sup>25-31</sup>. Apenas quando a mobilidade dos semicondutores orgânicos aproximou-se e até superou a do silício amorfo foi que ocorreu o real interesse de vários grupos científicos e industriais em programas de pesquisa avançada para o desenvolvimento efetivo de *OTFTs*.<sup>32</sup>

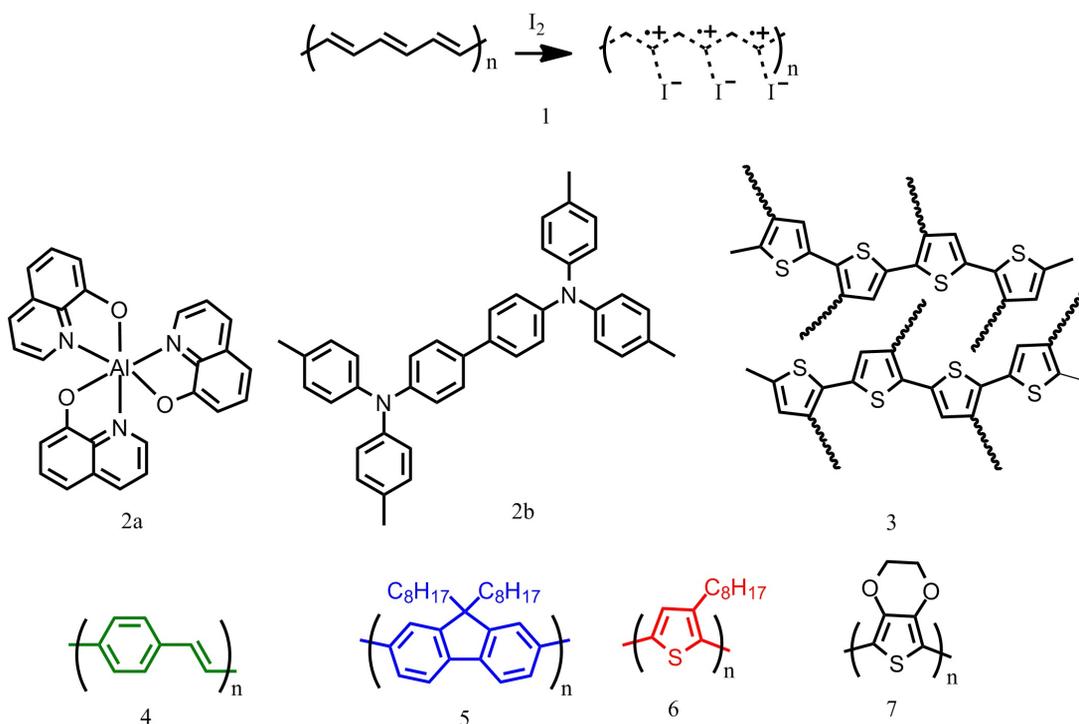
Na década de 1970, Heeger, MacDiarmid e Shirakawa descobriram que o polímero de poliacetileno por dopagem oxidativa com vapor de iodo (**1**) (Figura 1) pode se tornar condutor pela formação química de radicais livres conjugados ao longo da espinha dorsal do polímero, como ilustrado na Figura 1, gerando condutividade elétrica de cerca de  $500 \text{ S.cm}^{-1}$ .<sup>33-35</sup> Posteriormente, com modificações apropriadas e com vários outros tipos de polímeros condutores, descobriu-se que se pode alcançar condutividade comparável à do cobre metálico ( $10^6 \text{ S.cm}^{-1}$ ) e obterem-se materiais ditos polímeros intrinsecamente condutores (*PICs*, em inglês *Intrinsically Conductive Polymers, IPC*), que depois ficaram conhecidos como *synthetic metals* (“metais sintéticos”), porque apresentam propriedades elétricas, magnéticas e ópticas típicas de metais e semicondutores, porém sem a rigidez física destes e com a maleabilidade e outras características dos materiais plásticos.<sup>36</sup> O reconhecimento da contribuição pioneira, notável e inigualável de Heeger, MacDiarmid e Shirakawa para a aplicabilidade tecnológica de polímeros condutores na área da Eletrônica Orgânica culminou na premiação deles com o Prêmio Nobel em Química, em 2000.<sup>37-39</sup>

Em meados da década de 1980, Tang e VanSlyke realizaram um grande avanço demonstrando um diodo emissor de luz (*OLED*) de camada dupla, aceptora e doadora de elétrons, com base em duas moléculas orgânicas, tris(quinolin-8-olato) de alumínio (III) (*Alq3*) (**2a**) e *N,N,N',N'*-tetrakis(4-metilfenil)benzidina (**2b**) (Figura 1). A fabricação deste dispositivo é considerada o verdadeiro início da Eletrônica Orgânica e dos *OLEDs*, sendo, de fato, a primeira aplicação que atraiu a atenção de grupos de pesquisa tecnológicos e industriais.<sup>40</sup>

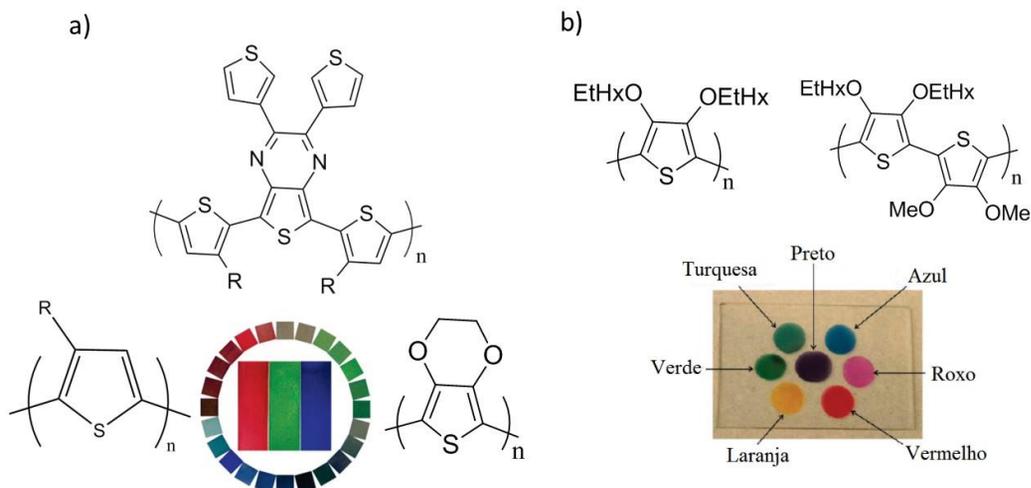
Em 1986, Tsumura et al. apresentaram o primeiro transistor eficiente no estado sólido com material orgânico de politiofeno; valendo-se destacar o alto nível de organização do sistema politiofênico<sup>27,31,41</sup>, como no caso clássico do poli(3-hexiltiofeno) regioregular lamelar com auto-organização (**3**, Figura 1) e com uma microestrutura que gera um transporte rápido de carga como camada semicondutora.<sup>41</sup> Em 1992, Horowitz et al. relataram vários oligômeros conjugados, incluindo séries de oligotiofenos e poliacenos. Em 1990, Burroughes et al. inseriram os diodos emissores de luz com base em polímeros orgânicos (*PLEDs, Polymer Light Emitting Diodes*) usando poli(p-fenilenevinileno) (**4**,

Figura 1). Em 1994, Garnier et al. investigaram a fabricação de OTFTs de polímeros semicondutores por impressão, o que permite uma produção de alto volume e baixo custo.<sup>42-44</sup>

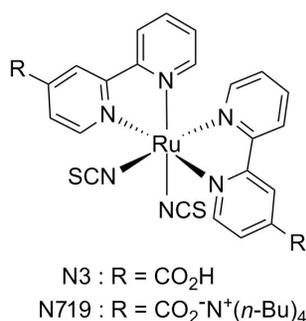
Desde o final do século XX, a aplicabilidade e a importância dos semicondutores orgânicos cresceram exponencialmente, diversificando muito as possibilidades de triagem e planejamento molecular de novos dispositivos fotoeletrônicos mais eficientes, permitindo que as propriedades químicas e físicas, como fotoluminescência, condutividade elétrica, solubilidade e flexibilidade em estado sólido, possam ser ajustadas por processos simples através de modificações estruturais, visando-se às aplicações específicas.<sup>45-47</sup> Ressaltam-se alguns polímeros condutores com aplicabilidade em dispositivos eletrocromáticos, nos quais há diferentes colorações conforme as condições utilizadas, pois a partir da modificação química estrutural destes polímeros conjugados podem ser obtidas cores variadas de emissão. Há, por exemplo, os polifenilvinileno já citados, os polifluorenos (5) e poli(3-octiltiofeno) (6), com os quais podem-se conseguir emissões verdes, azuis e vermelhas, respectivamente (Figura 1).<sup>48-50</sup> O poli(3,4-etileno-dióxio-tiofeno) (PEDOT) (7, Figura 1), apresenta-se como um dos politiofenos de maior utilização em diversas áreas pelas suas excelentes propriedades fotoeletroquímicas e eletrocromáticas, além da sua importante aplicação, como se verá adiante, para produção de copolímeros de propriedades únicas e promissoras.<sup>51</sup> Deve-se ressaltar que os politiofenos têm atraído muito interesse na obtenção de dispositivos fotoeletrônicos e eletrocromáticos devido à facilidade de se alcançar as propriedades ópticas esperadas associadas com a diferente funcionalização da estrutura do tiofeno sintetizado.<sup>52,53</sup> Entre vários exemplos, há a possibilidade de ajuste da cor de emissão dos politiofenos conforme a estrutura, como mostrado pelos compostos da Figura 2a, os quais apresentaram emissão abrangendo quase todo o espectro visível, exceto os tons verdes-escuros.<sup>54,55</sup> Em outra investigação de grande relevância têm-se diversos politiofenos com diferentes funcionalizações por grupos oxigenados que se apresentaram com diversificada paleta de cores, como uma aquarela de polímeros condutores, com emissão além das cores usualmente disponíveis (verde, turquesa, azul, magenta e negro), alcançando tons de vermelho e laranja (Figura 2b).<sup>56</sup>



**Figura 1.** Estruturas moleculares de alguns compostos químicos luminescentes importantes para o desenvolvimento de Eletrônica Orgânica: poliacetileno dopado com iodo (1), tris(quinolin-8-olato) de alumínio (III) (Alq3) (2a) e N,N,N',N'-tetrakis(4-metilfenil)benzidina (2b), politiofenos de alta regularidade (3) [Figura reproduzida com permissão, ref. 41] poli(p-fenilenovinileno) (4), polifluorenos (5), poli(3-octiltiofeno) (6), poli(3,4-etileno-dióxio-tiofeno) (PEDOT) (7).



**Figura 2.** a) Estrutura de politiofenos com emissão de cores em diversos tons de azul, verde e vermelho [Figura reproduzida com permissão, ref. 55]; b) politiofenos oxigenados com cores emitidas variadas como paleta polimérica [Figura reproduzida com permissão, ref. 56]



**Figura 3.** Estruturas moleculares de complexos biperidínicos de rutênio de Grätzel, **N3** e **N719**, usados como corantes sensibilizadores fotovoltaicos.

É imprescindível destacar o trabalho pioneiro de Grätzel, em 1991, um dos projetos de materiais mais notáveis e inovadores para o desenvolvimento da tecnologia chamada de célula solar sensibilizada por corante (DSSC), ou, neste caso específico, “célula de Grätzel” (*Grätzel Cell*).<sup>57-59</sup> Estes dispositivos apresentam custo de produção relativamente baixo, eficiência, transparência, flexibilidade e robustez mecânica, e ainda são das metodologias mais notáveis para a conversão eficiente da luz solar em larga escala e com baixo custo. Os sensibilizadores usados nos DSSC descritos por Grätzel são complexos de rutênio dotados de ligantes biperidínicos e tiocianato (**N3**, **N719** ou *black dye*, Figura 3) e, não obstante o notável progresso feito até o momento com corantes organometálicos mais modernos, estes compostos têm ainda mantido liderança no uso comercial.<sup>10,60,61</sup>

As placas de conversão de energia solar já são comuns no cotidiano, ressaltando-se a recente fabricação de microdispositivos fotovoltaicos miniaturizados e ultrafinos com base em corantes organometálicos similares aos de Grätzel, chamados de G24i, e desenvolvidos pela empresa *G24 Innovations*, em 2009. Estes micropainéis solares podem ser implantados em tecidos, ou em mochilas e bolsas para coleta de energia solar e recarregar dispositivos eletrônicos móveis, como telefones celulares, *e-books*, *laptops*, unidades de GPS (*Global Positioning System*), câmeras e sistemas portáteis de iluminação LED.<sup>62</sup> Há também a recente e lucrativa fabricação de dispositivos fotovoltaicos orgânicos que podem gerar materiais eficientes finos, leves e flexíveis em forma de grandes rolos de filme fino (Figura 4) e ainda com dispositivos híbridos doador-aceptor (D-A) entre compostos orgânicos elétron-doadores e fulereno, elétron-aceptor, podendo-se produzir cerca de 10.000 a 20.000 m<sup>2</sup> de materiais adequados para colocação no exterior de edifícios, em grandes áreas e em produtos de formato irregular.<sup>63</sup>

Mas, um marco tecnológico histórico na Eletrônica Orgânica ocorreu, em 2007, com o lançamento da primeira TV *OLED* comercial pela Sony.<sup>64</sup> Hoje, são vendidas cerca de 250 milhões de telas de TV plana do tipo *OLED* no mundo e havia mais de um bilhão de telefones com telas *OLED* no mercado em julho de 2018.<sup>65,66</sup> Assim, o interesse por materiais orgânicos condutores aumentou nos campos da engenharia, química e física aplicadas, pois se podem incrementar ainda mais transparência, flexibilidade, rapidez, baixo custo e resistência destes materiais e obter o desenvolvimento de novos e fascinantes *displays* (painéis ou visores) eletrônicos de alta *performance* cada vez mais avançados. É notável citar que *smartphones* com *OLEDs* dobráveis já são disponíveis no mercado (Figura 4).<sup>67</sup> A Química é insubstituível para o desenvolvimento destes novos dispositivos eletrônicos, pois se tem a compreensão intra- e intermolecular das propriedades físico-químicas dos materiais orgânicos especiais, o que possibilitou a implementação destes agentes nestes equipamentos avançados atuais e também permite estudos de relações estrutura-propriedade para a descoberta de novos agentes moleculares mais eficientes.



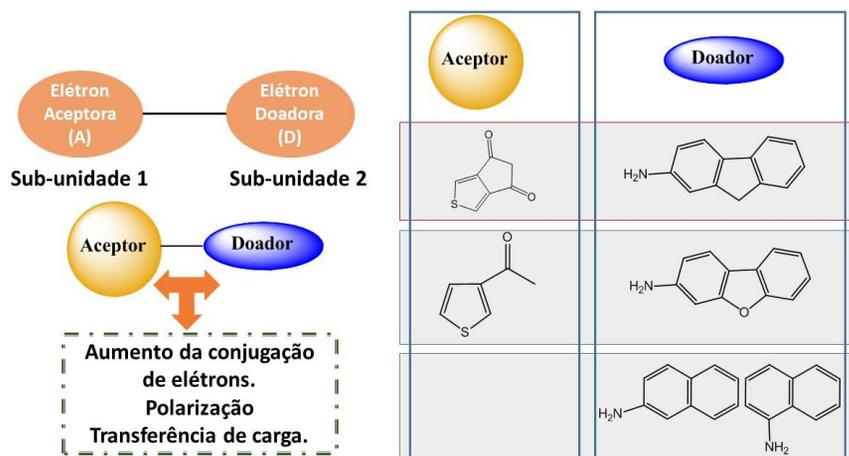
**Figura 4.** Materiais eletrônicos orgânicos flexíveis recentes: à esquerda, produção de filmes finos de dispositivos fotovoltaicos em alta velocidade<sup>65</sup>; à direita, telas de *smartphone* *OLED* dobráveis disponíveis em 2020<sup>67</sup>.

Mais recentemente, os materiais fluoróforos, que absorvem no ultravioleta e são emissores no infravermelho próximo (*NIRF*, *Near InfraRed Fluorophores*, 650-1000 nm), têm atraído grande atenção para potenciais aplicações, como *OLEDs* especiais, células eletroquímicas emissoras de luz, telecomunicações, identificação de alvos de visão noturna e, principalmente, na obtenção de imagens biológicas ou clínicas.<sup>68-78</sup> Dentre os materiais orgânicos conhecidos como agentes *NIRF* destacam-se *small molecules* (moléculas de baixa massa molecular) e de alta conjugação.<sup>79</sup> A investigação de corantes sensibilizadores organometálicos em *DSSCs* com emissão na região *NIR* envolve pesquisas de complexos de rutênio com ligantes de alta conjugação, tendo-se demonstrado que com estes ligantes especiais há maior eficiência e maior estabilidade.<sup>80,81</sup> Os complexos metálicos de rutênio com emissão no *NIR* e com aplicação como *OLEDs* também são formados por ligantes conjugados, embora atualmente também existam outros tipos de complexos com tal aplicabilidade.<sup>82</sup> Desta forma, constata-se a enorme contribuição dos conhecimentos de Síntese Orgânica para a obtenção de novas entidades químicas de alta conjugação e mesmo de complexos de rutênio com ligantes conjugados que sejam agentes *NIRF* inéditos com aplicabilidade em dispositivos de tecnologia avançada em Eletrônica Orgânica.

## CONTRIBUIÇÕES DA SÍNTESE ORGÂNICA PARA ELETRÔNICA ORGÂNICA – ARQUITETURA MOLECULAR DE FLUORÓFOROS

A interação eficiente entre sistemas orgânicos  $\pi$ -conjugados é um dos principais obstáculos a serem superados para obtenção de novos sistemas moleculares com elevada conjugação. Nesse contexto, o uso racional de metodologias eficientes de Síntese Orgânica com o desenvolvimento de um planejamento molecular prévio é fundamental para a descoberta de novos e melhores materiais eletroluminescentes e de corantes sensibilizadores, ainda mais do tipo *NIRF*.<sup>79-81</sup> Dentre as estratégias mais modernas e eficazes descritas tem-se: a formação de híbridos moleculares doador-aceptor (D-A) com a ligação entre subunidades, ou grupamentos, moleculares com densidades eletrônicas diferentes,

uma subunidade doadora (D), com maior densidade eletrônica, elétron-excedente ou *electron-rich*, associada à outra subunidade aceptora (A), com menor densidade eletrônica, elétron-deficiente ou *electron-poor* (Figura 5).<sup>83-85</sup> Com esta metodologia há obtenção em escala intramolecular de simultânea conjugação e transferência interna de cargas, ou ICT (do inglês *Intramolecular Charge Transfer*). Wang e Quian<sup>68</sup>, em artigo de revisão, explicam que a introdução de um sistema D-A em pequenas moléculas, ou mesmo em polímeros, favorece a redução da energia necessária para excitação molecular, pois os cromóforos D – A exibem duas formas de ressonância ( $D-A \leftrightarrow +D = A^-$ ) que aumentam o caráter de ligação dupla entre as unidades D e A, e essa hibridização favorece os processos fotofísicos importantes para um bom fluoróforo com alta conjugação. O planejamento racional com promissores blocos de construção (*building blocks*) moleculares específicos pode prever que na conexão química entre as subunidades deve-se manter a planaridade, o que pode parecer óbvio aos químicos; mas, em artigos de pesquisadores sem esta formação específica, observa-se surpresa da dependência dos efeitos de conjugação com o ângulo entre as subunidades D-A.<sup>86,87</sup> Assim, a “Arquitetura Molecular” nesta área mostra-se muito importante e o artifício D-A já foi abordado, por exemplo, para planejamento de oligômeros tiofênicos conjugados com emissão em NIR, de semicondutores orgânicos e de novos agentes para dispositivos fotovoltaicos de alta eficiência.<sup>2,4,88-92</sup> É digno de nota que esta estratégia sintética segue o postulado por G. S. Hammond, em 1968, para o real propósito da Síntese Orgânica: “O objetivo mais fundamental e duradouro da síntese não é a produção de novos compostos, mas a produção de propriedades”.<sup>93</sup> A importância mundial da Síntese Orgânica é indiscutível e mesmo no Brasil, apesar de todas as adversidades e dificuldades, a Síntese Orgânica é área de pesquisa inovadora e estratégica e pode prestar grande colaboração em nosso progresso científico, tecnológico, social e econômico.<sup>94</sup> Inclusive, devemos ressaltar que em nosso país há vários outros grupos de pesquisa na área de Eletrônica Orgânica, de notoriedade nacional e internacional, que poderiam ser citados aqui.



**Figura 5.** Esquema ilustrativo da estratégia Doador-Aceptor (D-A) para obtenção de novos agentes luminescentes conjugados promissores em Eletrônica Orgânica.

## CONTRIBUIÇÕES EM ARQUITETURA MOLECULAR DO LASELORG-LABSTOP DO DQ-UFMG PARA ELETRÔNICA ORGÂNICA

O grupo de pesquisa LASELORG/LABSTOP (LABoratório de Síntese e ELETrossíntese ORGânica/LABoratório de Síntese & Transformação de materiais OPToeletróquímicos) do Departamento de Química da UFMG (DQ-UFMG) iniciou suas atividades científicas em 1992, com colaboração inter-, multi- e transdisciplinar entre as áreas de Síntese Orgânica, Química Inorgânica, Eletrossíntese Orgânica, Eletroquímica e Novos Materiais. No começo, nosso grupo se especializou no estabelecimento de métodos eficientes de síntese de 2,2'-bipiridinas funcionalizadas, que foram usadas como quelantes para obtenção de compostos de coordenação de ródio e de rutênio com aplicabilidades diversas, e algumas aplicações específicas foram descobertas devido às propriedades fotoeletroquímicas

observadas.<sup>95-103</sup> Deve-se destacar que a 2,2'-bipiridina foi apontada como o ligante mais amplamente utilizado e importante do século XX, devido à sua robusta estabilidade química e redox, facilidade de funcionalização e síntese de complexos metálicos com aplicações importantes.<sup>104</sup>

Posterior e paralelamente a estes estudos com ligantes e complexos bipyridínicos, as nossas pesquisas foram focadas em metodologias de preparação de oligômeros e polímeros de tiofeno por oxidação química e eletroquímica/anódica para aplicações em dispositivos eletrocromáticos e eletroluminescentes, com colaboração, *in memoriam*, do inesquecível colega e amigo Jean-Michel Pernaut.<sup>105</sup> Usualmente, estes oligômeros e polímeros são preparados a partir de metodologias sintéticas usando reações de acoplamento com organometálicos, tais como Heck, Kumada, Negishi, Stille e Ullmann.<sup>106-110</sup> Entretanto, embora eficientes, estes métodos clássicos de acoplamento são complicados e necessitam reagentes de alto custo. Deve-se destacar que há método de síntese química de politiofenos por polimerização oxidativa radicalar que é rápido, simples e eficiente, com o uso de haletos metálicos como agente iniciador, sendo o cloreto férrico o mais comum.<sup>111-117</sup> Outra metodologia sintética usual e eficaz para a obtenção de politiofenos é a síntese eletroquímica que oferece várias vantagens em relação à rapidez e produção direta de polímeros em eletrodos tanto no estado dopado como não dopado.<sup>118,119</sup> As condições nas quais estes materiais são eletrossintetizados influenciam diretamente nas propriedades elétricas e físico-químicas do material polimérico final, que pode apresentar propriedades específicas e promissoras. As técnicas para eletropolimerização são principalmente a voltametria cíclica, a cronopotenciometria e a cronoamperometria.<sup>120-131</sup>

Em nosso grupo de pesquisa tem-se investigado tanto as polimerizações químicas quanto as eletroquímicas. Por exemplo, realizou-se a síntese química do monômero 3-octadeciltiofeno e a síntese química e eletroquímica de seu polímero correspondente, o poli(3-octadeciltiofeno, PODT). O polímero mostrou estabilidade e alta solubilidade em vários solventes orgânicos. Em particular, as propriedades ópticas indicam uma correlação com as características de regioregularidade do filme estudado. Esses resultados colocam o PODT como um material promissor para dispositivos óptico-eletrônicos.<sup>132</sup>

Nosso grupo de pesquisa também tem se dedicado ao estudo da síntese de copolímeros de tiofenos funcionalizados com o uso de metodologia doador-aceptor D-A e temos demonstrado alta aplicabilidade em dispositivos fotoeletrônicos. Em um destes trabalhos apresenta-se a síntese eletroquímica e a caracterização de copolímeros condutores de tiofeno 3-substituídos adequados para aplicações em *displays* eletrocromáticos. Copolímeros contendo 3-metóxi-tiofeno (MOT), 3-tiofenometanol (TM), 3-(2-hidroxietil)tiofeno (TE) e ácido 3-tiofenocarboxílico (TCA) (*poli-MOT-co-TE*, *poli-MOT-co-TM* e *poli-MOT-co-TCA*) foram sintetizados por eletropolimerização oxidativa. Os resultados de eficiência eletrocromática, de tempo de resposta e de contraste óptico, mostraram que esses materiais são bons candidatos para o desenvolvimento de dispositivos eletrocromáticos.<sup>133</sup> Em outro trabalho análogo, relata-se a síntese por polimerização química oxidativa com cloreto férrico, de três polímeros e dois inéditos copolímeros com base em derivados de politiofeno 3-substituídos, todos com propriedades fotoluminescentes promissoras e alta estabilidade térmica.<sup>134</sup> Estes resultados confirmam a potencialidade de copolímeros como observado em trabalhos de outros pesquisadores.<sup>135,136</sup>

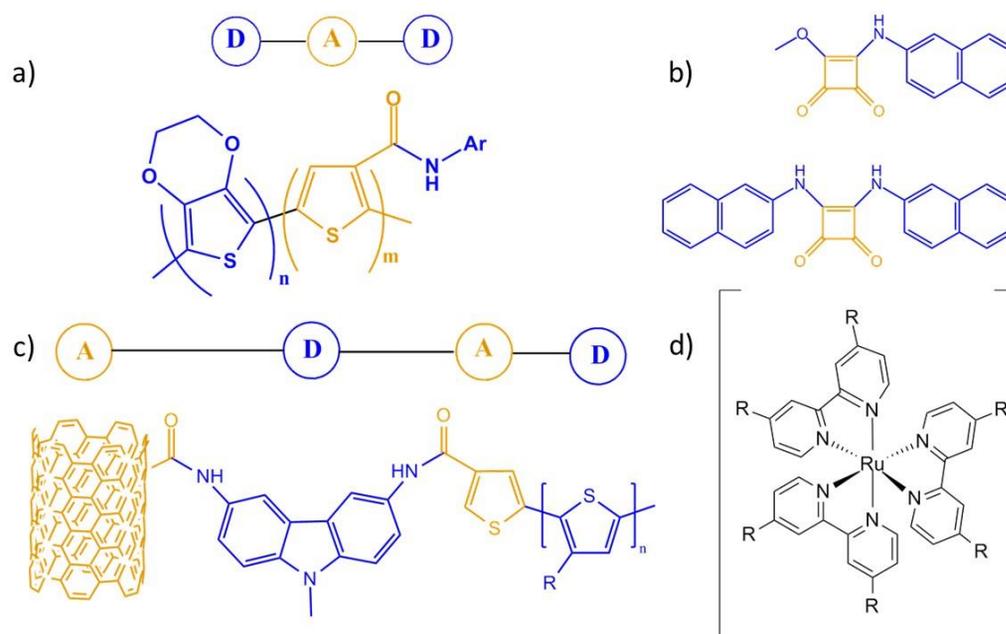
Nosso grupo de pesquisa também tem utilizado a técnica de “efeito miragem”, ferramenta relevante para o estudo *in situ* e não destrutivo dos movimentos iônicos próximos a eletrodos durante reações eletroquímicas, pois podem ser obtidas informações valiosas sobre transporte de massa e transferência de carga nos processos eletroquímicos.<sup>137</sup> Nesta linha de pesquisa, cabe destacarmos um artigo científico, no qual se investigou a eletropolimerização de 3-metóxi-tiofeno com simultâneo acompanhamento por “efeito miragem” e microbalança de quartzo, observando-se um comportamento anômalo do polímero sintetizado na presença de íons potássio, quando comparado com outros cátions.<sup>138</sup> Um artigo de revisão sobre polímeros conjugados, dispositivos fotovoltaicos, eletroluminescentes e eletrocromáticos também foi publicado por nosso grupo.<sup>139</sup>

Posteriormente, foram investigados quatro tiofenos 3-substituídos com grupos aceptores de elétrons que foram estudados como monômeros para copolimerização eletroquímica com 3,4-etileno-dióxi-tiofeno (EDOT), monômero elétron-doador (D), visando ao híbrido molecular D-A copolimérico. Quatro novos copolímeros foram sintetizados, a variação de massa durante a eletrossíntese foi analisada e as morfologias do filme foram investigadas por MEV. Os resultados fotoeletroquímicos obtidos comprovam que este sistema híbrido molecular D-A pode apresentar aplicabilidade como dispositivo de armazenamento de carga.<sup>140</sup>

Em um trabalho mais recente, com abordagem doador-aceptor para híbrido ternário D-A-D, três novos fluoróforos copoliméricos com fluorescência e emissão na região *NIR* foram sintetizados por meio de metodologia de eletropolimerização direta com baixo custo, rapidez e eficiência. Os três novos híbridos moleculares (PEDOT)<sub>n</sub>-(TfCONHAr)<sub>m</sub> (Figura 6a) foram obtidos por eletrocopolimerização oxidativa direta de EDOT (D), com a unidade aceptora de elétrons (A) ThCO-[β-carbóxi-tiofeno (ThCO)] já conectada por ligação amídica com aminas aromáticas fluorescentes e doadoras de elétrons (D): naftilamina (NFT), aminofluoreno (FLU) e aminodibenzofurano (DBF). Três novos copolímeros foram obtidos e mostraram potencialidade como novos fluoróforos para dispositivos fluorescentes vermelhos-escuros/*NIR*.<sup>141</sup> Outros estudos com polimerização química foram também efetuados posteriormente com resultados similares.<sup>142</sup>

Em colaboração com o NEEM (Núcleo de Espectroscopia e Estrutura Molecular), da UFJF, foram sintetizados dois novos fluoróforos emissores na região do espectro *NIR*, duas novas 2-naftil esquaramidas (Figura 6b), mono-(SQ-NFt1) e bis-naftil-substituída (SQ-NFt2). Considerando-se que a síntese destas esquaramidas é muito simples, esses resultados são muito promissores para o desenvolvimento de novos dispositivos fotoeletrônicos e agentes *NIR*.<sup>143</sup>

Em trabalhos ainda mais recentes, de 2020, sintetizou-se um nano-híbrido molecular quaternário doador-aceptor-doador-doador de elétrons (A-D-A-D) (Figura 6c) com base em ligações covalentes entre nanotubos de carbono de paredes múltiplas oxidadas (*MultiWall Carbon NanoTubes*, MWCNT-ox, A), diamino-funcionalizado com grupo 9-metilcarbazol (D), 3-carbóxi-tiofeno (A) e a ligação covalente final com poli(3-dodeciltiofeno) doador de elétrons (P3DDT). O híbrido apresentou melhor desempenho eletrocromático quando comparado ao P3DDT puro, como maior eficiência de coloração, maior ciclabilidade eletrocromática, menor energia de *gap* e menor resistência de transferência de carga. Outro híbrido não covalentemente ligado entre amino-carbazol (MWCNTCO-NHCbz) e poli(3-dodeciltiofeno) (P3DDT) também foi preparado e foi observado que o material covalentemente ligado apresentou melhor desempenho eletrocromático, eficiência de coloração, tempos de resposta e maior ciclabilidade de longo prazo, apresentando uma memória de mudança de cor estável. Isto pode estar relacionado com as conexões covalentes entre os blocos de construção confirmando a eficiência da estratégia (D-A) para o desenvolvimento de novos materiais fotoeletroquímicos.<sup>144,145</sup>



**Figura 6.** Estrutura molecular genérica de alguns híbridos moleculares eletroluminescentes investigados no LASELORG-LABSTOP com metodologia Doador-Aceptor (**a**, **b** e **c**; em azul, subunidades elétron-doadoras (D) e em alaranjado, subunidades elétron-aceptoras, (A)): **a)** copolímeros (PEDOT)<sub>n</sub>-(TfCONHAr)<sub>m</sub>, **b)** mono-(SQ-NFt1) e bis-naftil-(SQ-NFt2) esquaramidas, **c)** nano-híbridos quaternários A-D-A-D (R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>) e **d)** complexos de Ru (II) sintetizados com 2,2'-bipiridinas-4,4'-bis-funcionalizadas (R=H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Et, 2-naftil) análogos aos corantes sensibilizadores de Grätzel.

Na outra linha de pesquisa do grupo sobre ligantes e complexos 2,2'-bipiridínicos, ultimamente investigou-se a formação de compostos de coordenação de Ru(II) análogos aos corantes de Grätzel com quelantes 2,2'-bipiridínicos 4,4'-bis-funcionalizados diversos (R=H, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>Et, 2-amidonaf-til), como os mostrados na Figura 6d. Investigou-se também a complexação com 1,10-fenantrolina e a 5,6-diona análoga, bem como com o ligante conjugado 2,3,7,8-tetra-aminodibenzo[1,4]dioxina e o derivado com conjugação estendida 4,5,9,12,21,24-hexa-aza-10,23-dioxabeno-heptaceno. Além do mais, complexos análogos com Ir (III) foram preparados e vários complexos metálicos foram obtidos: monometálicos de Ru(II) e de Ir(III), homo-bimetálicos (Ir-Ir e Ru-Ru) e complexos hétero-bimetálicos Ru-La e Ru-Eu. Obtiveram-se resultados fotoquímicos promissores, tendo-se observado a solubilidade em diversos solventes, o que facilita o processo de deposição ou formação de filme dos agentes fluores-centes na construção dos dispositivos *DSSC* ou *OLED*. Adicionalmente, foi constatada a intensificação das propriedades fotofísicas com a alternância entre grupos doadores e aceptores de densidade ele-trônica -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H e -CO<sub>2</sub>R (R=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), e observou-se o aumento do coeficiente de absortividade molar e do rendimento quântico de fluorescência devido ao aumento da conjugação dos ligantes. Os complexos apresentaram emissão de fluorescência na região do vermelho e os valores de absortividade molar ( $\epsilon$ ) foram próximos a complexos de Ru(II) conhecidos, características importantes para novos sensibilizadores com possível aplicabilidade em dispositivos fotovoltaicos.<sup>146-148</sup> Finalmen-te, cabe ressaltar que temos investigado complexos de terras-raras, európio e térbio, com ligantes conjugados fluorescentes com possível aplicabilidade como agentes luminescentes; contudo, estas pesquisas mais recentes estão ainda em andamento e devem fazer parte de uma outra narrativa, além deste capítulo da investigação por novos agentes moleculares úteis para a Eletrônica Orgânica.<sup>149,150</sup>

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à UFMG, à CAPES, ao CNPq, à FAPEMIG (PPM-00281-17), à Rede Mineira de Química e ao INCT-MIDAS (MCT/CNPQ/CAPES/FAPS no. 16/2014).

## REFERÊNCIAS

- Brown, T. L.; LeMay, H. E.; Bursten, B. E.; Woodward, P.; *Chemistry: the central science, 12th ed.*, Pearson/Prentice Hall: Upper Side RIVER, 2011.
- Nicolaou, K. C.; Hale, C. R. H.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. A.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5185.
- Wender, P. A.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1.
- Nicolaou, K. C.; *Proceedings. Math. Phys. Eng. Sci.* **2014**, *470*, 20130690.
- Levere, T. H.; *Transforming matter: a history of chemistry from alchemy to the buckyball, 1st. ed.*, John Hopkins University Press: Baltimore, 2001.
- Morris, P. J. T.; Travis, A. S.; *Am. Dyest. Report.* **1992**, *81*, 1.
- Guaratini, C.; Zanoni, M. V. B.; *Quim. Nova* **2000**, *23*, 71.
- Gürses A.; Açıkıldız M.; Güneş K.; G. M. S.; *Dyes and Pigments, 1st ed.*, Springer: Cham, 2016.
- Rees, T. W.; Baranoff, E.; *Polyhedron* **2014**, *82*, 37.
- Duan, J.; Tang, Q.; *Dalt. Trans.* **2019**, *48*, 799.
- <http://edition.cnn.com/2005/TECH/01/03/cnn25.top25.innovations/>, acessada em Novembro de 2020.
- Borchardt, J. K.; *Mater. Today* **2004**, *7*, 42.
- <https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/oled-market-200.html>, acessada em Novembro de 2020.
- M. G. Craford and F. M. Steranka Em *Encyclopedia of Applied Physics*; Trigg, G, ed.; 8<sup>th</sup>. ed., VCH: New York, 1994.
- Valeur, B. *Molecular Fluorescence: Principles and Applications*, 1<sup>st</sup>. ed, Wiley: Weinheim, 2001.
- Destriau, G.; *J. Chim. Phys.* **1936**, *33*, 587.
- Holonyak Jr.; N.; Bevacqua, S. F.; *Appl. Phys. Lett.* **1962**, *1*, 82.
- Pope, M.; Kallmann, H. P.; Magnante, P.; *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2042.
- Bardeen, J.; Brattain, W. H.; *Phys. Rev.* **1948**, *74*, 230.
- Spear, W. E.; Le Comber, P. G.; *Solid State Commun.* **1975**, *17*, 1193.
- Comber, P. G. le; Spear, W. E.; Ghaith, A.; *Electron. Lett.* **1979**, *15*, 179.
- Snell, A. J.; Mackenzie, K. D.; Spear, W. E.; Le-Comber, P. G.; Hughes, A. J.; *Appl. Phys.* **1981**, *24*, 357.
- Zhou, Y., Han, S.-T.; Roy, V. A. L.; *Nanocomposite Dielectric Materials for Organic Flexible Electronics Em: Nanocrystalline Materials: Their Synthesis-Structure-Property Relationships and*

- Applications.*; Tjong, S.-C. ed., 2<sup>nd</sup> ed., Elsevier: Amsterdam, 2014, cap. 6.
24. Letheby, H.; *J. Chem. Soc.* **1862**, 15, 161.
  25. Barbe, D. F.; Westgate, C. R.; *J. Phys. Chem. Solids* **1970**, 31, 2679.
  26. Ebisawa, F.; Kurokawa, T.; Nara, S.; *J. Appl. Phys.* **1983**, 54, 3255.
  27. Tsumura, A.; Koezuka, H.; Ando, T.; *Appl. Phys. Lett.* **1986**, 49, 1210.
  28. Tsumura, A.; Koezuka, H.; Ando, T.; *Synth. Met.* **1988**, 25, 11.
  29. Horowitz, G.; Fichou, D.; Peng, X.; Xu, Z.; Garnier, F.; *Solid State Commun.* **1989**, 72, 381.
  30. Horowitz, G.; Peng, X.; Fichou, D.; Garnier, F.; *J. Appl. Phys.* **1990**, 67, 528.
  31. Klauk, H. *Organic electronics: materials, manufacturing, and applications*, 1<sup>st</sup> ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2006.
  32. Lin, Y.-Y.; Gundlach, D. J.; Nelson, S. F.; Jackson, T. N.; *IEEE Electron Device Lett.* **1997**, 18, 606.
  33. Chiang, C. K.; Fincher, C. R.; Park, Y. W.; Heeger, A. J.; Shirakawa, H.; Louis, E. J.; Gau, S. C.; MacDiarmid, A. G.; *Phys. Rev. Lett.* **1977**, 39, 1098.
  34. Shirakawa, H.; Louis, E. J.; MacDiarmid, A. G.; Chiang, C. K.; Heeger, A. J.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 578.
  35. Chiang, C. K.; Park, Y. W.; Heeger, A. J.; Shirakawa, H.; Louis, E. J.; MacDiarmid, A. G.; *J. Chem. Phys.* **1978**, 69, 5098.
  36. Maia, D. J.; De Paoli, M.-A.; Alves, O. L.; Zarbin, A. J. G.; Neves, S. das; *Quim. Nova* **2000**, 23, 204.
  37. Heeger, A. J.; *Rev. Mod. Phys.* **2001**, 73, 681.
  38. MacDiarmid, A. G.; *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, 40, 2581.
  39. Shirakawa, H.; *Rev. Mod. Phys.* **2001**, 73, 713.
  40. Tang, C. W.; VanSlyke, S. A.; *Appl. Phys. Lett.* **1987**, 51, 913.
  41. Siringhaus, H.; Tessler, N.; Friend, R. H.; *Science* **1998**, 280, 1741.
  42. Horowitz, G.; Peng, X.-Z.; Fichou, D.; Garnier, F.; *Synth. Met.* **1992**, 51, 419.
  43. Burroughes, J. H.; Bradley, D. D. C.; Brown, A. R.; Marks, R. N.; Mackay, K.; Friend, R. H.; Burns, P. L.; Holmes, A. B.; *Nature* **1990**, 347, 539.
  44. Garnier, F.; Hajlaoui, R.; Yassar, A.; Srivastava, P.; *Science* **1994**, 265, 1684.
  45. Köhler, A.; Bässler, H.; *Mater. Sci. Eng. Reports* **2009**, 66, 71.
  46. Chen, Y.; Wan, X.; Long, G.; *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2645.
  47. Dechun, Z.; *Chemical and photophysical properties of materials for OLEDs Em: Organic Light-Emitting Diodes (OLEDs) Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials*; Buckley, A. ed.; 1<sup>st</sup> ed., Woodhead Publishing: New Delhi, 2013, cap.4.
  48. Holmes, A. B.; Bradley, D. D. C.; Brown, A. R.; Burn, P. L.; Burroughes, J. H.; Friend, R. H.; Greenham, N. C.; Gymer, R. W.; Halliday, D. A.; Jackson, R. W.; Kraft, A.; Martens, J. H. F.; Pichler, K.; Samuel, I. D. W.; *Synth. Met.* **1993**, 57, 4031.
  49. Grice, A. W.; Bradley, D. D. C.; Bernius, M. T.; Inbasekaran, M.; Wu, W. W.; Woo, E. P.; *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 73, 629.
  50. Braun, D.; Gustafsson, G.; McBranch, D.; Heeger, A. J.; *J. Appl. Phys.* **1992**, 72, 564.
  51. Elschner, A.; Kirchmeyer, S.; Lovenich, W.; Merker, U.; Reuter, K.; *PEDOT: principles and applications of an intrinsically conductive polymer*, 1<sup>st</sup> ed., CRC Press: Boca Raton, 2010.
  52. Theander, M.; Inganäs, O.; Mammo, W.; Olinga, T.; Svensson, M.; Andersson, M. R.; *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 7771.
  53. R. Andersson, M.; Thomas, O.; Mammo, W.; Svensson, M.; Theander, M.; Inganäs, O.; *J. Mater. Chem.* **1999**, 9, 1933.
  54. Kobayashi, S.; Müllen, eds.; *K. Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, 1<sup>st</sup> ed., Springer: Berlin, 2015.
  55. Beaujuge, P. M.; Reynolds, J. R.; *Chem. Rev.* **2010**, 110, 268.
  56. Dyer, A. L.; Craig, M. R.; Babiarz, J. E.; Kiyak, K.; Reynolds, J. R.; *Macromolecules* **2010**, 43, 4460.
  57. O'Regan, B.; Grätzel, M.; *Nature* **1991**, 353, 737.
  58. Hagfeldt, A.; Grätzel, M.; *Chem. Rev.* **1995**, 95, 49.
  59. Grätzel, M.; *Nature* **2001**, 414, 338.
  60. Nazeeruddin, M. K.; Baranoff, E.; Grätzel, M.; *Sol. Energy* **2011**, 85, 1172.
  61. Al-Alwani, M. A. M.; Mohamad, A. B.; Ludin, N. A.; Kadhum, A. A. H.; Sopian, K.; *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2016**, 65, 183.
  62. <https://newatlas.com/first-commercial-application-dssc-solar-technology/13100/>, acessada em Novembro de 2020.
  63. [https://infinitypv.com/technology/manufacturing\\_figura\\_cedida\\_pela\\_InfinityPV](https://infinitypv.com/technology/manufacturing_figura_cedida_pela_InfinityPV).
  64. <https://www.engadget.com/2007-10-01-the-sonydrive-xel-1-oled-tv-1-000-000-1-contrast-starting-decem.html>, acessada em Novembro de 2020.
  65. <https://www.statista.com/statistics/461316/global-tv-unit-sales/>, acessada em Novembro de 2020.
  66. <https://newzoo.com/insights/articles/over-one-billion-smartphones-globally-have-an-oled-screen/>, acessada em Novembro de 2020.
  67. <https://br.freepik.com/vetores-gratis/composicao-realista-de-smartphone-dobavel-com-fun>

- do-ambiente-azul-escuro-e-telefone-aberto-em-maos-humanas\_15405408.htm#query=celular%20dobr%C3%A1vel&position=4&from\_view=search
68. Qian, G.; Wang, Z. Y.; *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1006.
69. Qian, G.; Zhong, Z.; Luo, M.; Yu, D.; Zhang, Z.; Wang, Z. Y.; Ma, D.; *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 111.
70. Haque, A.; Faizi, M. S. H.; Rather, J. A.; Khan, M. S.; *Bioorganic Med. Chem.* **2017**, *25*, 2017.
71. Zhang, Y.; Wang, Y.; Song, J.; Qu, J.; Li, B.; Zhu, W.; Wong, W. Y.; *Adv. Opt. Mater.* **2018**, *6*, 1.
72. Zampetti, A.; Minotto, A.; Cacialli, F.; *Adv. Funct. Mater.* **2019**, *29*, 1807623.
73. Tang, S.; Murto, P.; Xu, X.; Larsen, C.; Wang, E.; Edman, L.; *Chem. Mater.* **2017**, *29*, 7750.
74. Murto, P.; Tang, S.; Larsen, C.; Xu, X.; Sandström, A.; Pietarinen, J.; Bagemihl, B.; Abdulahi, B. A.; Mammo, W.; Andersson, M. R.; Wang, E.; Edman, L.; *ACS Appl. Energy Mater.* **2018**, *1*, 1753.
75. Xiang, H.; Cheng, J.; Ma, X.; Zhou, X.; Chruma, J. J.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6128.
76. Wang, Z. Y. *Near-infrared organic materials and emerging applications*, 1<sup>st</sup> ed., CRC Press: Boca Raton, 2013.
77. Schanze, K. S.; Reynolds, J. R.; Boncella, J. M.; Harrison, B. S.; Foley, T. J.; Bouguettaya, M.; Kang, T.-S.; *Synth. Met.* **2003**, *137*, 1013.
78. Hong, G.; Antaris, A. L.; Dai, H.; *Nat. Biomed. Eng.* **2017**, *1*, 10.
79. Chen, H.; Dong, B.; Tang, Y.; Lin, W.; *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1410.
80. Koppe, M.; Egelhaaf, H. J.; Dennler, G.; Scharber, M. C.; Brabec, C. J.; Schilinsky, P.; Hoth, C. N.; *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 338.
81. Ibrahim-Ouali, M.; Dumur, F. R.; *Molecules* **2019**, *24*, 1412.
82. Hardin, B. E.; Snaith, H. J.; McGehee, M. D.; *Nat. Photonics* **2012**, *6*, 162.
83. Bergmann, L.; Zink, D. M.; Bräse, S.; Baumann, T.; Volz, D.; *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 22.
84. Pan, Y.; Li, W.; Zhang, S.; Yao, L.; Gu, C.; Xu, H.; Yang, B.; Ma, Y.; *Adv. Opt. Mater.* **2014**, *2*, 510.
85. Cheng, X.; Liang, M.; Sun, S.; Shi, Y.; Ma, Z.; Sun, Z.; Xue, S.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5375.
86. Zhang, Q.; Kuwabara, H.; Potscavage, W. J.; Huang, S.; Hatae, Y.; Shibata, T.; Adachi, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 18070.
87. Li, W.; Pan, Y.; Yao, L.; Liu, H.; Zhang, S.; Wang, C.; Shen, F.; Lu, P.; Yang, B.; Ma, Y.; *Adv. Opt. Mater.* **2014**, *2*, 892.
88. Samori, P.; Cacialli, F.; *Polymer* **2011**, *1*, 2.
89. Sallenave, X.; Bucinkas, A.; Salman, S.; Volyniuk, D.; Bezvikonnyi, O.; Mimaite, V.; Grazulevicius, J. V.; Sini, G.; *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122*, 10138.
90. Ellinger, S.; Graham, K. R.; Shi, P.; Farley, R. T.; Steckler, T. T.; Brookins, R. N.; Taranekekar, P.; Mei, J.; Padilha, L. A.; Ensley, T. R.; Hu, H.; Webster, S.; Hagan, D. J.; Van Stryland, E. W.; Schanze, K. S.; Reynolds, J. R.; *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 3805.
91. Yoon, M.-H.; Facchetti, A.; Stern, C. E.; Marks, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5792.
92. Venkataraman, D.; Yurt, S.; Venkataraman, B. H.; Gavvalapalli, N.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 947.
93. Wender, P. A.; Quiroz, R. V.; Stevens, M. C.; *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 752.
94. Pilli, R. A.; Assis, F. F. D. E.; *An. Acad. Bras. Ciências* **2018**, *90*, 895.
95. Olmo, F.; Rotger, C.; Ramírez-Macías, I.; Martínez, L.; Marín, C.; Carreras, L.; Urbanová, K.; Vega, M.; Chaves-Lemaur, G.; Sampedro, A.; Rosales, M. J.; Sánchez-Moreno, M.; Costa, A.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 987.
96. Donnici, C.; Ferreira de Oliveira, I.; Temba, E.; de, C.; *Quim. Nova* **2002**, *25*, 668.
97. Lima, R.; Teixeira, L. R.; Beraldo, H.; Almeida, A. B.; Donnici, C. L.; Fabris, J. D.; *Transit. Met. Chem.* **2000**, *25*, 338.
98. de Araujo, M. P.; de Figueiredo, A. T.; Bogado, A. L.; Von Poelhsitz, G.; Ellena, J.; Castellano, E. E.; Donnici, C. L.; Comasseto, J. V.; Batista, A. A.; *Organometallics* **2005**, *24*, 6159.
99. Santiago, M. O.; Batista, A. A.; de Araújo, M. P.; Donnici, C. L.; Moreira, I. de S.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Santos, S. dos; Queiroz, S. L.; *Transit. Met. Chem.* **2005**, *30*, 170.
100. Ribeiro, P. E. A.; Donnici, C. L.; dos Santos, E. N.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2037.
101. Toma, H. E.; Serrasqueiro, R. M.; Rocha, R. C.; Demets, G. J. F.; Winnischofer, H.; Araki, K.; Ribeiro, P. E. A.; Donnici, C. L.; *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2000**, *135*, 185.
102. Demets, G. J. F.; Toma, H. E.; de Castro, M. C. R.; Donnici, C. L.; *J. Chem. Res.* **2001**, *2001*, 110.
103. Batista, A.; Santiago, M.; Donnici, C.; Moreira, I.; Healy, P.; Berners-Price, S.; Queiroz, S.; *Polyhedron* **2001**, *20*, 2123.
104. Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553.
105. de Abreu Alves, M. R.; Calado, H. D. R.; Matencio, T.; Donnici, C. L.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2165.
106. Anctil, E. J.-G.; Snieckus, V.; *Met. Cross-Coupling React.* **2004**, 761.
107. Kurti, L.; Czako, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, 1<sup>st</sup> ed., Elsevier Academic: Burlington, 2005.
108. Holdcroft, S.; Li, Y.; Vamvounis, G.; Aziz, H.; Popovic, Z. D. *Tuning Optical and Electro-luminescent Properties of Poly (thiophene) via*

- Post-Functionalization*, Em: *Chromogenic Phenomena in Polymers*; Jenekhe, S. A.; Kiserow, D. J. eds.; 1<sup>st</sup> ed., American Chemical Society: Washington, 2004, cap. 17.
109. Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F.; *Synlett* **2009**, 2740.
110. Lukevics, E.; Arsenyan, P.; Pudova, O.; *Heterocycles* **2003**, 60, 663.
111. Andersson, M. R.; Selse, D.; Berggren, M.; Jaervinen, H.; Hjertberg, T.; Inganaes, O.; Wennerstroem, O.; Oesterholm, J.-E.; *Macromolecules* **1994**, 27, 6503.
112. Bizzarri, P. C.; Andreani, F.; Casa, C. D.; Lanzi, M.; Salatelli, E.; *Synth. Met.* **1995**, 75, 141.
113. Hirota, N.; Hisamatsu, N.; Maeda, S.; Tsukahara, H.; Hyodo, K.; *Synth. Met.* **1996**, 80, 67.
114. Hong, X.; Tyson, J. C.; Middlecoff, J. S.; Collard, D. M.; *Macromolecules* **1999**, 32, 4232.
115. Ganapathy, H. S.; Kim, J. S.; Jin, S.-H.; Gal, Y.-S.; Lim, K. T.; *Synth. Met.* **2006**, 156, 70.
116. Patrício, P. S. O.; Calado, H. D. R.; de Oliveira, F. A. C.; Righi, A.; Neves, B. R. A.; Silva, G. G.; Cury, L. A.; *J. Phys. Condens. Matter* **2006**, 18, 7529.
117. Roncali, J.; *Chem. Rev.* **1997**, 97, 173.
118. Pang, Y.; Li, X.; Ding, H.; Shi, G.; Jin, L.; *Electrochim. Acta* **2007**, 52, 6172.
119. Latonen, R.-M.; Lönnqvist, J.-E.; Jalander, L.; Kvarnström, C.; Ivaska, A.; *Electrochim. Acta* **2006**, 51, 1244.
120. Tang, H.; Zhou, Z.; Zhong, Y.; Liao, H.; Zhu, L.; *Thin Solid Films* **2006**, 515, 2447.
121. Mert, O.; Sahin, E.; Ertas, E.; Ozturk, T.; Aydin, E. A.; Toppare, L.; *J. Electroanal. Chem.* **2006**, 591, 53.
122. Moskwa, T.; Domagala, W.; Czardybon, A.; Pilawa, B.; Lapkowski, M.; *Synth. Met.* **2005**, 152, 189.
123. Zykwincka, A.; Domagala, W.; Czardybon, A.; Pilawa, B.; Lapkowski, M.; *Electrochim. Acta* **2006**, 51, 2135.
124. Blankespoor, R. L.; Miller, L. L.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 90.
125. Pohjakallio, M.; Sundholm, G.; *Synth. Met.* **1993**, 55, 1590.
126. Sahin, E.; Camurlu, P.; Toppare, L.; Mercore, V. M.; Cianga, I.; Yagci, Y.; *J. Electroanal. Chem.* **2005**, 579, 189.
127. Fouad, I.; Mechbal, Z.; Chane-Ching, K. I.; Adenier, A.; Maurel, F.; Aaron, J.-J.; Vodicka, P.; Cernovska, K.; Kozmik, V.; Svoboda, J.; *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 1711.
128. Ballarina, B.; Seeber, R.; Tonelli, D.; Andreani, F.; Bizzarri, P. C.; Casa, C. D.; Salatelli, E.; *Synth. Met.* **1997**, 88, 7.
129. Welzel, H.-P.; Kossmehl, G.; Boettcher, H.; Engelmann, G.; Hunnius, W.-D.; *Macromolecules* **1997**, 30, 7419.
130. Ribeiro, A. S.; Gazotti, W. A.; dos Santos Filho, P. F.; De Paoli, M.-A.; *Synth. Met.* **2004**, 145, 43.
131. Dang, X. D.; Intelmann, C. M.; Rammelt, U.; Plieth, W.; *J. Solid State Electrochem.* **2005**, 9, 706.
132. Calado, H. D. R.; Matencio, T.; Donnici, C. L.; Cury, L. A.; Rieumont, J.; Pernaut, J.-M.; *Synth. Met.* **2008**, 158, 1037.
133. Alves, M. R. A.; Calado, H. D. R.; Donnici, C. L.; Matencio, T.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 248.
134. Alves, M. R. A.; Calado, H. D. R.; Donnici, C. L.; Matencio, T.; *Synth. Met.* **2010**, 160, 22.
135. Ie, Y.; Aso, Y.; *Polym. J.* **2017**, 49, 13.
136. Jiang, J.-M.; Yuan, M.-C.; Dinakaran, K.; Hariharan, A.; Wei, K.-H.; *J. Mater. Chem. A* **2013**, 1, 4415.
137. Trigueiro, J. P. C.; Matencio, T.; Moraga, G. A.; Lopez, C.; *Quím. Nova* **2006**, 29, 1078.
138. Alves, M. R. de A.; Reis, R. N. C.; Oliveira, J. G. de; Calado, H. D. R.; Donnici, C. L.; Matencio, T.; *Electrochim. Acta* **2013**, 105, 347.
139. Alves, M.; Calado, H.; Donnici, C.; Matencio, T.; *Adv. Mater. Sci. Eng.* **2012**, 7, 249.
140. de Araujo, M. H.; Matencio, T.; Donnici, C. L.; Calado, H. D. R.; *J. Solid State Electr.* **2016**, 20, 2541.
141. Ávila-Costa, M.; Donnici, C. L.; Rezende Calado, H. D.; Cury, L. A.; *Synth. Met.* **2019**, 250, 161.
142. Ávila-Costa, M.; Donnici, C. L.; Dos Santos, J. D.; Diniz, R.; Barros-Barbosa, A.; Cuin, A.; de Oliveira, L. F. C.; *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.* **2019**, 223, 117354.
143. Franco-Braga, J.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2020.
144. de Araujo, M. H.; Silva, W. M.; Rocco, M. L. M.; Donnici, C. L.; Calado, H. D. R.; *Electrochim. Acta* **2020**, 350, 136212.
145. de Araujo, M. H.; Silva, W. M.; Rocco, M. L. M.; Donnici, C. L.; Calado, H. D. R.; *Synth. Met.* **2020**, 266, 116418.
146. Araujo, M. H.; Souza, C. M.; Carpentero, V. C.; Donnici, C. L.; *Rev. Virtual Quím.* **2020**, 12, 1342.
147. M-Souza, C. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2020.
148. Donnici, C. L.; Araújo, M. H.; M-Souza, C.; Cattony-Carpentero; *V. Resumos da 42a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química 2019*, Joinville, Brasil, 2019.
149. Correa, L. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil, 2017.
150. Donnici, C. L.; Araújo, M. H.; Calado, H. D. R.; Ávila-Costa, M.; Alves-Correa, L.; M-Souza, C.; Franco-Braga, J.; Barros-Barbosa, A.; Cattony-Carpentero, V.; *47th IUPAC (Int. Union Pure Applied Chem) WORLD CONGRESS*, Paris, France, 2019.

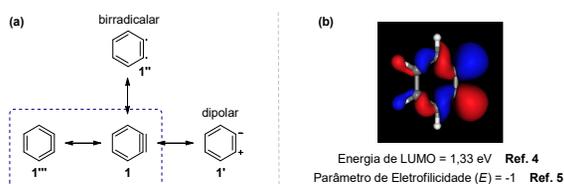
## A QUÍMICA DE BENZINO COM TMS-ARIL TRI-FLÚOR-METANOSSULFONATOS NO BRASIL

Bruno H. Rita<sup>a</sup>, Tamiris R. C. Silva<sup>a</sup> e Cristiano Raminelli<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** TMS-aril triflatos; benzino; arinos

### INTRODUÇÃO

A química de benzino (**1**) teve início na primeira metade do século XX, mediante as contribuições de alguns grupos de pesquisa,<sup>1</sup> dentre os quais destacamos o grupo de Wittig, pelo estudo da reação de halobenzenos com fenilítio, resultando na formação de bifenila, por meio de estrutura zwitteriônica (**1'**) usada para representar 1,2-desidrobenceno.<sup>2</sup> Em 1953, Roberts et al. divulgaram experimentos envolvendo a reação de clorobenceno marcado com <sup>14</sup>C na posição *ipso* e amideto de sódio em amônia líquida resultando na formação de anilinas, uma delas contendo <sup>14</sup>C na posição *ipso* e a outra contendo <sup>14</sup>C na posição *orto*, em quantidades praticamente equivalentes, presumivelmente através de mecanismo envolvendo etapas de eliminação e adição via intermediário simétrico, sem cargas formais (**1''**) e sem elétrons desemparelhados (**1'''**), denominado benzino (**1**).<sup>3</sup> Nos anos seguintes, vários estudos práticos e teóricos foram realizados visando compreender a estrutura e a reatividade de benzino (**1**),<sup>1,4,5</sup> que tem sido representado por algumas estruturas de ressonância, sendo as estruturas **1** e também **1'''** as que mais contribuem para a estrutura do híbrido de ressonância.<sup>1</sup> Adicionalmente, benzino (**1**) foi classificado (preferencialmente) como uma espécie eletrofílica, devido à energia relativamente baixa calculada para o seu orbital molecular de mais baixa energia desocupado (LUMO),<sup>4</sup> bem como por experimentos que determinaram o seu parâmetro de eletrofilicidade (*E*), que pode ser comparado ao parâmetro de eletrofilicidade de carbocátions<sup>5</sup> (Figura 1).

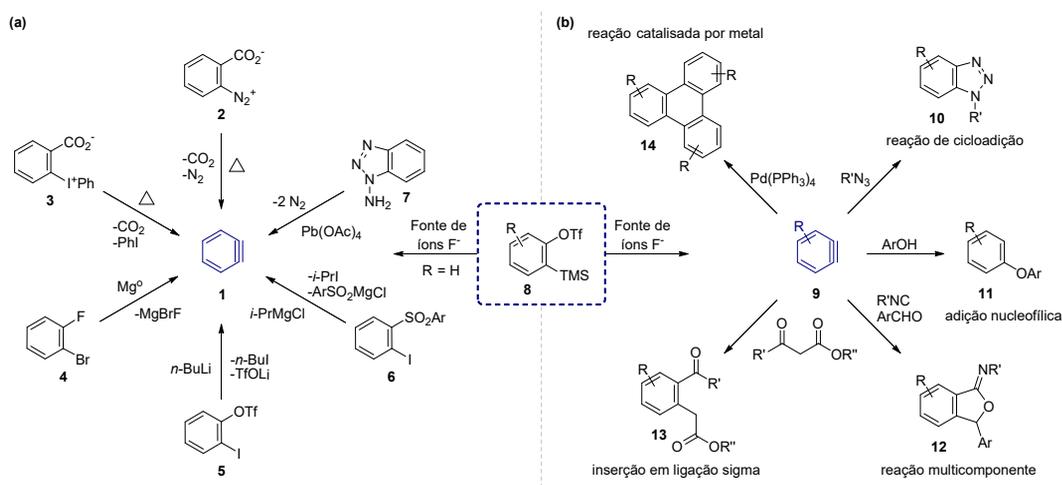


**Figura 1.** (a) Estruturas de ressonância para benzino (**1**). (b) Orbital molecular LUMO obtido para benzino (**1**) empregando método DFT (B3LYP/6-311++G(d,p)) com o Programa Gaussian 03.

Ao longo do século XX, benzino (**1**) deixou de ser um intermediário altamente reativo “não observável” e teve a sua estrutura determinada por meio de diversas técnicas espectroscópicas e espectrométricas.<sup>1,6-9</sup> No início dos anos 60, Berry, Spokes e Stiles obtiveram, pela primeira vez, por fotólise de benzenodiazônio-2-carboxilato (**2**), o espectro de ultravioleta (UV) para benzino (**1**) (no estado gasoso), com  $\lambda_{\text{max}}$  em  $242 \pm 3$  nm.<sup>6</sup> Em 1973, Chapman et al. registraram o espectro de infravermelho (IV) para benzino (**1**), com bandas de absorção em 1627, 1607, 1451, 1053, 1038, 849, 736 e 469  $\text{cm}^{-1}$ , gerado fotoquimicamente tanto a partir de peróxido de ftaloíla quanto de benzociclobutenediona em matriz de argônio a 8 K.<sup>7</sup> No final da década de 1990, Warmuth relatou a fotólise de benzociclobutenodiona, com a formação de benzino (**1**), na cavidade interna de um hemiacarcerando, proporcionando a obtenção de espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono 13 (RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C), em solução a temperatura relativamente baixa, para a espécie **1**. A atribuição dos sinais dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C à estrutura da espécie **1** foi possível através de diversos experimentos, incluindo transformações com materiais de partida contendo átomos de deutério e de carbono 13. A

atribuição dos sinais de RMN realizada para o intermediário **1** foi confirmada mediante um estudo teórico minucioso.<sup>8</sup> Em 1964, Berry, Clardy e Schafer realizaram a fotodecomposição de benzenodiazônio-2-carboxilato (**2**) e propuseram por espectrometria de massas resolvida no tempo a formação de benzino (**1**) (no estado gasoso), considerando o aparecimento de um sinal com  $m/z$  76 (atribuído a espécie **1**), que ao desaparecer resultava em um sinal referente ao bifenileno com  $m/z$  152.<sup>9</sup>

Paralelamente, benzino (**1**) e seus derivados, nomeados como arinos (**9**), passaram a apresentar reconhecida importância em química orgânica preparativa, sendo empregados com sucesso em sínteses de produtos naturais<sup>10</sup> e preparações de materiais funcionais.<sup>11</sup> Neste contexto, vários métodos para a formação de benzino (**1**) foram desenvolvidos,<sup>12-18</sup> dentre os quais destacamos as decomposições térmicas de benzenodiazônio-2-carboxilato (**2**)<sup>12,13</sup> e de difeniliodônio-2-carboxilato (**3**),<sup>12,14</sup> a reação de eliminação resultante da adição oxidativa de magnésio em 1-bromo-2-flúor-benzeno (**4**),<sup>12,15</sup> a reação de eliminação proveniente da troca iodo-lítio em 2-iodofenil tri-flúor-metanossulfonato (**5**),<sup>12,16</sup> a reação de eliminação resultante da troca iodo-magnésio em 2-iodofenil 4-clorobenzenossulfonato (**6**)<sup>12,17</sup> e a reação de oxidação de 1-aminobenzotriazol na presença de acetato de chumbo (IV) (**7**)<sup>12,18</sup> (**Esquema 1a**).

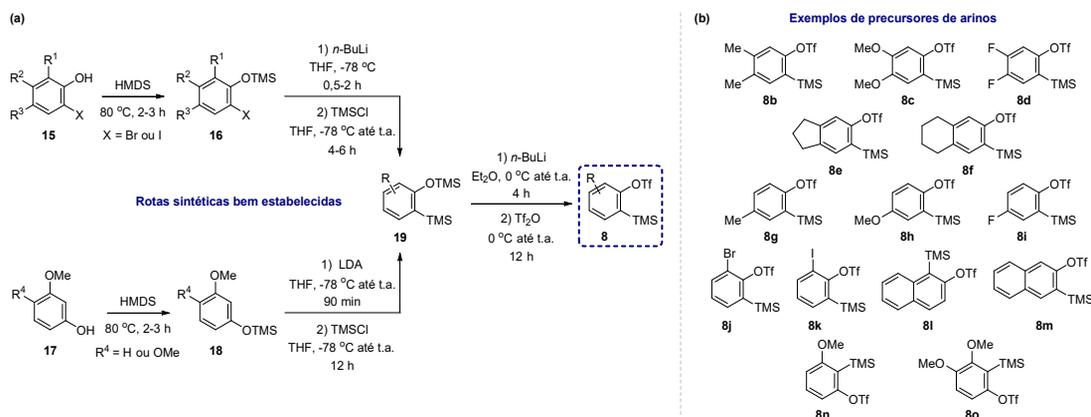


**Esquema 1.** (a) Métodos clássicos para a geração de benzino (**1**). (b) Reações envolvendo TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos (**8**) como precursores de arinos (**9**).

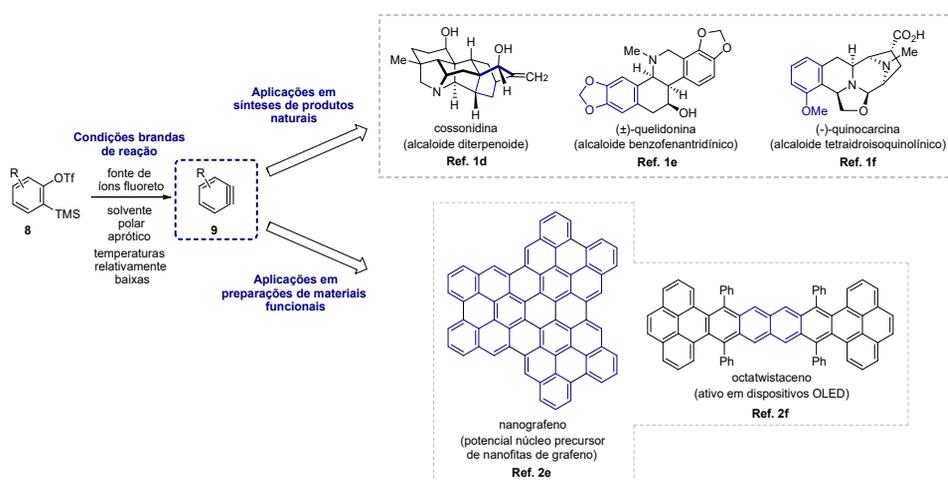
Embora os métodos para a geração de benzino (**1**) delineados no **Esquema 1a** possam ser considerados relevantes no atual contexto da química de benzino,<sup>12-18</sup> eles fazem uso de condições drásticas, envolvendo altas temperaturas, bases fortes e oxidantes tóxicos. Conseqüentemente, o desenvolvimento de métodos que fazem uso de condições brandas para a formação de arinos (**9**) tem sido uma área bastante explorada.<sup>19</sup> Entretanto, TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos (**8**) têm se destacado como uma alternativa conveniente para a formação de benzino (**1**) e de arinos (**9**) sob condições brandas,<sup>20,21</sup> com emprego em diversas transformações orgânicas, dentre as quais mencionamos reações de cicloadição,<sup>22a</sup> adições nucleofílicas,<sup>22b</sup> reações multicomponentes,<sup>22c</sup> inserções em ligações sigma<sup>22d</sup> e reações catalisadas por metais<sup>22e</sup> (**Esquema 1b**).<sup>21</sup>

Considerando a relevância de TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos (**8**) em química orgânica preparativa, rotas bem estabelecidas têm sido empregadas em suas sínteses,<sup>20,23</sup> levando a precursores de arinos simétricos e não simétricos, contendo grupos substituintes doadores e retiradores de elétrons (**Esquema 2**), com aplicações em sínteses totais de produtos naturais<sup>10</sup> e preparações de materiais funcionais<sup>11</sup> (**Esquema 3**).

Motivados pela versatilidade sintética de TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos (**8**), nosso grupo de pesquisa tem contribuído com esta área por meio do desenvolvimento de alguns métodos e rotas sintéticas, bem como através de sínteses totais de compostos aporfinoides bioativos, que serão apresentados ao longo do texto. Trabalhos de outros grupos de pesquisa brasileiros, publicados em colaboração ou não com o nosso grupo de investigação, envolvendo os precursores de arinos **8**, também serão discutidos neste capítulo.



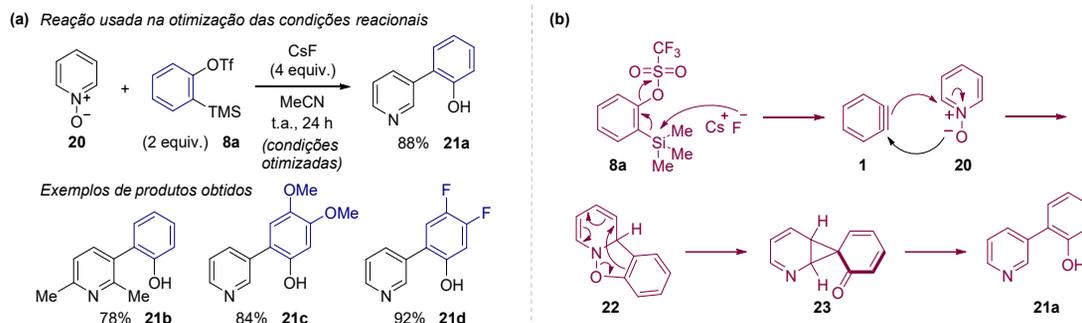
**Esquema 2.** (a) Rotas sintéticas para obter TMS-aryl tri-flúor-metanossulfonatos (8). (b) Exemplos de TMS-aryl tri-flúor-metanossulfonatos (8).



**Esquema 3.** Exemplos de aplicações de TMS-aryl tri-flúor-metanossulfonatos (8) em química orgânica preparativa.

## MÉTODOS SINTÉTICOS EMPREGANDO TMS-ARIL TRIFLATOS

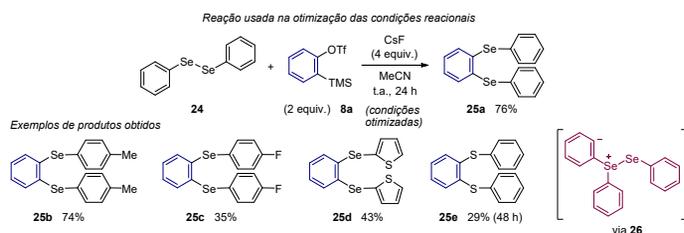
Em 2006, publicamos o nosso primeiro trabalho envolvendo química de benzino (1), submetendo *N*-óxidos de piridina (20) à reação com TMS-aryl tri-flúor-metanossulfonatos (8), na presença de fluoreto de céσιο em acetonitrila a temperatura ambiente, resultando na formação regioselectiva de 3-(2-hidróxi-fenil)piridinas substituídas (21) em rendimentos entre 42-92%<sup>24</sup> (Esquema 4a).



**Esquema 4.** (a) Preparação de 3-(2-hidróxi-fenil)piridinas (21). (b) Mecanismos propostos para a transformação.

As 3-(2-hidroxi-fenil)piridinas substituídas (**21**) foram obtidas regioselectivamente, através de uma reação de cicloadição [3 + 2], seguida por rearranjos que, presumivelmente, compreenderam a formação de intermediário, exemplificado pela espécie **23**,<sup>24</sup> proposta em trabalho publicado na década de 1970 por Abramovitch et al.<sup>25</sup> (**Esquema 4b**).

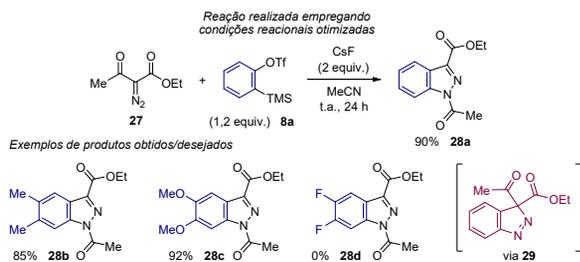
No ano seguinte, desenvolvemos a reação entre di(hetero)aril dicalcogenetos (**24**) e 2-(trimetilsilil)fenil tri-fluórumetanossulfonato (**8a**), na presença de fluoreto de céσιο em acetonitrila a temperatura ambiente, resultando na formação de 1,2-bis((hetero)arilcalcogenil)benzenos (**25**) em rendimentos entre 29-76%<sup>26</sup> (**Esquema 5**).



**Esquema 5.** Preparação de 1,2-bis((hetero)arilcalcogenil)benzenos (**25**) empregando química de benzino (**1**).

Os 1,2-bis((hetero)arilcalcogenil)benzenos (**25**) foram obtidos formalmente por reação de inserção de benzino em ligações calcogênio-calcogênio, através da formação de intermediário zwitteriônico (**26**). Vale mencionar que a inserção de benzino (**1**) em difenil dissulfeto foi relativamente lenta e em difenil ditelureto não foi reprodutível<sup>26</sup> (**Esquema 5**).

Em 2008, estivemos envolvidos na publicação de um trabalho, no qual desenvolvemos a reação entre 2-diazoacetato de etila (**27**) e TMS-aril tri-fluórumetanossulfonatos (**8**), na presença de fluoreto de céσιο em acetonitrila a temperatura ambiente, resultando na formação de 1-acetil indazóis substituídos (**28**) em rendimentos entre 85-92%<sup>27</sup> (**Esquema 6**).



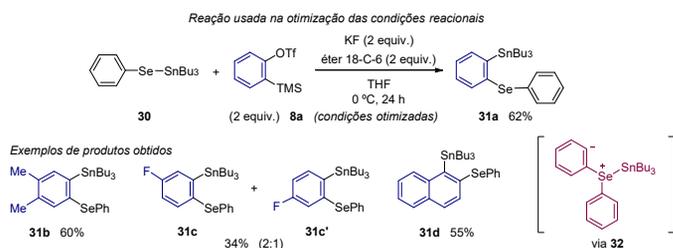
**Esquema 6.** Preparação de 1-acetil indazóis (**27**) usando TMS-aril tri-fluórumetanossulfonatos (**8**).

Foram obtidos 1-acetil indazóis substituídos (**28**) quando precursores de arinos **8** contendo grupos doadores de elétrons foram empregados, através de uma reação de cicloadição [3 + 2], que promoveu a formação de intermediário, exemplificado pela espécie **29**, seguida por migração de acetila<sup>27</sup> (**Esquema 6**).

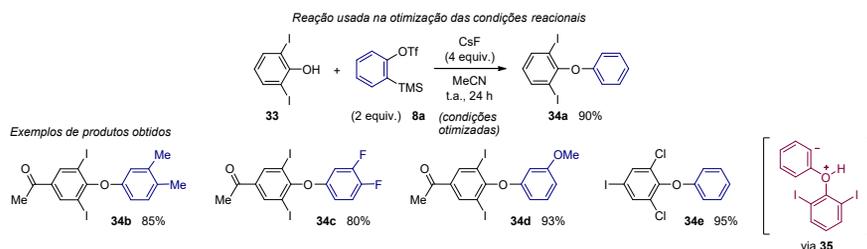
Dois anos mais tarde, divulgamos a reação entre tributil(fenilselanyl)estanoana (**30**) e TMS-aril tri-fluórumetanossulfonatos (**8**), na presença de fluoreto de potássio e éter 18-coroa-6 em tetraidrofurano a 0 °C, promovendo a formação de tributil[(fenilselanyl)aril]estanoanas (**31**) em rendimentos entre 34-62%<sup>28</sup> (**Esquema 7**).

As tributil[(fenilselanyl)aril]estanoanas (**31**) foram obtidas por reação de inserção de arinos em ligação selênio-estanho pela formação de intermediário zwitteriônico (**32**). A versatilidade sintética das selenoestanoanas **31** foi exemplificada pela reação de iodólise da selenoestanoana **31a**, com iodo em diclorometano a temperatura ambiente, resultando em 1-iodo-(2-fenilselanyl)benzeno em 67% de rendimento (produto não apresentado)<sup>28</sup> (**Esquema 7**).

Em 2011, publicamos um trabalho envolvendo a reação entre halofenóis (**33**) e TMS-aril tri-fluórumetanossulfonatos (**8**), empregando fluoreto de céσιο em acetonitrila a temperatura ambiente, resultando na formação de diaril éteres halogenados (**34**) em rendimentos de 65% até quantitativos<sup>29</sup> (**Esquema 8**).



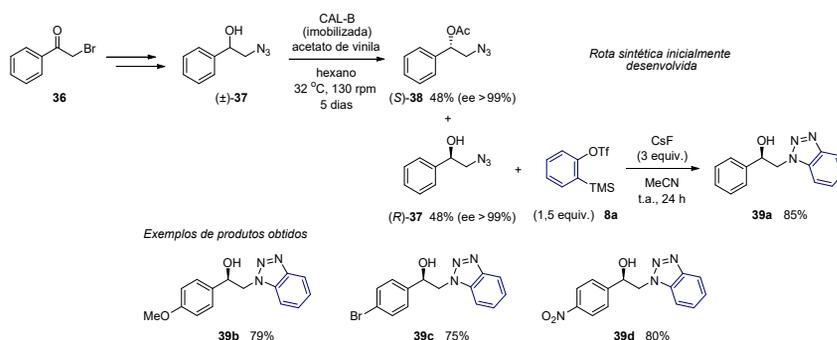
**Esquema 7.** Preparação de tributil[(fenilselanyl)aril]estananos (**31**) usando TMS-aril triflatos (**8**).



**Esquema 8.** Preparação de diaril éteres halogenados (**34**) empregando química de benzino (**1**).

Os diaril éteres halogenados (**34**) foram preparados por reação de acoplamento nucleofílico entre halofenóis (**33**) e arinos, que pode ser considerada formalmente uma reação de inserção em ligação sigma oxigênio-hidrogênio, através da formação de intermediário zwitterônico, exemplificado pela espécie **35**. Vale mencionar que, mediante a transformação desenvolvida, fomos capazes de produzir derivados de hormônios da glândula tireoide com possível aplicação na Química Medicinal<sup>29</sup> (**Esquema 8**).

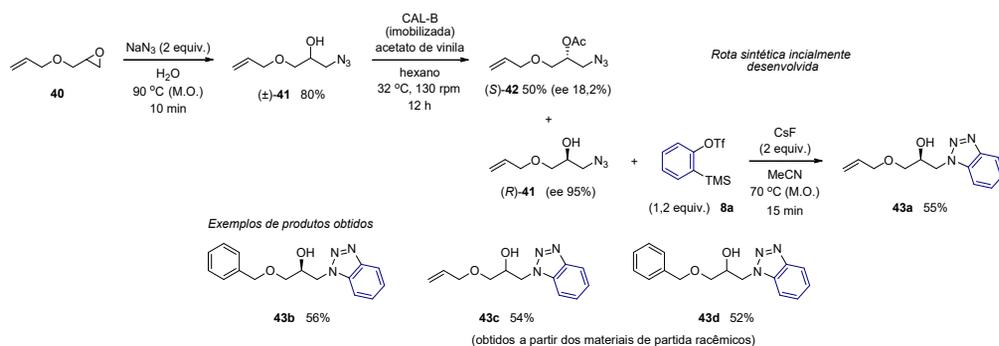
Em colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. André L. M. Porto, da Universidade de São Paulo, campus de São Carlos (USP - São Carlos), desenvolvemos uma rota para a obtenção de benzotriazóis mono-oxigenados quirais (**39**), que foi publicada em 2013<sup>30</sup> (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** Rota para a síntese de benzotriazóis mono-oxigenados quirais (**39**) envolvendo o precursor de benzino **8a**.

Inicialmente,  $\alpha$ -haloacetofenonas (**36**) foram convertidas em ( $\pm$ )-azidofeniletanóis (( $\pm$ )-**37**), que por resolução cinética enzimática empregando acetato de vinila e lipase de *Candida antarctica* imobilizada (CAL-B), em hexano a 32 °C e 130 rpm, resultaram em (*S*)-azidofenilacetatos ((*S*)-**38**) em rendimentos entre 24 e 48% e excessos enantioméricos >99%, bem como em (*R*)-azidofeniletanóis ((*R*)-**37**) em rendimentos entre 44 e 65% e excessos enantioméricos de 49% até >99%. Em seguida, os (*R*)-azidofeniletanóis ((*R*)-**37**) foram submetidos à reação de cicloadição [3 + 2] com 2-(trimetilsilil)fenil tri-fluor-metanossulfonato (**8a**), na presença de fluoreto de célio em acetonitrila a temperatura ambiente, resultando na formação de benzotriazóis mono-oxigenados quirais (**39**), com potenciais farmacológicos inexplorados, em rendimentos entre 76 e 86%<sup>30</sup> (**Esquema 9**).

Dando continuidade à nossa colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Porto (USP - São Carlos), em 2017 estivemos envolvidos na publicação de um artigo, no qual apresentamos uma rota para a obtenção de benzotriazóis di-oxigenados quirais (**43**), com potencial atividade citotóxica contra células tumorais, fazendo uso de aquecimento por micro-ondas na reação de formação do núcleo benzotriazólico através da formação de benzino<sup>31</sup> (**Esquema 10**).

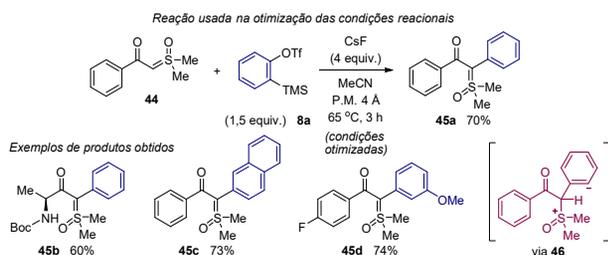


**Esquema 10.** Rota para a síntese de benzotriazóis di-oxigenados quirais (**43**) envolvendo o precursor de benzino **8a**.

Inicialmente, glicidil éteres (**40**) foram submetidos à reação com azida de sódio, em água destilada sob aquecimento a  $90^\circ\text{C}$  por micro-ondas, promovendo a formação de ( $\pm$ )-azidoálcoois (**( $\pm$ )-41**) em tempos de 10 a 90 minutos e rendimentos entre 80 e 85%, que, por resolução cinética enzimática empregando acetato de vinila e lipase de *Candida antarctica* imobilizada (CAL-B), em hexano a  $32^\circ\text{C}$  e 130 rpm, resultaram em (*S*)-azidoacetatos (**(S)-42**) em rendimentos entre 40 e 50% e excessos enantioméricos de 18,2 a 30,5% e em (*R*)-azidoálcoois (**(R)-41**) com excessos enantioméricos de 95%. Em seguida, os (*R*)-azidoálcoois (**(R)-41**) foram submetidos à reação de cicloadição [3 + 2] com 2-(trimetilsilil)fenil tri-fluóR-metanossulfonato (**8a**), na presença de fluoreto de céσιο em acetonitrila sob aquecimento a  $70^\circ\text{C}$  por micro-ondas, resultando na formação de benzotriazóis di-oxigenados quirais (**43**) em apenas 15 minutos, contudo, em rendimentos modestos de 55 a 56%. Embora o aquecimento por micro-ondas tenha reduzido o tempo de reação de 120 para 15 minutos, os rendimentos dos benzotriazóis **43** foram ligeiramente menores do que aqueles obtidos com aquecimento convencional por 120 minutos (62-63%). Vale mencionar que benzotriazóis di-oxigenados racêmicos (**43c** e **43d**) apresentaram valores  $\text{IC}_{50}$  comparáveis ao valor de  $\text{IC}_{50}$  da cisplatina, em células tumorais de sarcoma murino (S180), usando o ensaio colorimétrico de  $\text{MTT}^{31}$  (**Esquema 10**).

Em 2018, Burtoloso et al. publicaram a reação entre ílideos  $\beta$ -cetossulfoxônios (**44**) e TMS-aril tri-fluóR-metanossulfonatos (**8**), na presença de fluoreto de céσιο em acetonitrila com peneira molecular 4 Å a  $65^\circ\text{C}$ , promovendo a formação de ílideos  $\alpha$ -aril- $\beta$ -cetossulfoxônios pró-quirais (**45**) em rendimentos entre 31 e 85%<sup>32</sup> (**Esquema 11**).

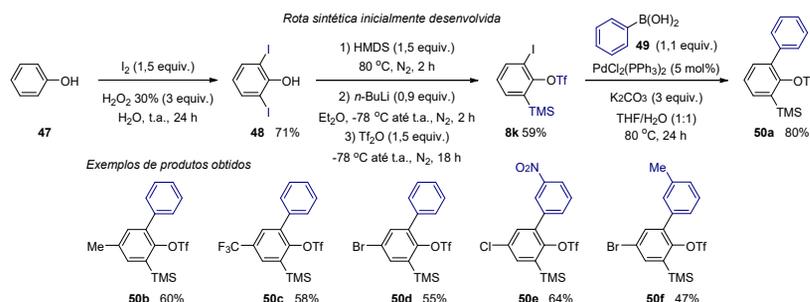
Os ílideos  $\alpha$ -aril- $\beta$ -cetossulfoxônios pró-quirais (**45**) foram obtidos por reação de acoplamento nucleofílico entre ílideos  $\beta$ -cetossulfoxônios (**44**) e arinos, que pode ser classificada formalmente como uma reação de inserção em ligação sigma carbono-hidrogênio, através da formação de intermediário zwitteriônico (**46**). A versatilidade sintética dos ílideos  $\alpha$ -aril- $\beta$ -cetossulfoxônios **45** foi ilustrada pela reação de dessulfurização, que promoveu a formação de compostos carbonílicos  $\alpha$ -arilados, bem como por meio de reações de  $\alpha$ -heterofuncionalização do composto **45a** via inserções em ligações O-H, S-H, N-H e Cl-H (produtos não apresentados)<sup>32</sup> (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Preparação de ílideos  $\alpha$ -aril- $\beta$ -cetossulfoxônios pró-quirais (**45**) usando TMS-aril triflatos (**8**).

## ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DE TMS-BIARIL TRIFLATOS

Em 2017, desenvolvemos uma rota para a síntese de TMS-biaril tri-flúor-metanossulfonatos (**50**), através da obtenção de TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos iodados (**8**), que foram submetidos à reação de acoplamento cruzado de Suzuki, em sua versão quimiosseletiva<sup>33</sup> (**Esquema 12**).

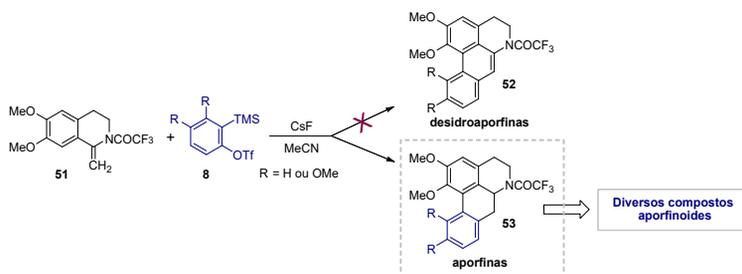


**Esquema 12.** Rota para a síntese de TMS-biaril tri-flúor-metanossulfonatos (**50**).

Inicialmente, fenóis (**47**) foram tratados com iodo e peróxido de hidrogênio (30%), em água destilada a temperatura ambiente, resultando na formação de 2,6-di-iodofenóis (**48**) em rendimentos entre 71 e 83%. Os compostos **48** foram submetidos à sequência de reações envolvendo proteção com hexametildissilazana, reação de troca iodo-lítio, seguida por rearranjo tipo retro-Brook, e subsequente captura dos ânions fenolatos formados com anidrido trifílico, promovendo a formação de TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos iodados (**8**) em rendimentos entre 59 e 64%. Posteriormente, após otimização das condições reacionais, os compostos **8** foram submetidos à reação de Suzuki, resultando na formação quimiosseletiva de TMS-biaril tri-flúor-metanossulfonatos (**50**) em rendimentos entre 47 e 81%. O potencial sintético dos precursores de arinos **50** foi exemplificado por meio de reações de adição nucleofílica e de reação de cicloadição [4 + 2] (não apresentadas)<sup>33</sup> (**Esquema 12**).

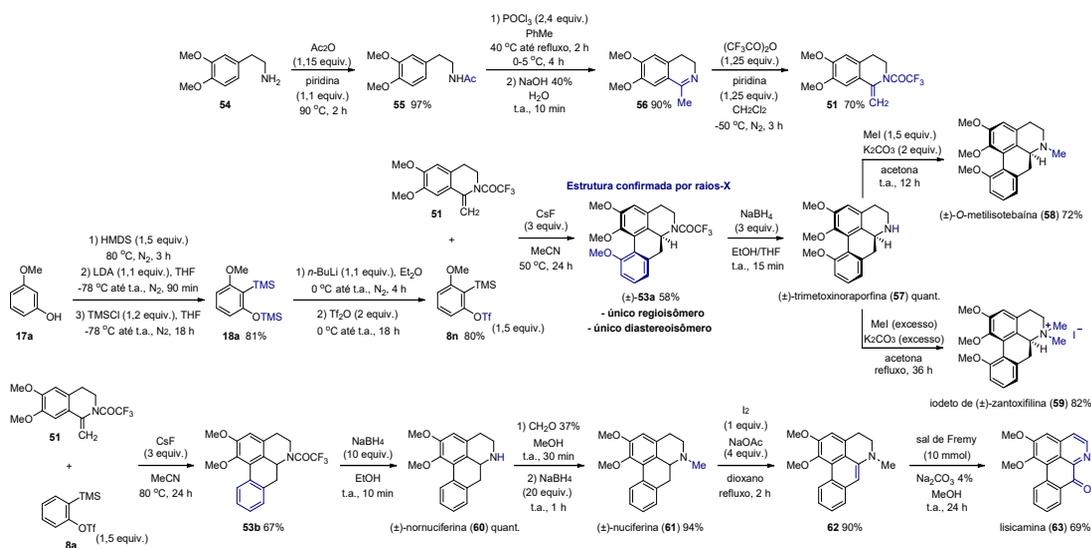
## SÍNTESES TOTAIS EMPREGANDO TMS-ARIL TRIFLATOS

A química de benzino (**1**) tem sido empregada na síntese de compostos (desidro)aporfinoídeos (**52** e **53**) com potenciais farmacológicos consideráveis.<sup>34,35</sup> Neste contexto, na segunda metade do século passado, diversos trabalhos foram publicados envolvendo a reação entre 1-metilenoisquinolinas (**51**) e arenodiazônio-2-carboxilatos (**2**), resultando na formação de compostos desidroaporfinoídeos (**52**) em rendimentos consideráveis.<sup>34</sup> No entanto, alguns pesquisadores têm desencorajado o uso de precursores de arinos derivados do ácido antranílico por razões de segurança.<sup>10b</sup> Além disso, existe um número limitado de procedimentos para a redução de compostos desidroaporfinoídeos (**52**) em aporfinoídeos (**53**), os quais não são procedimentos gerais.<sup>36</sup> Considerando este cenário, em 2015, nosso grupo de pesquisa divulgou um trabalho envolvendo a reação entre 1-metilenoisquinolina **51** e TMS-aril tri-flúor-metanossulfonatos (**8**), mediada por fluoreto de céσιο em acetonitrila, resultando na formação direta de compostos aporfinoídeos (**53**), que foram facilmente convertidos em alcaloídeos aporfinoídeos (**Esquema 13**).<sup>35</sup>



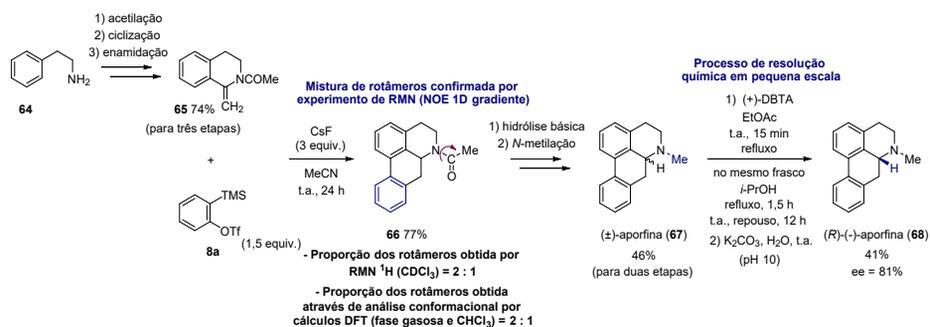
**Esquema 13.** Reação-chave para a síntese de compostos aporfinoídeos (**53**) via TMS-aril triflatos (**8**).

A síntese de alcaloides aporfinoídeos empregando TMS-aril tri-fluóro-metanossulfonatos (**8**) foi iniciada pela transformação da fenetilamina **54** na 1-metilenisoquinolina **51**, através de reações de acetilação, ciclização de Bischler–Napieralski e enamação. Em seguida, o precursor de arino **8n** foi sintetizado pela proteção de 3-metóxi-fenol (**17a**) com HMDS, resultando em éter de silício, que, por reação com LDA, seguida por rearranjo tipo retro-Brook, promoveu a formação de íon fenolato, que, por reação com TMSCl, resultou no composto dissililado **18a**. O intermediário **18a** foi submetido à reação com *n*-BuLi, resultando na formação de íon fenolato, que, por reação com Tf<sub>2</sub>O, resultou na formação do precursor de arino **8n**. Posteriormente, após otimização das condições reacionais, a 1-metilenisoquinolina **51** foi submetida à reação com o TMS-aril triflato **8n**, mediada por fluoreto de cério em acetonitrila, promovendo a formação regio- e diastereosseletiva do intermediário ( $\pm$ )-**53a** em rendimento isolado de 58%, que pôde ser convertido nos alcaloides ( $\pm$ )-trimetóxi-noraporfina (**57**) e ( $\pm$ )-*O*-metilisotebaína (**58**), bem como no iodeto de ( $\pm$ )-zantoxifilina (**59**). Após nova otimização das condições reacionais, a 1-metilenisoquinolina **51** e o precursor de benzino **8a** foram tratados com fluoreto de cério em acetonitrila e o intermediário **53b** foi isolado em 67% de rendimento. A desproteção do composto **53b** resultou na ( $\pm$ )-nornuciferina (**60**), que, por reação de *N*-metilação, promoveu a formação da ( $\pm$ )-nuciferina (**61**). Para demonstrar que alcaloides oxaporfinoídeos poderiam ser obtidos a partir do intermediário **53b**, submetemos ( $\pm$ )-nuciferina (**61**) a reações de oxidação, que resultaram na formação de lisicamina (**63**)<sup>35</sup> (Esquema 14).



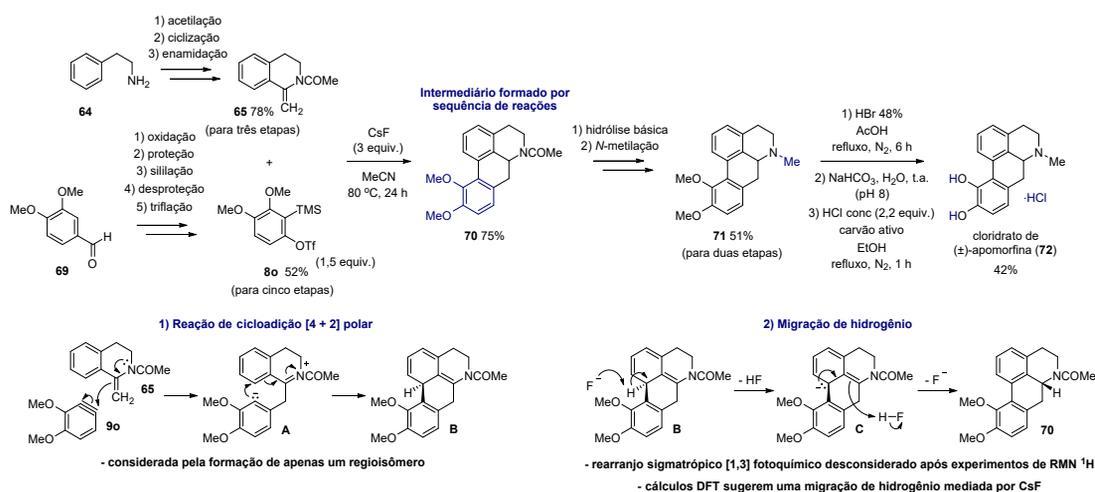
**Esquema 14.** Síntese total de compostos aporfinoídeos (**57-61** e **63**) envolvendo TMS-aril tri-fluóro-metanossulfonatos (**8a, n**).

No final de 2015, publicamos um artigo contendo a síntese total do alcaloide (*R*)-(-)-aporfina (**68**). A rota sintética teve início através da preparação da 1-metilenisoquinolina acetilada **65**, que, por reação com o precursor de benzino **8a** mediada por fluoreto de cério em acetonitrila, promoveu a formação do intermediário **66** em um rendimento considerável de 77%, como uma mistura de rotâmeros, determinada por experimento NOE 1D gradiente, em CDCl<sub>3</sub> a temperatura ambiente, em equipamento de RMN de 600 MHz. A proporção de 2:1 para os rotâmeros (considerando a rotação em torno da ligação N-COMe) foi determinada por RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) e confirmada por um estudo de análise conformacional empregando cálculos DFT (no vácuo e em solução de CHCl<sub>3</sub>). Por meio do estudo teórico, fomos capazes de propor as estruturas dos principais rotâmeros no vácuo e em solução de CHCl<sub>3</sub>. Vale mencionar que embora o intermediário **66** tenha sido obtido em 77% de rendimento, a etapa de remoção do grupo acetila (hidrólise básica) foi bastante desafiadora. Para finalizarmos a síntese, a ( $\pm$ )-aporfina (**67**) foi submetida a um processo de resolução química em pequena escala, resultando na (*R*)-(-)-aporfina (**68**) em rendimento de 41% e excesso enantiomérico de 81%<sup>37</sup> (Esquema 15).



**Esquema 15.** Síntese total de (R)-(-)-aporfina (68) empregando 2-(trimetilsilil)fenil tri-flúor-metanossulfonato (8a).

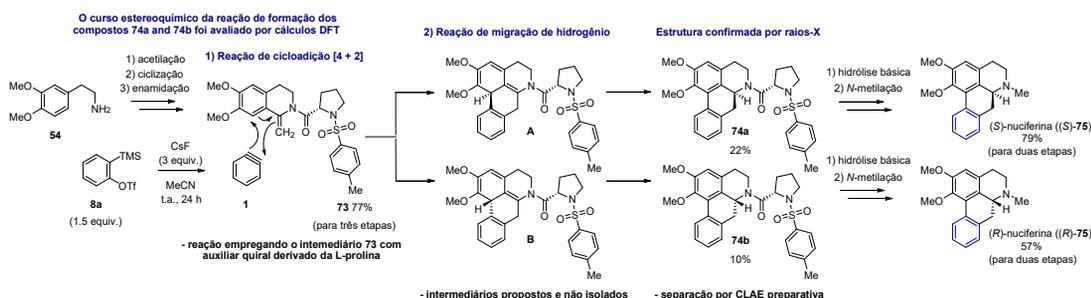
Em 2017, divulgamos um trabalho envolvendo a síntese total convergente do cloridrato de (±)-apomorfina (72). As sínteses da 1-metilenisoquinolina acetilada 65 e do TMS-aril tri-flúor-metanossulfonato 8o foram realizadas empregando reações conhecidas. Em seguida, o intermediário 65 foi submetido à reação com o TMS-aril triflato 8o, na presença de fluoreto de céσιο em acetonitrila, promovendo a formação regioseletiva do intermediário 70 em rendimento de 75%. A formação exclusiva do regioisômero 70 foi racionalizada considerando sequência de reações envolvendo reação de cicloadição [4 + 2] polar, seguida por migração de hidrogênio. Acompanhando a reação-chave da síntese por RMN de <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN, 300 MHz), na ausência de luz, observamos a formação do intermediário 70 e, conseqüentemente, descartamos um rearranjo sigmatrópico [1,3] fotoquímico para a etapa de migração de hidrogênio, que presumivelmente ocorreu por um mecanismo polar de duas etapas, estudado por cálculos DFT, que ilustraram a participação do fluoreto de céσιο na etapa de migração de hidrogênio. Mediante reações conhecidas, o intermediário 70 foi transformado no cloridrato de (±)-apomorfina (72).<sup>38</sup> A síntese desenvolvida foi biomonitorada e algumas substâncias produzidas (70 e 72) apresentaram efeitos citotóxicos consideráveis contra células de câncer de cabeça e pescoço<sup>39</sup> (Esquema 16).



**Esquema 16.** Síntese total de cloridrato de (±)-apomorfina (72) empregando TMS-aril tri-flúor-metanossulfonato (8o)

Em 2020, publicamos um trabalho abordando a síntese total dos alcaloides (S)-nuciferina ((S)-75) e (R)-nuciferina ((R)-75). Inicialmente, a fenetilamina 54 foi submetida a reações de acetilação, ciclização de Bischler-Napieralski e enaminação, esta última empregando o cloreto de ácido da L-prolina tosilada como auxiliar quiral, resultando na formação da 1-metilenisoquinolina quiral 73. Em seguida, o composto 73 foi submetido à reação com 2-(trimetilsilil)fenil tri-flúor-metanossulfonato (8a), mediada por fluoreto de céσιο em acetonitrila, promovendo a formação diastereosseletiva dos intermediários

**74a** e **74b** em rendimentos de 22% e 10%, respectivamente, após separação por CLAE preparativa. A transformação que resultou nos diastereoisômeros **74a** e **74b**, presumivelmente, envolveu reação de cicloadição [4 + 2], seguida por migração de hidrogênio, e teve o seu curso estereoquímico avaliado por cálculos DFT. Posteriormente, os intermediários **74a** e **74b** foram transformados na (*S*)-nuciferina ((*S*)-**75**) e (*R*)-nuciferina ((*R*)-**75**), respectivamente, através de reações bem estabelecidas<sup>40</sup> (**Esquema 17**).



**Esquema 17.** Síntese total dos alcaloides (*S*)-nuciferina ((*S*)-**75**) e (*R*)-nuciferina ((*R*)-**75**) via química de benzino (**1**).

## CONCLUSÕES

A química de benzino (**1**) envolvendo TMS-aril tri-fluór-metanossulfonatos (**8**) passou a ser explorada no Brasil na primeira década do século XXI. Em nosso país, poucos grupos de pesquisa têm contribuído com esta área pelo desenvolvimento de alguns métodos e rotas sintéticas, bem como por meio de sínteses totais de substâncias de interesse. Desde o estabelecimento de nosso grupo de pesquisa, em 2012, na UNIFESP (Diadema), nossas contribuições têm sido constantes para o desenvolvimento da química de benzino (**1**). Dentro desta área, atualmente, estamos trabalhando no desenvolvimento de uma versão enantiosseletiva para a síntese de alcaloides aporfinoídes e em sínteses totais de novas classes de produtos naturais bioativos. Adicionalmente, também temos interesse no desenvolvimento de rotas sintéticas para TMS-aril tri-fluór-metanossulfonatos (**8**), evitando o emprego de bases fortes e nucleofílicas.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo apoio financeiro. B.H.R e T.R.C.S. agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelas bolsas. Agradecemos ao Prof. Dr. Leonardo J. A. Siqueira (UNIFESP (Diadema)), pelos cálculos teóricos que resultaram no orbital molecular LUMO do benzino apresentado na **Figura 1**. Agradecemos também aos nossos colaboradores, em especial ao Prof. João V. Comasseto (IQ - USP), pelo apoio, que viabilizou o estabelecimento da química de benzino com TMS-aril tri-fluór-metanossulfonatos no Brasil.

## REFERÊNCIAS

- Wentrup, C.; *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 979.
- Wittig, G.; *Naturwissenschaften* **1942**, *30*, 696.
- Roberts, J. D.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290.
- Rondan, N. G.; Domelsmith, N. L.; Houk, K. N.; Bowne, A. T.; Levin, R. H.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *35*, 3237.
- Nathel, N. F. F.; Morrill, L. A.; Mayr, H.; Garg, N. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10402.
- (a) Berry, R. S.; Spokes, G. N.; Stiles, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5240. (b) Berry, R. S.; Spokes, G. N.; Stiles, R. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3570.
- Chapman, O. L.; Mattes, K.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J.; Calder, G. V.; Orr, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6134.
- (a) Warmuth, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1347. (b) Jiao, H.; Schleyer, P. von R.; Beno, B. R.; Houk, K. N.; Warmuth, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2761.
- Berry, R. S.; Clardy, J.; Schaefer, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2738.
- Para revisões, veja: (a) Takikawa, H.; Nishii, A.; Sakai, T.; Suzuki, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8030. (b) Tadross, P. M.; Stoltz, B. M.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550. (c) Gampe, C. M.; Carreira, E. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3766. Para artigos selecionados, veja: (d) Kou, K. G. M.; Pflueger, J. J.; Kihō, T.; Morrill, L. C.; Fisher, E. L.; Clagg, K.; Lebold, T. P.; Kisunzu, J. K.; Sarpong, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8105. (e) Ma, Z.-X.; Feltenberger, J. B.; Hsung, R. P.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2742. (f) Allan, K. M.; Stoltz, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17270.
- Para revisões, veja: (a) Pozo, I.; Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D.; *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2472. (b) Pérez, D.; Peña, D.; Guitián, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5981. (c) Li, J.; Zhang, Q.; *Synlett* **2013**, *24*, 686. (d) Wu, D.; Ge, H.; Liu, S. H.; Yin, J.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22727. Para artigos selecionados, veja: (e) Zuzak, R.; Castro-Esteban, J.; Brandimarte, P.; Englund, M.; Cobas, A.; Piątkowski, P.; Kolmer, M.; Pérez, D.; Guitián, E.; Szymonski, M.; Sánchez-Portal, D.; Godlewski, S.; Peña, D.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10256. (f) Li, J.; Zhao, Y.; Lu, J.; Li, G.; Zhang, J.; Zhao, Y.; Sun, X.; Zhang, Q.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 109.
- Para revisões, veja: (a) Ghorai, S.; Lee, D.; *Synlett* **2020**, *31*, 750. (b) Shi, J.; Li, Y.; Li, Y.; *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1707. (c) Idiris, F. I. M.; Jones, C. R.; *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9044. (d) García-López, J.-A.; Greaney, M. F.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6766. (e) Karmakar, R.; Lee, D.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4459. (f) Bhunia, A.; Yetra, S. R.; Biju, A. T.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140. (g) Kitamura, T.; *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 987. (h) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701. (i) Hart, H. Em *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups, Supplement C2*; Patai, S., ed.; Wiley: Chichester, 1994, cap. 18. (j) Gilchrist, T. L. Em *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*; Patai, S.; Rappoport, Z., eds.; Wiley: Chichester, 1983, cap. 11. (k) Hoffmann, R. W.; *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Academic Press: New York, 1967.
- (a) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L.; *Org. Synth.* **1968**, *48*, 12. (b) Stiles, M.; Miller, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3802.
- (a) Fieser, L. F.; Haddadin, M. J.; *Org. Synth.* **1966**, *46*, 107. (b) Le Goff, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3786.
- (a) Wittig, G.; *Org. Synth.* **1959**, *39*, 75. (b) Wittig, G.; Knauss, E.; *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 895.
- (a) Tsujiyama, S.; Suzuki, K.; *Org. Synth.* **2007**, *84*, 272. (b) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Katsuki, M.; Suzuki, K.; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6735.
- (a) Lin, W.; Chen, L.; Knochel, P.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2787. (b) Lin, W.; Ilgen, F.; Knochel, P.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1941. (c) Lin, W.; Sapountzis, I.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4258. (d) Sapountzis, I.; Lin, W.; Fisher, M.; Knochel, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4364.
- (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 752. (b) Campbell, C. D.; Rees, C. W.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 748. (c) Campbell, C. D.; Rees, C. W.; *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 742.
- (a) Muraca, A. C. A.; Raminelli, C.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 2440. (b) Cho, S.; Wang, Q.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1670. (c) Devaraj, K.; Ingner, F. J. L.; Sollert, C.; Gates, P. J.; Orthaber, A.; Pilarski, L. T.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5863. (d) Ikawa, T.; Sun, J.; Takagi, A.; Akai, S.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3383. (e) Ikawa, T.; Masuda, S.; Nakajima, H.; Akai, S.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4242. (f) Ikawa, T.; Nishiyama, T.; Nosaki, T.; Takagi, A.; Akai, S.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1730. (g) Michel, B.; Greaney, M. F.; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2684. (h) Mesgar, M.; Daugulis, O.; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3910. (i) Chen, Q.; Yu, H.; Xu, Z.; Lin, Li.; Jiang, X.; Wang, R.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6890. (j) Kovács, S.; Csincsi, A. I.; Nagy, T. Z.; Boros, S.; Timári, G.; Novák, Z.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2022. (k) Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11674. (l) Kitamura, T.; Yamane, M.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 983.
- Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
- Para revisões, veja: (a) He, J.; Qiu, D.; Li, Y.; *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 508. (b) Roy, T.; Biju, A. T.; *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 2580. (c) Dhokale, R. A.; Mhaske, S. B.; *Synthesis* **2018**, *50*, 1. (d) Feng, M.; Jiang, X.; *Synthesis* **2017**, *49*, 4414. (e) Asamdi,

- M.; Chikhalia, K. H.; *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1331. (f) Bhojgude, S. S.; Bhunia, A.; Biju, A. T.; *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1658. (g) Dubrovskiy, A. V.; Markina, N. A.; Larock, R. C.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 191. (h) Wu, C.; Shi, F.; *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 116. (i) Yoshida, H.; Takaki, K.; *Synlett* **2012**, *23*, 1725. (j) Yoshida, H.; Ohshita, J.; Kunai, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 199. (k) Gallo, R. D. C.; Rezende, H. V.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C.; *Quím. Nova* **2009**, *32*, 2437. (l) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3579. (m) Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D.; *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 109.
22. (a) Shi, F.; Waldo, J. P.; Chen, Y.; Larock, R. C.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2409. (b) Zhijian, L.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198. (c) Yoshida, H.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3935. (d) Tambar, U. K.; Stoltz, B. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5340. (e) Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.
23. (a) Atkinson, D. J.; Sperry, J.; Brimble, M. A.; *Synthesis* **2010**, 911. (b) Bronner, S. M.; Garg, N. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8842. (c) Peña, D.; Iglesias, B.; Quintana, I.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L.; *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 451. (d) Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; *Synthesis* **2002**, 1454. (e) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5827.
24. Raminelli, C.; Liu, Z.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4689.
25. Abramovitch, R. A.; Shinkai, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5265.
26. Toledo, F. T.; Marques, H.; Comasseto, J. V.; Raminelli, C.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8125.
27. Liu, Z.; Shi, F.; Martinez, P. D. G.; Raminelli, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 219.
28. Toledo, F. T.; Comasseto, J. V.; Raminelli, C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2155.
29. Gebara, K. S.; Casagrande, G. A.; Raminelli, C.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2849.
30. Rocha, L. C.; Rosset, I. G.; Melgar, G. Z.; Raminelli, C.; Porto, A. L. M.; Jeller, A. H.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 1427.
31. Meirelles, M. A.; Jeller, A. H.; Ferreira, I. M.; Raminelli, C.; Faria, R. S.; Silveira-Lacerda, E. P.; Porto, A. L. M.; *Curr. Microw. Chem.* **2017**, *4*, 191.
32. Talero, A. G.; Martins, B. S.; Burtoloso, A. C. B.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7206.
33. Moreira, B. V.; Muraca, A. C. A.; Raminelli, C.; *Synthesis* **2017**, *49*, 1093.
34. Atanes, N.; Castelo, L.; Guitián, E.; Saá, C.; Saá, J. M.; Suau, R.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2984.
35. Rossini, A. F. C.; Muraca, A. C. A.; Casagrande, G. A.; Raminelli, C.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10033.
36. (a) Lenz, G. R.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4447. (b) Cava, M. P.; Stern, P.; Wakisaka, K.; *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2245.
37. Perecim, G. P.; Rodrigues, A.; Raminelli, C.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6848.
38. Muraca, A. C. A.; Perecim, G. P.; Rodrigues, A.; Raminelli, C.; *Synthesis* **2017**, *49*, 3546.
39. Rodrigues-Junior, D. M.; Pontes, N. M. A.; Albuquerque, G. E.; Carlin, V.; Perecim, G. P.; Raminelli, C.; Vettore, A. L.; *Invest. New Drugs* **2020**, *38*, 70.
40. Perecim, G. P.; Deflon, V. M.; Martins, G. R.; Pinto, L. M. C.; Casagrande, G. A.; Oliveira-Silva, D.; Raminelli, C.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131461.

## UTILIZAÇÃO DO EUGENOL E FENÓIS CORRELATOS EM SÍNTESE ORGÂNICA: RELATO DE EXPERIÊNCIA NA GERAÇÃO DE DIVERSIDADE MOLECULAR E NOVAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

Danielle Ferreira Dias<sup>a</sup>, Thiago Belarmino de Souza<sup>b</sup> e Diogo Teixeira Carvalho<sup>c</sup>

**Palavras-chave:** eugenol; modificação molecular; química medicinal

### INTRODUÇÃO

O emprego de substâncias naturais abundantes como fonte de agentes bioativos é uma estratégia frequente em estudos químico-medicinais, além de ser a atividade-fim da maioria dos grupos que se ocupam de investigações em síntese orgânica. Nosso grupo de pesquisa, o Núcleo de Pesquisa em Síntese de Substâncias Bioativas, tem focado suas atividades, há cerca de dez anos, na utilização de fenilpropanoides e correlatos estruturais como materiais de partida em trabalhos relacionados à geração de análogos e derivados destes produtos naturais, especialmente para finalidades de interesse farmacêutico e agroquímico. Tais trabalhos foram responsáveis pela atração, na UNIFAL-MG e UFOP, de discentes em níveis diversos de treinamento, interessados na formação em síntese orgânica aplicada, seja como iniciação científica, mestrado, doutorado ou pós-doutorado.

Nesse ínterim, temos obtido, por métodos clássicos de síntese orgânica, classes variadas de novos compostos oriundos do eugenol e de seus análogos, como o di-hidroeugenol e o isoeugenol. Com padrões estruturais diversos, em sua maioria heterociclos, esses produtos foram sintetizados explorando-se funcionalizações e acoplamentos baseados em substituição eletrofílica aromática, substituição acíclica, reações de oxidação e redução, manipulações de hidroxila fenólica e de alcenos. Deste modo, foram obtidos produtos como *N*-bases de Mannich, sulfonamidas, triazóis, cumarinas, benzoxazóis, benzisoxazolinonas, di-hidrobenzofuranos e glicosídeos, entre outros. Essas substâncias foram avaliadas em bioensaios voltados à investigação do potencial antibacteriano, antifúngico, antiprotzoário e antiproliferativo de células tumorais.

Nossa proposta com este relato é mostrar exemplos da síntese orgânica como ferramenta útil na manipulação estrutural de substâncias naturais abundantes e ressaltar que, mesmo aplicando-se modificações químicas simples, é possível modular de forma expressiva a atividade biológica de compostos orgânicos.

### SÍNTESE DE GLICOSÍDEOS

Nosso grupo de pesquisa planejou uma série de derivados  $\beta$ -glicosídicos derivados do eugenol com vistas à sua avaliação contra espécies de *Candida* spp. As substâncias, derivadas da D-glicose, D-galactose e lactose, foram sintetizadas conforme a rota sintética apresentada no Esquema 1. Para a obtenção dos  $\beta$ -glicosídicos empregou-se metodologia clássica muito utilizada para este fim,<sup>1</sup> em que os carboidratos (1-3) foram convertidos nos derivados per-*O*-acetilados correspondentes (4-6) a partir de reação de esterificação com anidrido acético. Na sequência, os correspondentes derivados  $\alpha$ -bromados (7-9) foram sintetizados via tratamento dos ésteres 4-6 com solução de ácido bromídrico em ácido acético. Esta reação de bromação trata-se de uma reação de substituição nucleofílica unimolecular ( $S_N1$ ) estereoespecífica, em que apenas o  $\alpha$ -isômero é formado por conta do efeito anomérico.

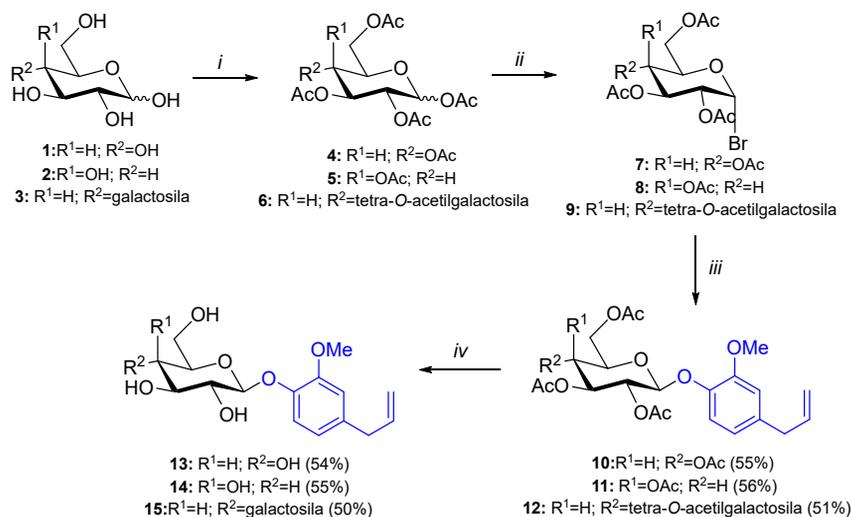
a Laboratório de Fitoquímica e Química Medicinal, Universidade Federal de Alfenas

b Laboratório de Química Medicinal e Bioensaios, Universidade Federal de Ouro Preto

c Laboratório de Pesquisa em Química Farmacêutica, Universidade Federal de Alfenas

Os derivados peracetilados **10-12** foram obtidos em bons rendimentos, na forma de sólidos, a partir de reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) entre o íon fenóxido derivado do eugenol e os brometos de  $\alpha$ -glicosila (**7-9**).<sup>2</sup> Esta reação estereoespecífica conduziu aos acetil-glicosídeos na forma de  $\beta$ -anômeros, conforme esperado para uma reação  $S_N2$ , o que foi comprovado pelo valor da constante de acoplamento trans-diaxial (8 Hz) entre os hidrogênios H-1 e H-2 do derivado **11**, na forma de um duplete, em seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Para a remoção dos grupos acetila foi empregada uma adaptação da técnica conhecida como Zemplén, que originalmente emprega sódio metálico em metanol anidro para geração do íon metóxido, responsável pela reação de transesterificação que leva à obtenção dos correspondentes derivados *O*-desacetilados à temperatura ambiente.<sup>3</sup> Nós utilizamos o hidróxido de potássio em metanol (sem a necessidade de prévia secagem) e os produtos *O*-desacetilados foram obtidos puros, com rendimentos acima de 50%, após neutralização do meio com resina IRA-120 (fortemente ácida).



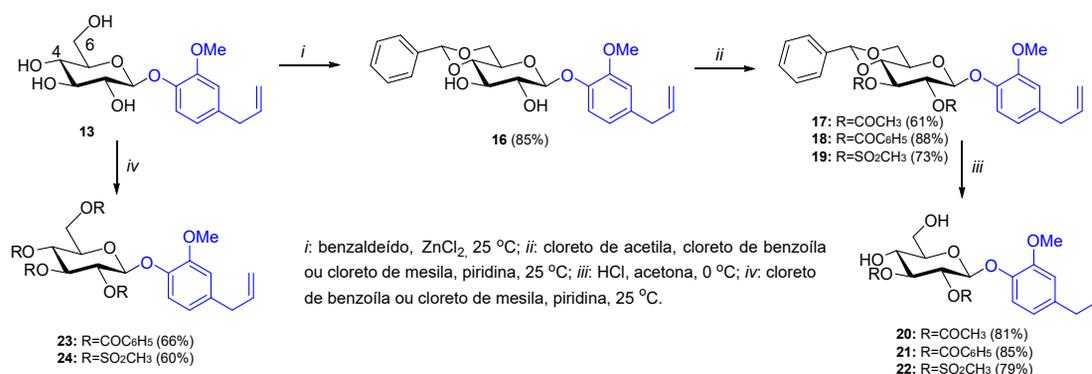
*i*: Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>COONa, 80 °C; *ii*: HBr, Ac<sub>2</sub>O, 25 °C; *iii*: LiOH aq., eugenol, acetona, 25 °C; *iv*: MeOH, KOH, 0 °C

### Esquema 1. Síntese dos derivados $\beta$ -glicosídicos do eugenol.

Quanto à atividade antifúngica dos produtos, o glicosídeo **10**, proveniente do monossacarídeo D-glicose, foi o mais promissor, sendo ativo contra três espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata*) com valores de  $CI_{50}$  mais baixos que aqueles apresentados pelo protótipo eugenol. Além disso, este glicosídeo foi 160 vezes mais ativo que o fármaco fluconazol contra *C. glabrata*, com um índice de seletividade de 45, considerando células saudias de sangue periférico humano.

Diante da atividade antifúngica promissora observada para o derivado peracetilado do eugenol (**10**), foi planejada uma rota para a obtenção de novos  $\beta$ -glicosídicos com modificações na unidade sacarídica, contendo grupos acetal e éster, conforme apresentado no Esquema 2.

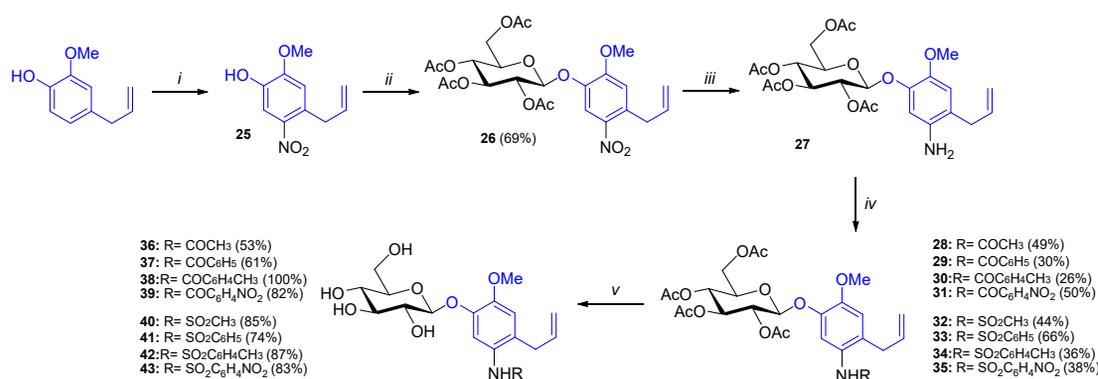
Inicialmente, a reação entre o glicosídeo **13** e o benzaldeído, na presença de cloreto de zinco, permitiu a formação do acetal 4,6-benzilidênico (**16**) de forma regioseletiva, já que sua formação é favorecida por fatores termodinâmicos (o grupo benzilidênico volumoso ocupa a posição equatorial em uma das conformações em cadeira do anel de seis membros formado, que só é possível quando as hidroxilas de C-4 e C-6 estão envolvidas na formação do acetal) e por fatores cinéticos (o ataque nucleofílico ao carbono carbonílico do benzaldeído é iniciado pela hidroxila de C-6 do glicosídeo, que é mais desimpedida estericamente). A reação posterior do acetal **16** com cloretos de acetila, benzoíla e mesila permitiu a obtenção dos derivados *O*-dissubstituídos **17-19**, que após remoção do grupo acetal, na presença de ácido clorídrico e acetona, levaram à formação dos derivados di-hidroxilados **20-22**. A reação do glicosídeo **13** com excesso dos cloretos de benzoíla e mesila levou aos produtos tetrassubstituídos **23** e **24**, respectivamente.<sup>4</sup> Quanto à atividade biológica dessas substâncias, o glicosídeo **16** mostrou o maior potencial antifúngico, apresentando ação fungistática a 18,1  $\mu\text{M}$  e fungicida a 36,2  $\mu\text{M}$  contra *C. glabrata* e o índice de seletividade para essa espécie foi de 32, indicando uma baixa toxicidade dessa substância.



**Esquema 2.** Síntese de β-glicosídeos do eugenol modificados na unidade sacarídica.

Ainda no contexto da síntese de glicosídeos com potencial antifúngico, nosso grupo planejou a obtenção de novos glicosídeos do eugenol contendo as funções amida e sulfonamida na subunidade aglicônica (Esquema 3). O racional empregado aqui foi que a funcionalização do eugenol com o grupo sulfonamida (presente em diferentes fármacos) e seu bioisômero amida seria uma interessante estratégia para se obter novas substâncias bioativas.

Para a devida funcionalização do eugenol, empregou-se a metodologia de nitração descrita pelo grupo de Canales<sup>5</sup> com base no uso de nitrato de bismuto. Diferente do autor, obtivemos melhores resultados quando substituímos o aquecimento da mistura reagente em refluxo por irradiação por ultrassom. O eugenol foi nitrado de forma regioseletiva na posição *meta* em relação à hidroxila (**25**) e este intermediário foi, então, submetido à glicosilação com brometo de per-*O*-acetilglicosila, fornecendo o β-glicosídeo tetra-acetilado **26**. A redução de **26** foi conduzida na presença de cloreto de estanho, condição que leva à formação do intermediário anilínico, não afetando outros grupos passíveis de redução. A *N*-acilação do glicosídeo **27** com diferentes cloretos de acila forneceu as amidas **28-31**, enquanto a sua *N*-sulfonilação com cloretos de sulfonila levou à obtenção das sulfonamidas **32-35**. A desacetilação de **28-35**, na presença de metanol e hidróxido de potássio, gerou os respectivos derivados desacetilados **36-43**.



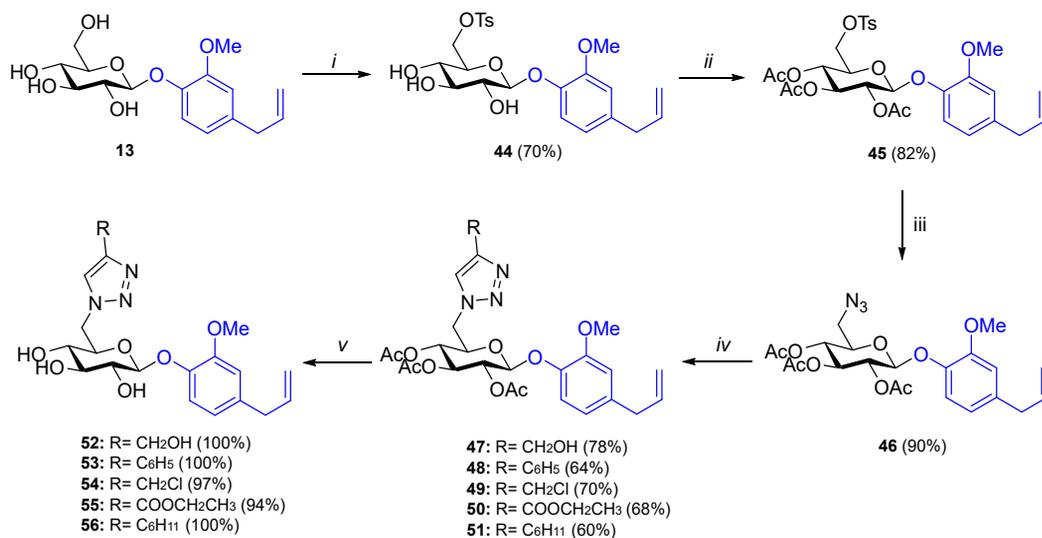
*i*) Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, sílica gel, diclorometano, irradiação por ultrassom, 25 °C; *ii*) brometo de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-α-D-glicopiranosila, clorofórmio, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. 10%, (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>4</sub>NBr, 25 °C; *iii*) SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, etanol, irradiação por ultrassom, 40 °C; *iv*) RCOCl ou RSO<sub>2</sub>Cl, piridina, 0-25 °C; *v*) KOH, CH<sub>3</sub>OH, 0-25 °C, resina IRA-120.

**Esquema 3.** Síntese de β-glicosídeos amídicos e sulfonamídicos do eugenol.

Entre todos os glicosídeos amídicos e sulfonamídicos obtidos, o derivado 4-nitrobenzamida **31** foi o mais promissor, sendo ativo com valores de CIM<sub>50</sub> de 11,4 μM contra *C. tropicalis* e de 22,8 μM contra *C. krusei*. Vale destacar que a espécie *C. krusei* representa problema na terapêutica antifúngica, sendo naturalmente resistente ao fluconazol. Estudos computacionais de ancoramento molecular com este glicosídeo mostraram que ele deve atuar como inibidor da squaleno-epoxidase, enzima-chave na via biossintética de ergosterol, o esteroide essencial, componente da membrana plasmática fúngica.<sup>6</sup>

## SÍNTESE DE TRIAZÓIS

Considerando o interessante potencial biológico descoberto para os diferentes glicosídeos do eugenol, planejamos, na sequência, a inserção de uma unidade 1,2,3-triazólica, substituída com diferentes grupos, na posição 6 sacarídica, utilizando-se o derivado peracetilado **10** como protótipo,<sup>7</sup> como apresentado no Esquema 4. A unidade 1,2,3-triazólica é um isômero dos anéis imidazol e 1,2,4-triazol, encontrados em diferentes fármacos como miconazol, cetoconazol, benzimidazol, metronidazol, fluconazol, e pode ser sintetizado a partir de uma reação de cicloadição entre azidas orgânicas e alcinos substituídos catalisada por Cu(I), um tipo de reação *click*. O emprego do Cu(I) como catalisador permite a obtenção exclusiva do regioisômero do tipo-1,4 e esta regioespecificidade está relacionada com a formação inicial do acetilato do metal, que se complexa com o nitrogênio nucleofílico da azida (nitrogênio ligado diretamente ao substituinte orgânico), favorecendo o ataque do carbono do tipo  $\beta$ -vinilidênico do acetilato de Cu(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica, levando assim à formação do regioisômero citado.<sup>8</sup>



*i:* TsCl, piridina, 0 °C; *ii:* Ac<sub>2</sub>O, piridina, 25 °C; *iii:* NaN<sub>3</sub>, *N,N*-dimetilformamida, 80 °C; *iv:* alcino correspondente, ascorbato de sódio, acetato de cobre, THF/H<sub>2</sub>O, 25 °C; *v:* MeOH, KOH, 0 °C.

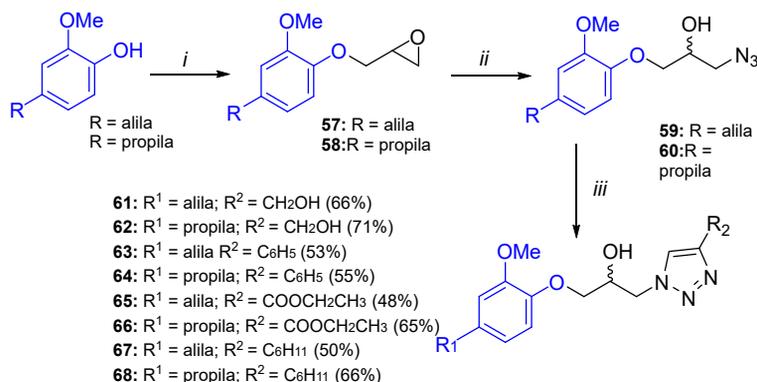
**Esquema 4.** Síntese de  $\beta$ -glicosídeos do tipo 6-desóxi-6-triazólicos a partir do eugenol.

Inicialmente, o glicosídeo **13** foi convertido no derivado tosilado **44** após sulfonilação regioesletiva da hidroxila primária de C-6 (mais nucleofílica e desimpedida que as demais), seguida da peracetilação das demais hidroxilas com anidrido acético (**45**). O tratamento do derivado **45** com azida de sódio em solvente polar aprótico e aquecimento levou à formação da alquilazida **46** por meio de uma reação S<sub>N</sub>2. A reação dessa azida com diferentes alcinos permitiu a obtenção dos derivados triazólicos peracetilados **47-51**, que após submetidos à condição de metanólise levaram aos glicosídeos **52-56**. Embora não tenham mostrado atividade antifúngica relevante, cinco desses triazóis (**48**, **50**, **51**, **53** e **56**) foram ativos contra a espécie Gram-negativa *Salmonella typhimurium* com valores de CI<sub>50</sub> entre 49,7 e 68,3  $\mu$ M e sete derivados (**44**, **45**, **46**, **49**, **52**, **54** e **55**) apresentaram atividade contra a espécie Gram-positiva *Micrococcus luteus* (CI<sub>50</sub> entre 42,89 e 210,94  $\mu$ M).

No mesmo contexto dos triazóis, com o objetivo de se conhecer mais sobre o potencial biológico de derivados do eugenol e análogos desse tipo, foram sintetizados novos produtos a partir do eugenol e di-hidroeuogenol (seu análogo reduzido),<sup>9</sup> a partir de uma rota sintética objetiva de três etapas, conforme mostrado no Esquema 5.

A síntese dos novos triazóis propostos se iniciou com a reação dos fenóxidos de eugenol e di-hidroeuogenol com a *R,S*-epicloridrina, o que levou aos derivados oxirânicos **57** e **58**, por meio de uma reação S<sub>N</sub>2. A abertura desses epóxidos com azida de sódio forneceu as alquilazidas correspondentes (**59** e **60**), que foram então submetidas às condições de reação *click* com diferentes alcinos para formar os produtos de interesse **61-68**. Os triazóis **63** e **64** foram ativos contra as formas epimastigotas do

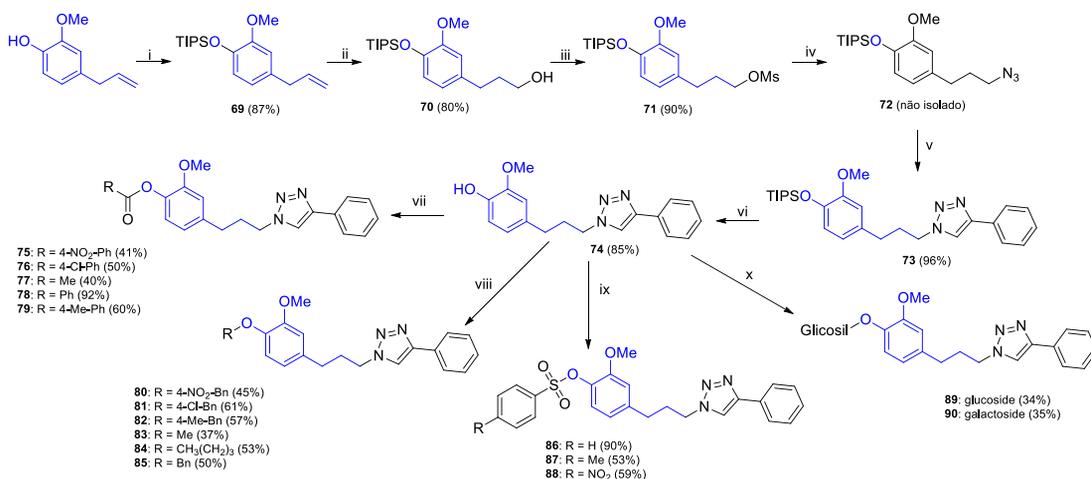
*Trypanosoma cruzi* com  $CI_{50}$  de 88,4 e 42,8  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Quando avaliados em estudos *in vivo*, com ratos infectados com o parasito, o triazol 64, obtido do di-hidroeuugenol, foi o mais promissor, pois reduziu a parasitemia em mais de 50%, na concentração de 100 mg/Kg pela via oral.



*i:* (R,S)-Epiclorigrina, KOH, EtOH, 25 °C; *ii:*  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 80 °C; *iii:* alcino correspondente, ascorbato de sódio, acetato de cobre, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ , 25 °C;

**Esquema 5.** Síntese de 1,2,3-triazóis derivados do eugenol e di-hidroeuugenol.

Paralelamente, também sintetizamos derivados triazólicos do eugenol explorando a cadeia alílica desse produto natural (Esquema 6), conforme reportado no trabalho de Santos et al.<sup>10</sup> Em etapas simples e com altos rendimentos, o eugenol foi convertido ao álcool primário (70) por hidroboração-oxidação, seguido de *O*-mesilação (71) e conversão à azida (72). A azida foi transformada, em duas etapas, no intermediário-chave, o derivado 4-fenil-1,2,3-triazólico (74). A partir deste intermediário foram preparadas quatro classes de substâncias por manipulação da hidroxila fenólica: ésteres (75-79) por reação com cloretos de ácido ou anidrido, éteres alquílicos e benzílicos (80-85) por tratamento com os haletos respectivos em condições de transferência de fases, *O*-sulfonatos (86-88) por reação com cloretos de sulfonila e os glicosídeos peracetilados (89 e 90) por reação com os brometos de  $\alpha$ -D-glicosila ou galactosila apropriados. Estas substâncias foram avaliadas quanto ao potencial antimicrobiano e parte delas mostrou atividade contra micobactérias de crescimento rápido, responsáveis por formação de biofilmes que afetam drasticamente pacientes imunocomprometidos.

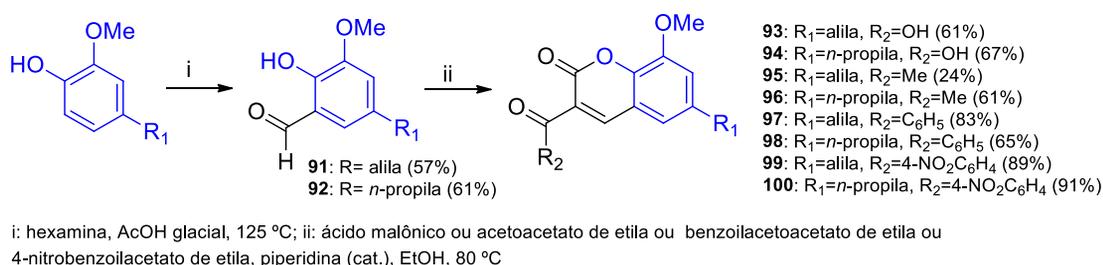


*i:* TIPSCI, imidazol, microondas, 8 min; *ii:*  $\text{BH}_3\text{SMe}_2$ , THF 0 °C -t.a., seguido de NaOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 0 °C -t.a.; *iii:* MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, 0 °C -t.a. *iv:*  $\text{NaN}_3$ , DMF, 80 °C; *v:* fenilacetileno, ascorbato de sódio, acetato de cobre II, DCM: $\text{H}_2\text{O}$  1:1, t.a.; *vi:* TBAF, THF, 0 °C, 20 min; *vii:* cloreto de acetila ou de benzoíla respectivo, piridina, DCM, 0 °C -t.a., exceto para TS10 ( $\text{Bz}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM, 4-DMAP, t.a.) e TS11 (EDAC, 4-DMAP, DCM, APTS, t.a.); *viii:* haletos de alquila ou benzila respectivo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TBAB,  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a.; *ix:* cloreto de benzenossulfonila respectivo, THF: $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% m/m, 0 °C -t.a.; *x:* brometo de  $\alpha$ -D-glico ou galactopiranosila peracetilado, TBAB,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  10% m/v, t.a.

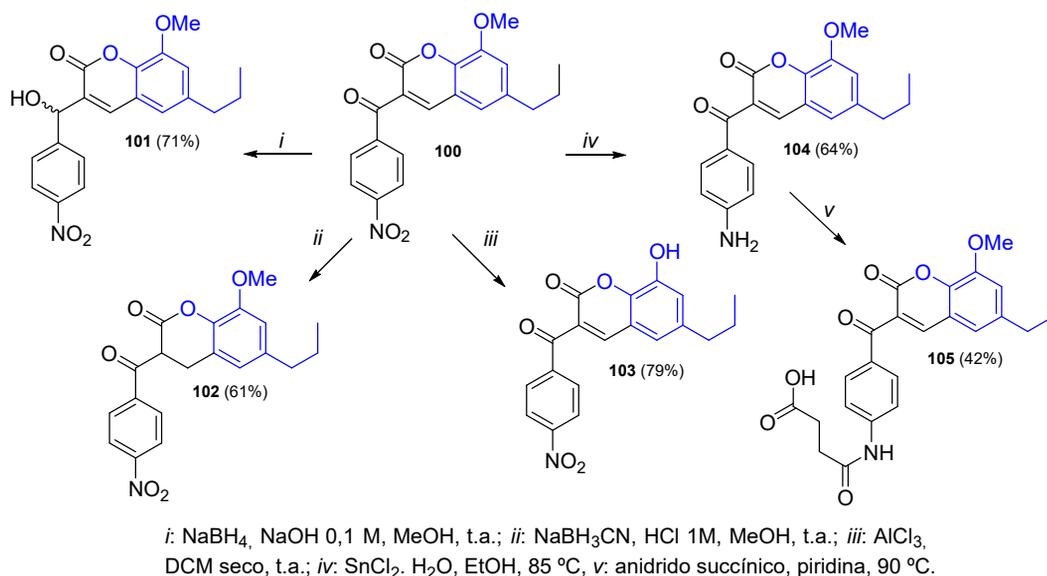
**Esquema 6.** Síntese de 4-fenil-1,2,3-triazóis derivados do eugenol.

## SÍNTESE DE CUMARINAS

Tendo em vista o vasto perfil de bioatividade de cumarinas, planejamos uma série desses heterociclos constituídos por subunidades do eugenol ou do di-hidroeuogenol, de modo a associar o potencial biológico das cumarinas aos dos fenilpropanoides (Esquema 7). Para tanto, preparamos os salicilaldeídos de eugenol e de di-hidroeuogenol por reação de formilação com hexamina. Os aldeídos (**91** e **92**) foram convertidos a cumarinas (**93-100**) por reação de Knoevenagel, empregando-se ácido malônico ou os  $\beta$ -cetoésteres respectivos, em etanol à temperatura ambiente e sob catálise de piperidina. Alternativamente, embora com rendimentos inferiores, as mesmas cumarinas puderam ser preparadas sem solvente, por aquecimento em banho-maria da mistura constituída por aldeído, reagente dicarbonilado e L-prolina como catalisador, conforme relatado por Karade.<sup>11</sup> Essas substâncias foram empregadas em ensaios biológicos diversos. A cumarina carboxilada (**93**), proveniente do eugenol, mostrou atividade fitotóxica em bioensaios com *Lactuca sativa* L., sinalizando assim seu potencial agroquímico como herbicida.<sup>12</sup>



**Esquema 7.** Síntese dos derivados cumarínicos do eugenol e di-hidroeuogenol.



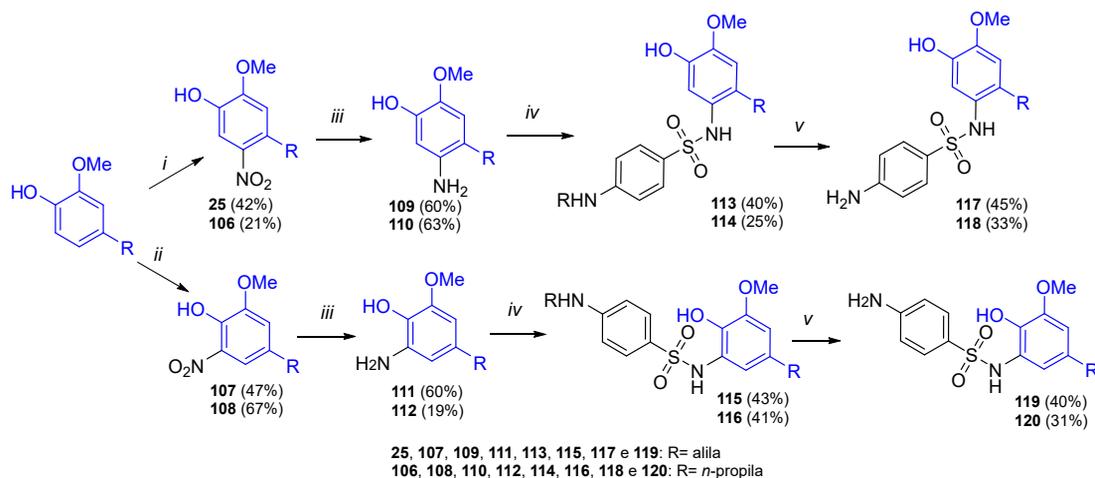
**Esquema 8.** Síntese de novo grupo de cumarinas obtidas a partir da cumarina bioativa **100**.

Já em estudos biológicos diante dos parasitas *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas, e das espécies de *Leishmania* spp, causadoras de leishmanioses, a substância de maior destaque como agente antiparasitário foi a cumarina 4-nitrobenzoílica (**100**), derivada do di-hidroeuogenol, o que nos levou na sequência a empregá-la como ponto de partida para a extensão da série e estudos de relação estrutura-atividade (Esquema 8). Assim, esta cumarina foi submetida à reação clássica de redução de cetona com boridreto de sódio para formar o álcool racêmico **101**. Por tratamento com cianoboridreto de sódio em meio ácido, foi possível a formação quimiosseletiva da 3,4-di-hidrobenzopiran-2-ona **102**

racêmica, conforme metodologia empregada por Hutchins et al.<sup>13</sup> em reduções similares. Para a verificação da importância da presença da metoxila efetuamos reação de *O*-desmetilação com cloreto de alumínio anidro em diclorometano seco à temperatura ambiente, o que forneceu facilmente o análogo fenólico **103**. A redução do grupo nitroaromático com cloreto estano, em etanol, sob refluxo, permitiu a obtenção do análogo amínico **104**, que foi utilizado também na formação do derivado *N*-succinílico (**105**) por acilação com anidrido succínico, em piridina, sob refluxo. As modificações realizadas impactaram negativamente na atividade antiparasitária, mostrando que nessa série a cumarina de partida apresenta o melhor perfil de atividade para estudos posteriores.<sup>14</sup>

## SÍNTESE DE SULFONAMIDAS

Levando em conta o potencial antiproliferativo do eugenol e outros alilfenóis e de compostos sulfonamídicos contra diversas linhagens de células tumorais, planejamos e sintetizamos um grupo de compostos híbridos<sup>15</sup> que envolvem subunidades representativas de ambas as classes (Esquema 9). Assim, o eugenol ou o di-hidroeugenol foram submetidos a reações de nitração utilizando-se duas condições diferentes, que levaram de modo seletivo aos regioisômeros desejados **25**, **106-108**. Na sequência, estes nitro-compostos foram reduzidos com cloreto de estanho às aminas **109-112**, necessárias para a formação das sulfonamidas. A formação das sulfonamidas **117-120** se deu por reação clássica com cloreto de 4-acetamidobenzenesulfonila, seguido de *N*-desacetilação por metanólise catalisada por cloreto de tionila em condição branda. Os produtos obtidos foram avaliados quanto à capacidade citostática em células tumorais A549 (adenocarcinoma de pulmão humano), HT144 (melanoma humano), HepG2 (carcinoma hepatocelular humano) e MCF7 (adenocarcinoma de mama humano). A sulfonamida **116** apresentou o melhor perfil de atividade com potência dez vezes superior ao eugenol e di-hidroeugenol e seletividade pela linhagem MCF7.



*i*: Bi(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O, SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 70 °C; *ii*: NaNO<sub>3</sub>, KHSO<sub>4</sub>, SiO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (1:1), DCM, 25 °C.; *iii*: SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, EtOH, 80 °C; *iv*: cloreto de 4-acetamidobenzenesulfonila, piridina, 100 °C; *v*: SOCl<sub>2</sub>, MeOH, 25 °C.

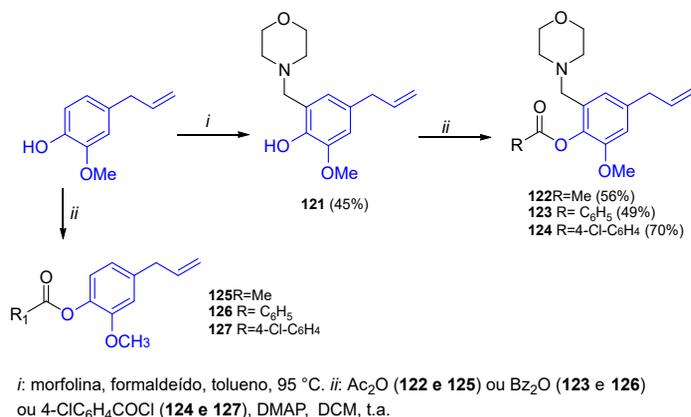
**Esquema 9.** Síntese de sulfonamidas com base no eugenol e di-hidroeugenol.

## SÍNTESE DE *N*-BASES DE MANNICH

As substâncias conhecidas como bases de Mannich, formadas pela condensação/aminometilação envolvendo um substrato contendo um hidrogênio ativo (como alquil cetonas, fenóis, heterociclos NH, aldeídos etc.), uma amina primária ou secundária e formaldeído (ou, ocasionalmente, outros aldeídos), possuem diversas atividades biológicas, entre elas a antifúngica. A atividade biológica dessa classe de substâncias é atribuída ao seu caráter básico, que permite a sua protonação em condições fisiológicas, favorecendo as interações entre ligante e receptor, além de melhorar sua solubilidade em água. Neste

trabalho, obtivemos e avaliamos a atividade anti-*Candida* spp. de *N*-bases de Mannich do eugenol e dos seus ésteres<sup>16</sup> (Esquema 10).

A *N*-base de Mannich do eugenol (**121**) foi sintetizada conforme literatura.<sup>17</sup> Os demais derivados foram obtidos com rendimentos moderados pela reação de **121** ou do eugenol com os respectivos anidridos ou cloreto de acila usando 4-dimetilaminopiridina como catalisador. Em relação à atividade antifúngica, observou-se que a maioria dos derivados apresentou ação significativa contra espécies ATCC de *Candida* spp. As *N*-bases de Mannich **121**, **123** e **124** apresentaram valores de  $CI_{50}$  menores que os observados para o fluconazol contra a maioria das espécies avaliadas, e a presença do grupo morfolinila pareceu ser responsável por um impacto significativo na ação contra essas leveduras. Além disso, os derivados **123** e **124** apresentaram valores de  $CI_{50}$  na faixa de 10,2 a 0,57  $\mu$ M, respectivamente, o que corresponde a 166 e 90 vezes maior potência contra *C. krusei* do que o fluconazol.



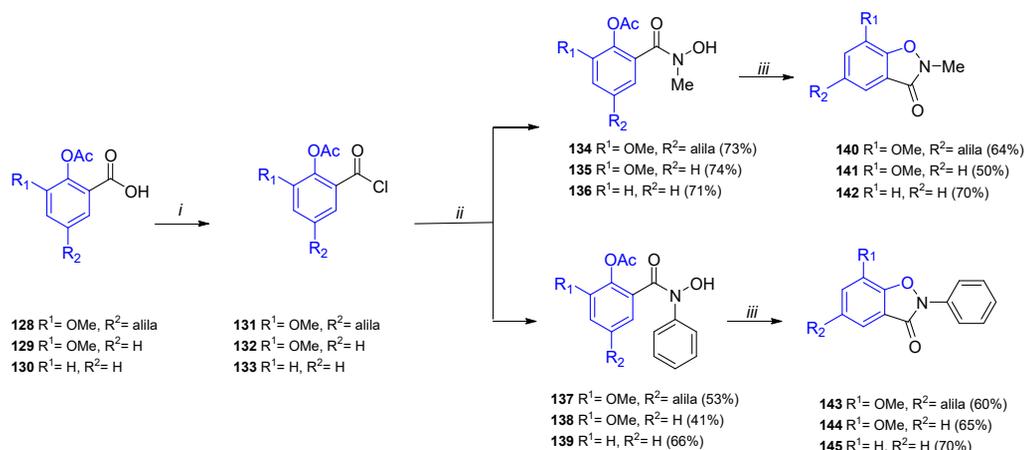
**Esquema 10.** Síntese de *N*-bases de Mannich e derivados do tipo éster.

## SÍNTESE DE 1,2-BENZISOXAZOLIN-3-ONAS

Em continuidade com nossos esforços para encontrar novos candidatos a fármacos antifúngicos e dada a disponibilidade limitada de pesquisas envolvendo atividades antifúngicas de substâncias contendo o heterociclo 1,2-benzisoxazolin-3-ona, preparamos uma série desses compostos projetados por hibridação molecular deste grupo e o eugenol ou substâncias relacionadas.<sup>18</sup> A seguir (Esquema 11), pode ser observada a obtenção dessas substâncias por uma rota sintética concisa.

Os materiais de partida **129** e **130** foram obtidos comercialmente enquanto **128** foi sintetizado em três etapas a partir do eugenol: reação de formilação, oxidação de aldeído e *O*-acetilação. Os cloretos de acila **131**, **132** e **133** foram obtidos a partir dos ácidos correspondentes por reação com cloreto de tionila e DMF catalítico em diclorometano. Devido à instabilidade desses cloretos ácidos, eles foram rapidamente convertidos nos ácidos hidroxâmicos por reação com as hidroxilaminas *N*-substituídas apropriadas, seguido de *O*-desacetilação em meio básico. Isto permitiu a obtenção dos produtos **134-139** com bons rendimentos. A última etapa consistiu na ciclização dos intermediários hidroxâmicos em 1,2-benzisoxazolin-3-onas **140-145** por reação de Mitsunobu.

A maioria dos derivados foi melhor do que o eugenol como antifúngico. As benzisoxazolinonas *N*-fenil-substituídas **143** e **145** foram as mais ativas. Vale ressaltar que o derivado **143** apresentou, ainda, um valor de  $CI_{50}$  igual ao do fluconazol contra *C. glabrata* (53  $\mu$ M). Uma relação clara entre a presença do grupo alila ou metoxila e a atividade antifúngica, bem como os substituintes *N*-metila ou *N*-fenila, pôde ser observada. Os derivados *N*-fenila (**143-145**) foram geralmente mais ativos do que os *N*-metila (**140-142**). O derivado **143** foi ativo contra quase todas as cepas testadas, diferente do eugenol, que foi ativo apenas em *C. krusei*. O derivado **145** apresentou atividade fungistática contra todas as espécies testadas. Sua  $CI_{50}$  contra *C. krusei* foi de 142  $\mu$ M, que está próximo do valor de inibição do fluconazol (104  $\mu$ M).



i) SOCl<sub>2</sub>, DMF, DCM, t.a.; ii) cloridrato de *N*-metilhidroxilamina ou *N*-fenilhidroxilamina, NaHCO<sub>3</sub>, DCM, 0 °C; iii) PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF, 0 °C, atm. inerte

**Esquema 11.** Síntese dos derivados 1,2-benzoxazolin-3-onas.

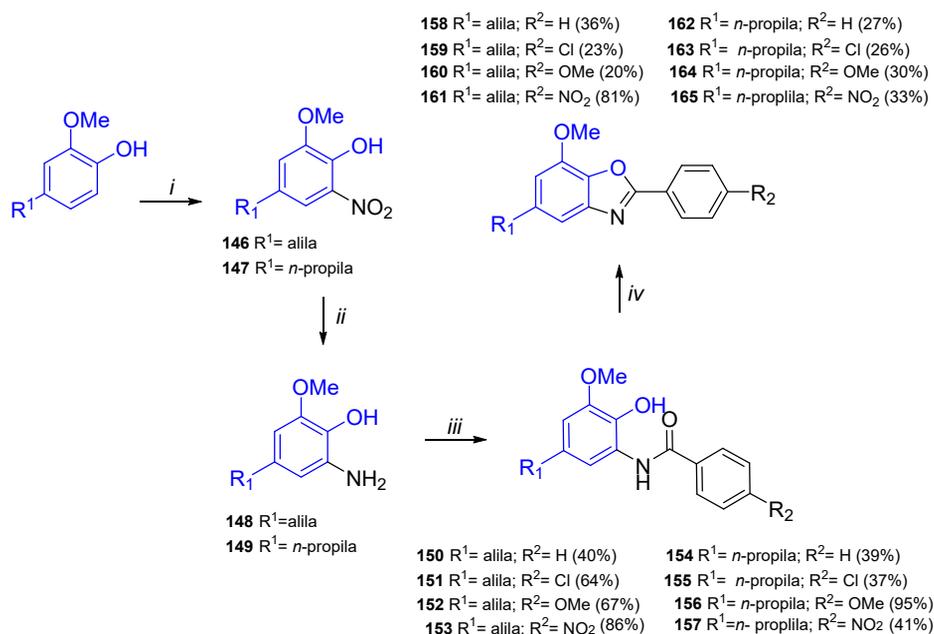
## SÍNTESE DE BENZOAZÓIS

Benzoxazóis apresentam atividades biológicas importantes e seu potencial antimicrobiano contra bactérias, fungos e vírus tem lugar de destaque. Eles podem ser obtidos diretamente por condensação entre *o*-aminofenóis e ácidos carboxílicos, sob aquecimento e na presença de diferentes agentes desidratantes, e por ciclização oxidativa de bases de Schiff. A reação de *o*-aminofenóis com cloretos de acila ou anidridos de ácido também podem conduzir a estes produtos. Tais reações, atualmente, têm sido realizadas com sucesso sob irradiação de micro-ondas.

Neste sentido, planejamos benzoxazóis derivados do eugenol e di-hidroeuogenol.<sup>19</sup> Inicialmente, a nitração do eugenol e di-hidroeuogenol em posição *orto* à hidroxila foi realizada em presença de nitrato de sódio, bissulfato de potássio e sílica gel hidratada, em diclorometano. Os derivados nitrados foram obtidos com bons rendimentos e a etapa seguinte foi a reação de redução para formar os aminofenóis, empregando-se cloreto de estanho, uma condição relativamente branda. Após extração ácido-base, os derivados **148** e **149** foram obtidos na forma de sólidos amarelados. Dando continuidade, os aminofenóis foram convertidos nas respectivas benzamidas por reação de *N*-acilação com os cloretos de acila apropriados em banho de gelo e em presença de bicarbonato de sódio. As benzamidas foram obtidas com rendimentos excelentes após separação por filtração a vácuo ou extração líquido-líquido (Esquema 12).

Em relação à atividade antifúngica dessas substâncias, os oito derivados benzoxazólicos finais foram avaliados quanto à sua potencial atividade contra cinco espécies de *Candida* spp. Nossa expectativa era que a fusão de dois farmacóforos, isto é, o eugenol ou di-hidroeuogenol e o anel de benzoxazol aumentariam os perfis antimicrobianos do eugenol contra esses fungos. Foi interessante notar que esses derivados foram cerca de cinco vezes mais potentes que o eugenol. Os benzoxazóis **158**, **160** e **165** mostraram atividade fungistática contra *C. albicans* com valores de CI<sub>50</sub> de 380, 331 e 321 μM, respectivamente. Já os derivados **163** e **160** também inibiram a espécie *C. glabrata* a uma concentração de 332 e 338 μM, respectivamente. Os derivados **163** e **165** inibiram também o crescimento de *C. krusei* com CI<sub>50</sub> de 332 e 321 μM, nesta ordem.

Nossos trabalhos com eugenol e fenóis correlatos continuam e em breve mais resultados serão publicados.



*i*: NaNO<sub>2</sub>, KHSO<sub>4</sub>, Silica/ água (1:1, p/v), DCM, t.a.; *ii*: SnCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O, etanol, 70 °C; *iii*: cloreto de benzoíla, NaHCO<sub>3</sub>, éter etílico/ água (9:1, v/ v), 0 °C; *iv*: PTSA, tolueno, refluxo.

**Esquema 12.** Síntese dos derivados benzoxazólicos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às agências de fomento Fapemig, CAPES e CNPq e a todos os alunos e pesquisadores envolvidos na execução destes trabalhos.

## REFERÊNCIAS

1. Jacobson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U.; *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266.
2. Souza, T. B.; Orlandi, M.; Coelho, L. F. L.; Malaquias, L. C. C.; Dias, A. L. T.; Carvalho, R. R.; Silva, N. C.; Carvalho, D. T.; *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 496.
3. Ren, B.; Wang, M.; Liu, J.; Ge, J.; Zhang, X.; Dong, H.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 1321.
4. Souza, T. B.; Brito, K. M. O.; Silva, N. C.; Rocha, R. P.; Sousa, G. F.; Duarte, L. P.; Coelho, L. F. L.; Dias, A. L. T.; Veloso, M. P.; Carvalho, D. T.; Dias, D. F.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2016**, *87*, 83.
5. Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K.; *Org. Med. Chem. Lett.* **2011**, *1*, 1.
6. Hipólito, T. M. M.; Bastos, G. T. L.; Barbosa, T. W. L.; Souza, T. B.; Coelho, L. F. L.; Dias, A. L. T.; Rodríguez, I. C.; Santos, M. H.; Dias, D. F.; Franco, L. L. F.; Carvalho, D. T.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1514.
7. Souza, T. B.; Raimundo, P. O. B.; Andrade, S. F.; Hipólito, T. M. M.; Silva, N. C.; Dias, A. L. T.; Ikegaki, M.; Rocha, R. P.; Coelho, L. F. L.; Veloso, M. P.; Carvalho, D. T.; Dias, D. F.; *Carbohydr. Res.* **2015**, *410*, 1.
8. Freitas, L. B. O.; Ruela, F. A.; Pereira, G. R.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; *Quím. Nova* **2011**, *34*, 1791.
9. Souza, T. B. S.; Caldas, I. S.; Paula, F. R.; Rodrigues, C. C.; Carvalho, D. T.; Dias, D. F.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2020**, *95*, 124.
10. Santos, T.; Coelho, C. M.; Elias, T. C.; Siqueira, F. S.; Nora, E. S. S. D.; Campos, M. M. A. de Souza, G. A. P. de, Coelho, L. F. L., Carvalho, D. T.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 1425.
11. Karade, N. N.; Gampawar, S. V.; Shinde, S. V.; Jadhav, W. N.; *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1686.
12. Govêa, K. P.; Pereira, R. S. T.; de Assis, M. D. O.; Alves, P. I.; Brancaglioni, G. A.; Toyota, A. E.; Machado, J. V. C.; Carvalho, D. T.; de Souza, T. C.; Beijo, L. A.; Trindade, L. O. R.; Barbosa, S.; *Plants* **2020**, *9*, 533.
13. Hutchins, R. O.; Rotstein, D.; Natale, N.; Fanelli, J.; Dimmel, D.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3328.
14. Brancaglioni, G. A.; Toyota, A. E.; Cardoso Machado, J. V.; Fernandes Júnior, A. Á.; Silveira, A. T.; Vilas Boas, D. F.; dos Santos, E. G.; Caldas, I. S.; Carvalho, D. T.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1888.
15. Azevedo-Barbosa, H.; Ferreira-Silva, G. A.; Silva, C. S.; Souza, T. B.; Dias, D. F.; Paula, A. C. C.; Ionta, M.; Carvalho, D. T.; *Toxicol. in Vitro* **2019**, *59*, 50.
16. Abrão, P. H. O.; Pizi, R. B.; De Souza, T. B.; Silva, N. C.; Fregnan, A. M.; Silva, F. N.; Coelho, L. F. L.; Malaquias, L. C. C.; Dias, A. L. T.; Dias, D. F.; Veloso, M. P.; Carvalho, D. T.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 459.
17. Karanov, E.; Iliev, L.; Alexieva, V.; Georgiev, G. T.; Thang, N. T.; Natova, L.; *Bulg. J. Plant Physiol.* **1995**, *21*, 39.
18. Fregnan, A. M., Fernandes Júnior, A. A.; Alvarenga, D. J.; Oliver, J. C.; Silva, N. C.; Coelho, L. F. L.; Dias, A. L. T.; Dias, D. F.; Souza, T. B.; Carvalho, D. T.; *Curr. Bioact. Compd.* **2020**, aceito. DOI: 10.2174/1573407216999200723114241.
19. Carvalho, L. I. S.; Alvarenga, D. J.; Carmo, I. C. F.; Oliveira, I. G.; Silva, N. C.; Dias, A. L. T.; Coelho, L. F. L.; Souza, T. B.; Dias, D. F.; Carvalho, D. T.; *J. Chem.* **2017**, *1*.



## A INCANSÁVEL BUSCA DA SIMPLICIDADE COMO CRITÉRIO DE SOFISTICAÇÃO

Dennis Russowsky<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** reações multicomponente; híbridos moleculares; atividade anticâncer

### INTRODUÇÃO

O ingresso no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), em 1997, onde a Síntese Orgânica não era uma área em evidência, aliado à dificuldade de arregimentar recursos institucionais para financiamento de projetos capazes de atrair estudantes, fizeram dos anos iniciais da minha vida profissional um período de muitos questionamentos.

Oriundo de uma escola de excelência na área de Química e sob orientação de uma das mais expressivas personalidades da Síntese Orgânica brasileira, o Prof. Ronaldo Aloise Pilli, com quem tenho uma dívida impagável pela orientação, comecei a trilhar os caminhos da Síntese Orgânica pautado no rigor responsável e na transparência do fazer científico, sempre buscando a pesquisa com caráter inovador. Contudo, inicialmente tive que refrear alguns impulsos e desejos de realizar os sonhos gestados durante a época do doutorado, e tudo aquilo para o qual havia me preparado durante tanto tempo.

Profundamente inspirado, e não tinha como ser diferente, pelo tema ao qual havia dedicado os longos anos da Pós-Graduação, os compostos nitrogenados de uma forma geral, como os aminoácidos, os alcaloides e intermediários reativos como os cátions *N*-acilimínios, capturavam meu pensamento diuturnamente, sem deixar de lado o olhar para as possibilidades de encontrar moléculas novas com atividade biológica de utilidade para a sociedade.

### PRIMEIROS PASSOS: HALETOS METÁLICOS HIDRATADOS E REAÇÕES MULTICOMPONENTE

O início do trabalho independente foi o estudo da sistematização da habilidade de compostos de índio, como  $\text{InCl}_3$  (triclóreto de índio), em atuar como ácidos de Lewis na formação de cátions *N*-acilimínios, espécies altamente reativas, na reação com nucleófilos neutros sililados de carbono.<sup>1,2</sup> Outro derivado de índio, o  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (triflato de índio), foi utilizado com sucesso em reações multicomponente de Biginelli, permitindo a preparação de famílias de di-hidropirimidin-2-(ti)onas, que viriam a se tornar um alvo privilegiado de investigações futuras.<sup>3</sup> Ainda sob influência da ideia de formação de ligação carbono-carbono  $\alpha$ -nitrogênio, reações de Mannich bicomponente diastereosseletivas entre enolatos de titânio e iminas foram investigadas em colaboração com o Prof. Cláudio Silveira da Universidade Federal de Santa Maria.<sup>4</sup> Uma outra maneira para formar ligações carbono-carbono  $\alpha$ -nitrogênio foi pensada e desenvolvida explorando-se a reação de extrusão de enxofre de Eschenmoser, a partir de tiolactamas. O estudo dessas reações levou à síntese de moléculas psicoativas como o *eritro*-metilfenidato e de alcaloides sedamina e *nor*-allosedamina.<sup>5-7</sup> Neste percurso, foi necessário promover e sustentar condições técnicas experimentais para a execução dos projetos de pesquisa, tais como a produção de solventes anidros, reações sob atmosfera inerte, rede de alto vácuo e reações a baixas temperaturas, sem o aporte financeiro adequado, o que exigiu fazer “das tripas, coração” e resultou em muitas dores de cabeça, insônia e uma gastrite que levaria anos para ser debelada.

Nesta mesma época, tive o prazer de receber no incipiente Laboratório de Sínteses Orgânicas (LSO-UFRGS), o Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca, como Bolsista Recém-Doutor do CNPq. Neste período, floresceram muitas ideias novas, incluindo as investigações de reações eletroquímicas,

<sup>a</sup> Laboratório de Sínteses Orgânicas (LSO-UFRGS), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

trazidas pelo Dr. D'Oca, que foram implementadas com grande esforço e também com sucesso, garantindo uma publicação na renomada revista *Organic Letters*, da American Chemical Society.<sup>8</sup> Estava selado o início de uma parceria científica que se intensificaria a partir da ida do Dr. D'Oca, como professor, para a Universidade Federal do Rio Grande, e que se consolidaria ao longo do tempo.

Assim, as dificuldades iniciais acabaram por gerar um ponto de inflexão na trajetória temática na elaboração de projetos e das linhas de pesquisa em execução, onde materiais abundantes e baratos, como areia (sílica), barro (argilas) e solventes aquosos ou não anidros, passariam a ocupar lugar de destaque no trabalho a ser desenvolvido daí para frente. Com o novo paradigma em mente, iniciou-se a investigação do uso de reagentes, catalisadores e solventes sob condições reacionais não anidras. Haletos metálicos poli-hidratados ( $MX_n \cdot mH_2O$ ) foram investigados como catalisadores ácidos de Lewis, utilizando sempre solventes comerciais não anidros em diferentes tipos de reações orgânicas.

A síntese de 3,4-di-hidropirimidin-2-(ti)onas (DHPMs), via reação multicomponente de Biginelli, foi a primeira investida e foi alcançada com sucesso sob a catálise de  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$  usando EtOH comercial como solvente.<sup>9</sup> Na mesma linha, um painel de haletos metálicos hidratados, como  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ ,  $ZnCl_2 \cdot 2H_2O$ ,  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ ,  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ,  $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ ,  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ ,  $SrCl_2 \cdot 6H_2O$ ,  $NiCl_2 \cdot 6H_2O$  e  $CdCl_2 \cdot 2H_2O$ , foram empregados na preparação de triarilimidazóis e diariloxazóis, via reação multicomponente de Debus-Radziszewski.<sup>10</sup>

A preparação de tetrahydro- $\beta$ -carbolicinas foi alcançada a partir de reações de Friedel-Crafts conjugadas do tipo Michael, entre indóis e nitro estirenos e/ou compostos carbonílicos  $\alpha, \beta$ -insaturados, com catálise de haletos metálicos hidratados, tais como:  $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ ,  $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ ,  $SrCl_2 \cdot 6H_2O$ ,  $CrCl_2 \cdot 6H_2O$ ,  $CoCl_2 \cdot 6H_2O$  e  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ .<sup>11</sup> A *performance* destas reações em líquidos iônicos também foi investigada e mostrou-se extremamente interessante, pois o líquido iônico foi capaz de atuar como meio reacional e catalisador, concomitantemente.<sup>12</sup>

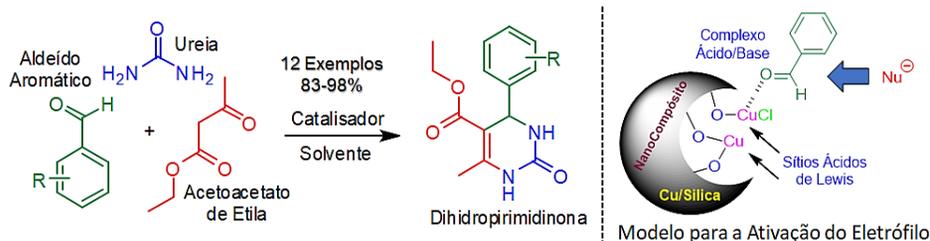
Dado o sucesso e a simplicidade técnica de execução, o método foi estendido para a síntese de novos derivados de tacrinas, uma amino-acridina com atividade inibidora de acetilcolinesterase, ainda bastante explorada na busca de novos fármacos contra a doença de Alzheimer. A participação neste trabalho deveu-se a uma colaboração com o Prof. Marco Antônio Ceschi do Instituto de Química da UFRGS.<sup>13</sup>

Apesar do uso de metais como catalisadores ácidos de Lewis, a ideia da execução de reações em condições ambientalmente amigáveis esteve sempre presente, incluindo também o conceito de *Economia Atômica* desenvolvido por Trost.<sup>14</sup> Neste contexto, o tema das *Reações Multicomponente*, aos poucos, foi seduzindo nossa imaginação.

## REAÇÕES MULTICOMPONENTE, CATALISADORES HETEROGÊNEOS E NANOCOMPÓSITOS METAL/SÍLICA

Embora alguns conceitos da *Química Verde* tivessem sido explorados com o uso de solventes ambientalmente compatíveis e economia atômica, a presença de espécies metálicas na catálise continuou merecendo atenção, buscando o seu confinamento em algum material que fosse capaz de ser recuperado ao final da reação, evitando o seu descarte. Após exaustivas buscas na literatura, muitas discussões e algumas cervejas com os estudantes e colegas, foi vislumbrada uma estratégia para o aprisionamento da espécie metálica (sítio ativo do catalisador ácido de Lewis) em uma matriz de sílica, que, ao final do processo, pudesse ser isolada e reutilizada em reações subsequentes. Assim, teve início uma nova investigação que contou com a colaboração dedicada do Prof. Edilson V. Benvenuti, do Laboratório de Sólidos e Superfícies do IQ/UFRGS, cuja *expertise* em materiais de sílica e domínio da metodologia *sol-gel* foi fundamental para o sucesso do projeto.

Assim, o nanocompósito  $Cu/SiO_2$  foi sintetizado, via metodologia *sol-gel*, a partir da hidrólise e polimerização de TEOS ( $Si(OEt)_4$ ) em meio ácido, na presença de  $CuCl_2 \cdot 2H_2O$  como fonte do metal. O compósito mesoporoso foi caracterizado por infravermelho e microscopia de escaneamento eletrônico (SEM). Sua primeira aplicação como catalisador heterogêneo reutilizável foi na reação multicomponente de Biginelli, e uma série de DHPMs foram preparadas com grande simplicidade e bons rendimentos (Esquema 1).<sup>15</sup>

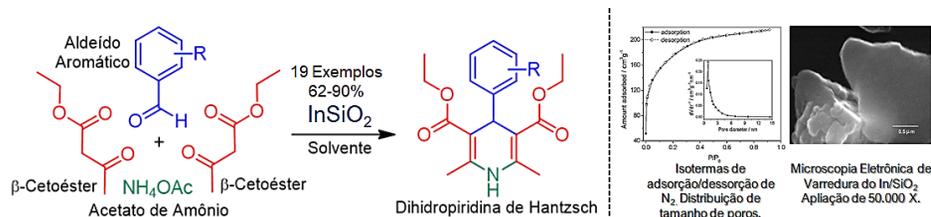


**Esquema 1.** Reação multicomponente de Biginelli catalisada por compósito Cu/SiO<sub>2</sub> e modelo de ativação catalítica.

Mais tarde, foi observado que o nanocompósito Cu/SiO<sub>2</sub> continha espécies de cobre em diferentes estados de oxidação, incluindo Cu(I), que foi importante para o reconhecimento de sua atividade como catalisador na reação de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen catalisada por Cu(I) entre alcinos e azidas (CuAAC), realizada em versão multicomponente.<sup>16</sup> Em ambos os casos mencionados anteriormente, foi possível a recuperação do catalisador e o seu reuso em reações subsequentes, sem perdas significativas de atividade catalítica.

Depois do sucesso na síntese das DHPMs com os nanocompósitos Cu/SiO<sub>2</sub>, a bola da vez foi a síntese multicomponente de Hantzsch para a preparação de di-hidropiridinas (DHPs). As DHPs são conhecidas como agentes anti-hipertensivos, devido às suas propriedades bloqueadoras de canais de cálcio. A Nifedipina, por exemplo, está disponível no mercado há vários anos, sob diversos nomes, sendo o Adalat (Bayer) e o Dilafux Retard (Medley) os mais comuns. A reação de Hantzsch é uma reação pseudotetracomponente, uma vez que utiliza 1 equivalente de aldeído, 2 equivalentes de um β-cetoéster e 1 equivalente de NH<sub>4</sub>OAc (acetato de amônio). Na tentativa da utilização do compósito Cu/SiO<sub>2</sub>, uma forte coloração azul apareceu na reação imediatamente após a adição do reagente NH<sub>4</sub>OAc. Para a nossa frustração, a reação não ocorreu, mesmo depois de tentativas em diferentes condições reacionais. O insucesso dessa reação foi atribuído à formação de um complexo irreversível entre a amônia, presente no meio reacional, e a espécie de cobre, promovendo o envenenamento do catalisador.

Como os sais de índio (III) já tinham sido objeto de estudos anteriores no LSO-UFRGS, foi natural a sua escolha para a preparação de um novo nanocompósito por meio da metodologia *sol-gel*, o In/SiO<sub>2</sub>. Sua aplicação como catalisador heterogêneo na reação de Hantzsch foi bastante exitosa, e uma série de DHPs foram sintetizadas, incluindo os bloqueadores de canais de cálcio Nifedipina e Nemadipina B, em uma única etapa e em bons rendimentos. O compósito In/SiO<sub>2</sub> foi caracterizado como sendo um material mesoporoso, mediante a determinação das isotermas de adsorção/dessorção de N<sub>2</sub>. Sua textura foi analisada por microscopia de escaneamento eletrônico (Esquema 2).<sup>17</sup>



**Esquema 2.** Reação multicomponente de Hantzsch, isotermas e microscopia SEM do compósito In/SiO<sub>2</sub>.

Explorando o uso do compósito In/SiO<sub>2</sub>, ele foi aplicado exitosamente como catalisador na síntese multicomponente de propargilaminas a partir da reação entre alcinos, aldeídos aromáticos/ali-fáticos e aminas secundárias cíclicas. Neste trabalho, também foi estabelecido que a espécie metálica forma uma ligação covalente com o oxigênio da matriz de sílica que permite sua fixação no material sólido, que pode ser isolado e reciclado posteriormente.<sup>18</sup> Este trabalho foi executado em colaboração com o Prof. Paulo Henrique Schneider (IQ-UFRGS).

A observação experimental de propriedades fluorescentes nas DHPs de Hantzsch incentivou novos desafios. Estudos fotofísicos<sup>19</sup> e cálculos computacionais<sup>20</sup> foram efetuados para permitir melhor

entendimento do fenômeno nestas moléculas. Este trabalho teve a parceria do Prof. Fabiano S. Rodembusch, do Laboratório de Fotoquímica Orgânica Aplicada do Instituto de Química da UFRGS (Figura 1).

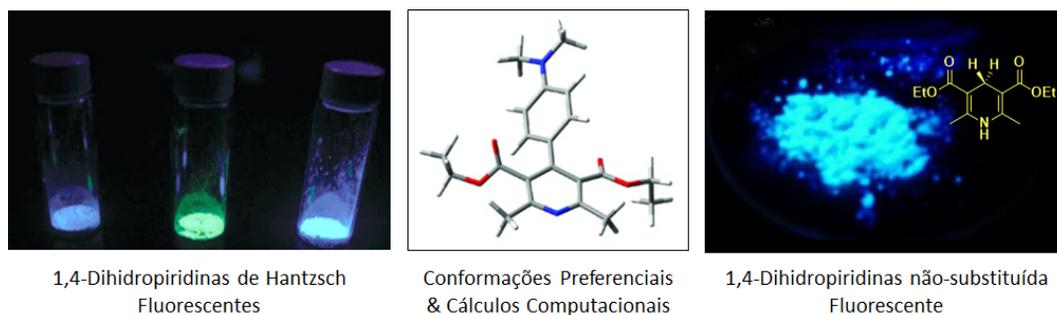


Figura 1. 1,4-di-hidropiridinas de Hantzsch, conformações e fluorescência.

## REAÇÕES ONE POT, MULTICOMPONENTE E INVESTIGAÇÃO DE ATIVIDADE BIOLÓGICA

Com as estratégias de sínteses rápidas, eficientes, econômicas e ambientalmente compatíveis, parte dos primeiros sonhos puderam então começar a ser contemplados. Uma nova fase na caminhada científica teve início com um novo paradigma. Desde a época como estudante de Pós-Graduação, a ideia de associar o desenvolvimento de metodologias sintéticas para aplicação a alvos biologicamente ativos sempre esteve presente.

Incentivado pelos estudos pioneiros de Mayer sobre a atividade antiproliferativa do monastrol (tio-DHPM),<sup>21</sup> a primeira incursão nesse campo foi a preparação de famílias de compostos de Biginelli (DHPMs) para avaliação da atividade antiproliferativa e anticâncer. Foi preparada uma série de análogos oxigenados do monastrol e oxo-monastrol, que foram submetidos a um painel de 7 linhagens de células de câncer: MCF-7 (mama), NCI-ADR (mama resistente para Adriamycin), UACC-62 (melanoma), 786-0 (rim), OVCAR-03 (ovário), PCO-3 (próstata) e HT-29 (cólon). O estudo permitiu observar a importância do átomo de enxofre presente no monastrol para a manutenção da atividade antiproliferativa. Um resultado bastante promissor foi a citotoxicidade exibida pela DHPM piperastrol (nome cunhado no LSO-UFRGS e reconhecido por diversos autores), que foi mais potente do que o monastrol para 6 das 7 linhagens avaliadas, e mais potente do que a doxorubicina (utilizada como padrão) diante das linhagens HT-29 e MCF-7 (Figura 2). Os estudos da toxicidade celular, contaram com a colaboração da Dra. Lucina Kohn e do Prof. João Ernesto de Carvalho, à época, no CPQBA-Unicamp.

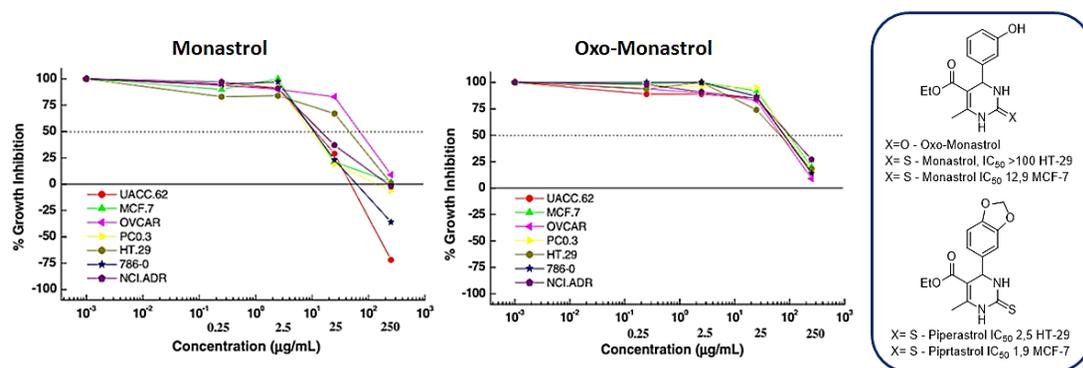


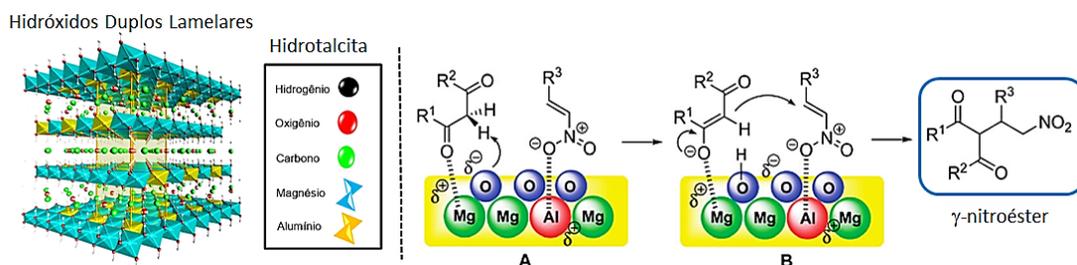
Figura 2. Atividade antiproliferativa do monastrol, oxomonastrol e síntese do novo piperastrol.

As reações multicomponente, reações *One Pot*<sup>22</sup> ou Dominó,<sup>23</sup> são conceitualmente metodologias em sintonia com os preceitos da *Química Verde*, *Economia Atômica* e da sustentabilidade e passaram a ser objeto da nossa atenção e estudo, como será discutido a seguir.

Os processos multietapas, que necessitam catálise básica e/ou ácida, podem ser realizados em um mesmo frasco reacional (*One Pot*), evitando o isolamento e a purificação de cada intermediário. Alternativamente, a utilização de catalisadores bifuncionais, com propriedades ácidas e básicas, pode desempenhar um papel crucial em certos tipos de reações orgânicas em processos consecutivos.

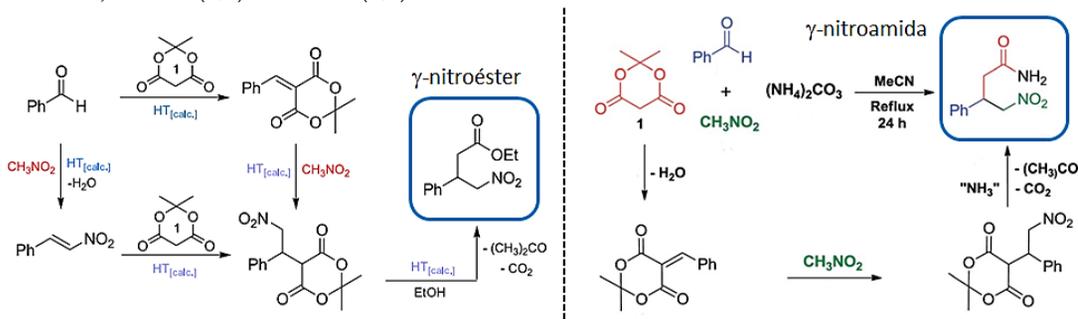
Com esses princípios associados ao nosso contexto de pesquisa, os catalisadores heterogêneos nanocompósitos metal/SiO<sub>2</sub> ácidos de Lewis mostraram-se bastante eficientes. Entretanto, a complementaridade de um catalisador heterogêneo com propriedades básicas estava por ser preenchida.

A busca por catalisadores heterogêneos bases de Lewis nos levou à investigação das hidrotalcitas (HT). Compostos do tipo hidrotalcitas (LDH) são minerais aniônicos lamelares pertencentes à família das argilas que, quando calcinados, levam à formação de óxidos mistos com propriedades fortemente básicas de Bronsted. Esses óxidos mistos têm sido amplamente utilizados na catálise de reações orgânicas multicomponente.<sup>24</sup> Assim, retornamos à exploração das nitro olefinas como aceptores de Michael nas reações com compostos 1,3-dicarbonílicos. Um conjunto de compostos  $\alpha$ -acil- $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrocarbonílicos foi preparado via catálise básica por hidrotalcitas. A ideia principal por trás da reação era a preparação de  $\gamma$ -butirolactamas dissustituídas, depois de redução dos grupos carbonila e nitro. Um modelo para atividade bifuncional do catalisador heterogêneo tipo hidrotalcita foi elaborado. Os sítios básicos nos átomos de oxigênio desprotonam o composto 1,3-dicarbonílico, enquanto sítios ácidos de Lewis centrados nos átomos metálicos ativam o reagente para a reação (Figura 3A). A espécie enolato se adiciona, via reação do tipo Michael, à nitro olefina ativada (Figura 3B) para fornecer o  $\gamma$ -nitroéster.<sup>25</sup>



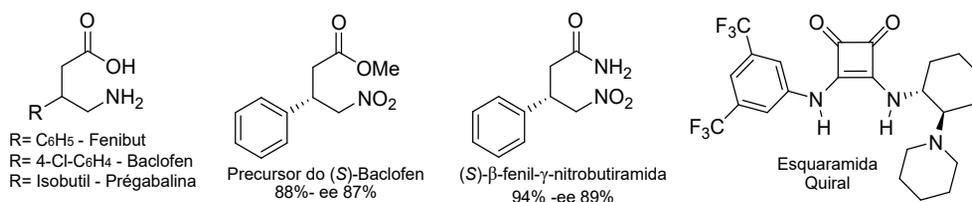
**Figura 3.** Representação esquemática da hidrotalcita e modelo para a catálise bifuncional ácido-base.

A execução dessas reações utilizando o ácido de Meldrum como componente 1,3-dicarbonílico, levou à formação direta do  $\gamma$ -nitroéster deacilado em bons rendimentos. A reação de adição de Michael catalisada por base, seguida de esterificação parcial e subsequente descarboxilação, ocorre em um processo do tipo *Dominó*, cujo mecanismo foi confirmado por estudos de GC-MS e ESI-MS.<sup>26</sup> A utilização de NH<sub>4</sub>OAc, como catalizador bifuncional, levou à formação exclusiva de  $\gamma$ -nitroamidas na presença de CH<sub>3</sub>CN como solvente. O mecanismo desta reação também foi confirmado por meio de estudos de espectrometria ESI-MS (Esquema 3).<sup>27</sup> Os estudos mecanísticos por Espectrometria de Massa tiveram a colaboração do Prof. Leonardo Santos, do Laboratório de Síntese Assimétrica do Instituto de Química, da Universidade de Talca, no Chile. Essa metodologia permitiu a preparação de derivados lipofílicos do GABA, como o (+/-)-Fenibut e (+/-)-Baclofen.<sup>25</sup>



**Esquema 3.** Síntese *one pot* multicomponente de  $\gamma$ -nitroésteres e  $\gamma$ -nitroamidas.

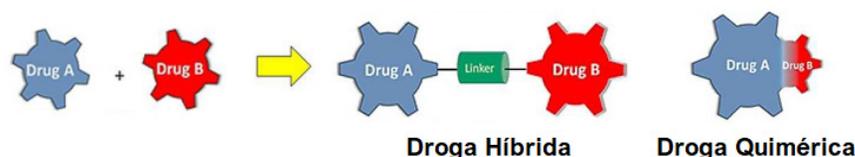
Mais recentemente, a (+/-)-Pregabalina e outros derivados graxos de GABA foram preparados de maneira rápida e eficiente. É digno de nota que o trabalho foi convidado para ilustrar a capa do fascículo 31, do mês de agosto/2020, do *New Journal of Chemistry*, publicação patrocinada pela Royal Society of Chemistry.<sup>28</sup> Cabe ainda mencionar que a metodologia desenvolvida foi aplicada com sucesso na síntese formal e enantiosseletiva do (*S*)-Fenibut and (*S*)-β-fenil-γ-nitrobutiramida com a enantiosseletividades induzida por esquaramidas quirais utilizadas como organocatalisadores (Figura 4).<sup>29</sup>



**Figura 4.** Derivados lipofílicos de GABA e esquaramida quiral.

## REAÇÕES MULTICOMPONENTE COMBINADAS COM REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO DE HUISGEN CATALISADAS POR CU(I). MOLÉCULAS POLIFUNCAIONAIS, MOLÉCULAS HÍBRIDAS E A BUSCA DA ATIVIDADE ANTICÂNCER

Algumas doenças apresentam múltiplos fatores patogênicos, cujos fármacos tradicionais são incapazes de atuar eficientemente no tratamento simultâneo de diferentes enfermidades. As primeiras estratégias terapêuticas empregaram coquetéis de fármacos. Entretanto, para muitos pacientes, a incidência de efeitos colaterais inviabilizava seu uso. A busca por compostos multifuncionais (MFCs) descontinuou uma nova era para a pesquisa de novos medicamentos capazes de atuar concomitantemente em locais distintos, substituindo o paradigma da *One Drug - One Target*.<sup>30</sup> Com a demanda crescente por novas drogas, a ideia da construção de *drogas híbridas* teve grande desenvolvimento. Assim, a hibridização molecular tem como base a união de grupos farmacofóricos diferentes em uma mesma entidade química (Figura 5).<sup>31</sup>

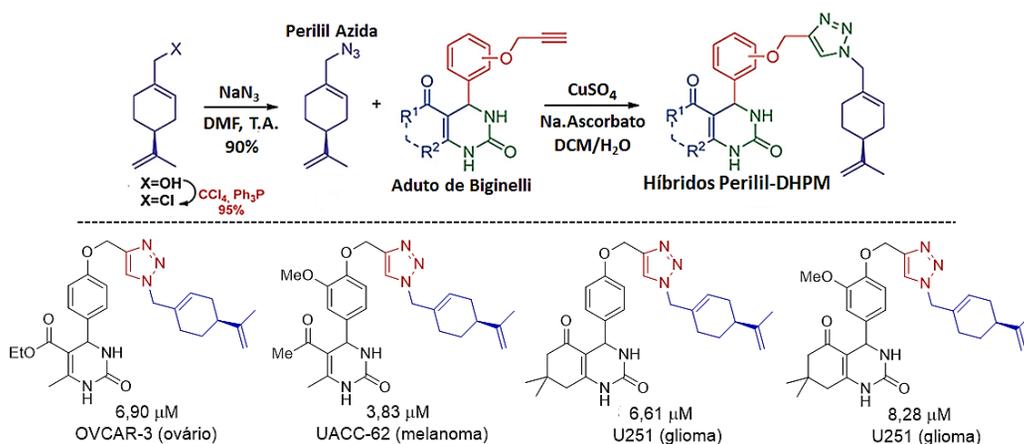


**Figura 5.** Representação genérica para a formação de moléculas híbridas.

Partindo destas considerações, iniciou-se mais um novo desafio no *LSO-UFRGS*. Como sempre, depois de incansável revisão bibliográfica, muita leitura e discussão acompanhadas de petiscos e outras cervejas, várias ideias foram alinhavadas para um novo *design* de híbridos moleculares. Especificamente, o novo *design* do híbrido molecular envolveu a criação de um *link* entre uma DHPM e o terpeno natural álcool perílico, dando origem a moléculas que foram chamadas de híbridos Perilil-DHPM, com o intuito de investigar suas propriedades antiproliferativas dirigidas ao tratamento do câncer.

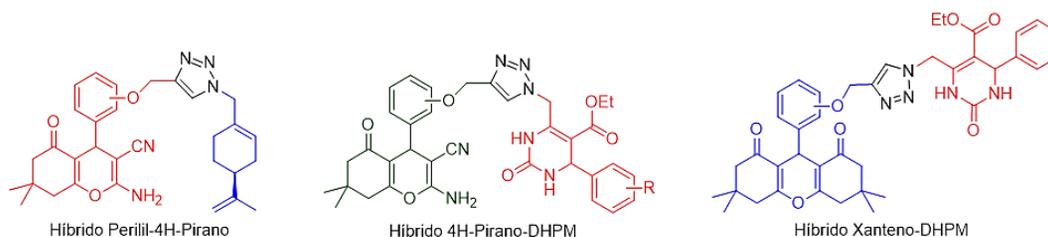
A estratégia de síntese utilizada buscou a simplicidade da reação multicomponente de Biginelli combinada com a metodologia CuAAC, propiciando a formação de uma porção “triazol” que cumpre a função de *linker* entre as duas moléculas originais. Assim, foi preparada uma série de híbridos Perilil-DHPM que foram investigados como agentes anticâncer. Este estudo permitiu identificar 4 moléculas híbridas com atividade antiproliferativa e baixos valores de IC<sub>50</sub> para as linhagens tumorais de ovário (OVCA-3), melanoma (UACC-62) e glioblastoma (U251, Esquema 4). A avaliação da citotoxicidade foi realizada em colaboração com a Dra. Thaís Banzato e o Prof. João Ernesto de Carvalho, do Instituto de Biologia e Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas da Unicamp (CPQBA), respectivamente. Importante ressaltar que em estudos anteriores, foi estabelecido

que tio-di-hidropirimidinonas apresentavam citotoxicidade contra linhagens tumorais e os oxo-derivados não.<sup>21</sup> Entretanto, na sua forma híbrida com álcool perílico, as oxo-di-hidropirimidinonas foram bastante ativas, como resultado direto de hibridização molecular.<sup>32</sup>



**Esquema 4.** Estratégia aplicada na síntese de híbridos perilil-DHPM e avaliação de citotoxicidade ( $IC_{50}$ ).

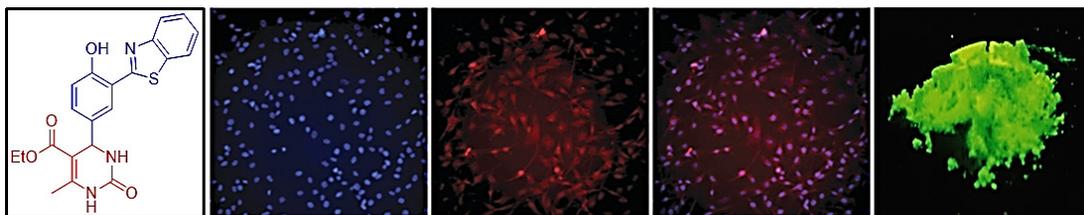
Outros híbridos perilil-4H-piranos foram construídos com a mesma estratégia geral das reações multicomponente combinadas com CuAAC. Estes híbridos moleculares mostraram atividade moderada contra a linhagem celular de câncer hepático HepG2/C3A.<sup>33</sup> No mesmo contexto, em dissertação defendida em dezembro de 2020 (em plena pandemia do SARS-CoV-2), foi discutida a preparação dos híbridos 4H-Pirano-DHPM e Xanteno-DHPM, cuja avaliação da atividade citotóxica contra linhagens tumorais encontra-se sob investigação (Figura 6).<sup>34</sup>



**Figura 6.** Híbridos a partir de 4H-Piranos e Xanteno-Dionas com Álcool Perílico e DHPMs.

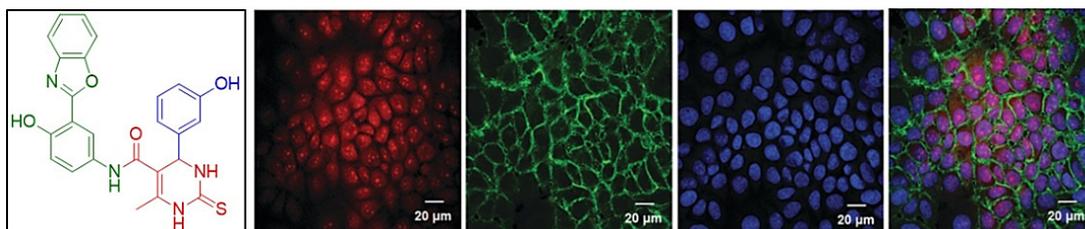
## DI-HIDROPIRIMIDINONAS HÍBRIDAS FLUORESCENTES (FLU-DHPMs): SONDAS FLUORESCENTES E AGENTES CITOTÓXICOS CONTRA LINHAGENS DE CÂNCER

Considerando o conceito de sondas moleculares, e que DHPMs são estruturas altamente privilegiadas para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas, ingressamos em um novo projeto com o desafio duplo de desenhar moléculas híbridas de DHPM capazes de exibir propriedades fluorescentes. Dois diferentes *designs* de híbridos moleculares foram considerados e sintetizados a partir de DHPMs e benzazóis fluorescentes. O primeiro projeto envolveu a síntese de um aldeído fluorescente<sup>20</sup> para participar na reação multicomponente de Biginelli, que resultou na preparação de vários híbridos Benzazol-DHPM fluorescentes. As moléculas foram efetivas como sondas fluorescentes em cultura da linhagem celular A172 (glioblastoma), como mostrado na Figura 7.<sup>35</sup> Adicionalmente, a observação dos espectros de excitação mostrou grandes deslocamentos de Stokes ( $6221-8406\text{ cm}^{-1}$ ), indicando que o processo ES IPT também ocorre no estado sólido (Figura 7). O trabalho contou com colaboração do Prof. Fabiano S. Rodembush, do Laboratório de Fotoquímica Orgânica Aplicada (IQ-UFRGS), e as imagens de Microscopia de Fluorescência foram obtidas pela Profa. Dinara J. Moura, do Laboratório de Genética Toxicológica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).



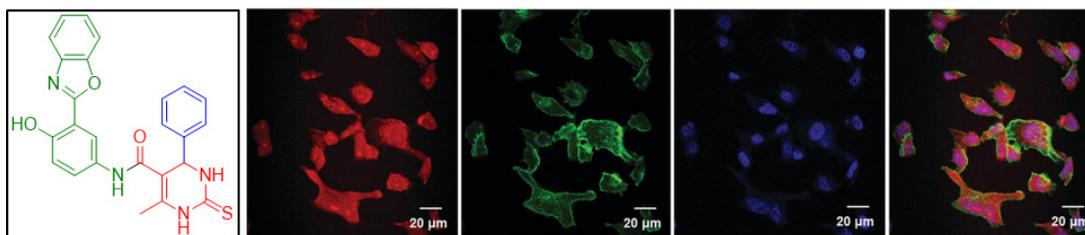
**Figura 7.** Microscopia de fluorescência do híbrido benzotiazol-DHPM em cultura de células A172. A primeira imagem mostra a estrutura molecular do composto híbrido; a segunda, a fluorescência das células incubadas com o corante nuclear 7-AAD; a terceira, a fluorescência do composto híbrido; e a quarta, a sobreposição das duas anteriores. A última imagem mostra a emissão de fluorescência do híbrido no estado sólido.

Com o sucesso do primeiro projeto, deu-se início ao segundo, que envolveu a preparação de  $\beta$ -cetoamidas fluorescentes que foram utilizadas como componente 1,3-dicarbonílico nas reações de Biginelli. Foi sintetizada uma série de moléculas híbridas, que foram avaliadas quanto à sua citotoxicidade diante das linhagens de células de câncer. Um híbrido derivado do Monastrol mostrou forte atividade citotóxica contra a linhagem tumoral MCF-7 (mama) com valor de  $IC_{50}$  9,9  $\mu$ M. A droga de referência, cisplatina, mostrou  $IC_{50}$  11,2  $\mu$ M (Figura 8).



**Figura 8.** Imagens de microscopia confocal de varredura a laser de células MCF-7 incubadas com o híbrido DHPM. Da esquerda para a direita: Estrutura molecular do composto. Híbrido DHPM (fluorescência vermelha), Alexa Fluor 555 Phalloidin (actina, verde), DRAQ5 (núcleos, azuis) e canais de fluorescência combinados.

Outro híbrido derivado da tio-di-hidropirimidinona mostrou atividade citotóxica contra células tumorais da linhagem PC3 (próstata), com valor de  $IC_{50}$  10,7  $\mu$ M. Neste caso, é interessante ressaltar que a citotoxicidade para a linhagem PNT2 (células normais da próstata) tem  $IC_{50}$  158,7  $\mu$ M (Figura 9), indicando seletividade na ação contra a célula doente. A cisplatina foi utilizada como padrão comparativo e mostrou  $IC_{50}$  7,0  $\mu$ M para a linhagem PC3 e  $IC_{50}$  14,7  $\mu$ M para PNT2.<sup>36</sup>

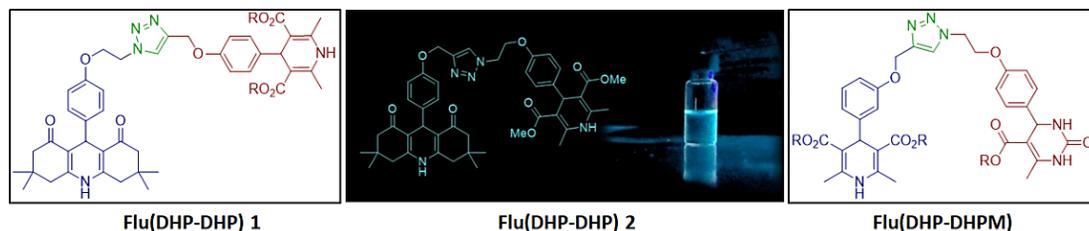


**Figura 9.** Imagens de microscopia de varredura a laser confocal de células PC3 incubadas com o híbrido DHPM. Da esquerda para a direita: Estrutura molecular do composto. Híbrido DHPM (fluorescência vermelha), Alexa Fluor 555 Phalloidin (actina, verde), DRAQ5 (núcleos, azuis) e a última figura mostra os canais combinados de fluorescência.

Este trabalho foi convidado para ilustrar a capa do fascículo 29, do mês de agosto de 2020, da revista *New Journal of Chemistry* da Royal Society of Chemistry e contou com a colaboração decisiva da Dra. Carolyne Braga e dos Profs. Cátia Ornelas e Ronaldo Pilli da Universidade Estadual de Campinas.

## TRABALHOS EM DESENVOLVIMENTO A PARTIR DO ANO DE 2019 HÍBRIDOS BIS-DI-HIDROPIRIDINAS FLUORESCENTES – FLU(DHP-DHP) E DI- HIDROPIRIDINAS-DI-HIDROPIRIMIDINONAS FLUORESCENTES – FLU(DHP-DHPM)

Na exploração da estratégia de reações multicomponente combinadas com CuAAC, os híbridos *FLU(DHP-DHP)* e *FLU(DHP-DHPM)* foram desenhados com o intuito de investigar as propriedades antioxidantes e/ou anti-hipertensivas e atividades citotóxicas, associadas às propriedades fluorescentes destes compostos híbridos. A seguir são mostradas estruturas que representam membros genéricos das famílias de híbridos *FLU(DHP-DHP)1* e *FLU(DHP-DHPM)*. O híbrido *FLU(DHP-DHP)2* já foi sintetizado e teve algumas de suas propriedades fluorescentes observadas (Figura 10).



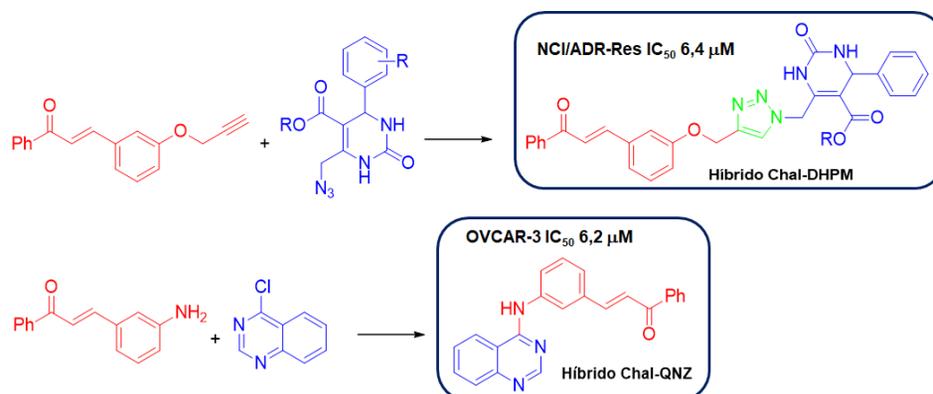
**Figura 10.** Híbridos *Flu(DHP-DHP)* e *Flu(DHP-DHPM)* fluorescentes.

As propriedades antioxidantes estão sendo investigadas com a colaboração da Profa. Eduarda Santa-Helena, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Os resultados ora mostrados fazem parte do trabalho de Tese de Doutorado em andamento no LSO-UFRGS.<sup>37</sup>

## HÍBRIDOS CHALCONA-DI-HIDROPIRIMIDINONAS (CHAL-DHPM) E CHALCONA-QUINAZOLINAS (CHAL-QNZ): AVALIAÇÃO CITOTÓXICA CONTRA LINHAGENS TUMORAIS DE CÂNCER

Dentro do conceito das drogas polifuncionais, compostos híbridos derivados de Chalconas e DHPMs foram idealizados e construídos através da hibridização com núcleos de Quinazolininas. As três classes de compostos em questão são reconhecidas como estruturas altamente privilegiadas do ponto de vista farmacológico.

A preparação dos híbridos CHAL-DHPM (Chalcona-Dihidropirimidinona) foi feita com base na combinação da reação de condensação de Claisen-Schmidt e das reações de Biginelli, seguido da reação tipo *click* CuAAC. Um dos híbridos sintetizados teve sua citotoxicidade avaliada contra a linhagem tumoral NCI/ADR-Res (ovário multirresistente) e mostrou  $IC_{50}$  6,4  $\mu$ M (Esquema 5).

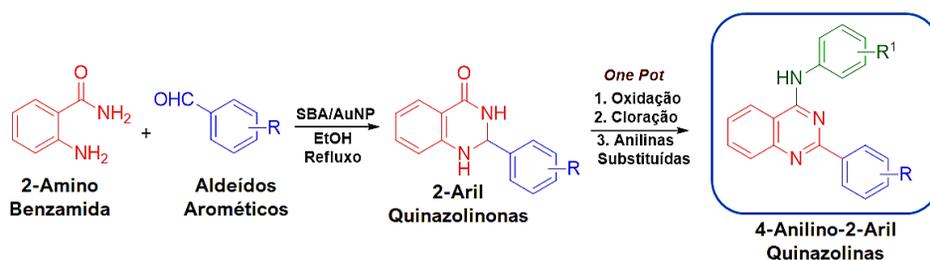


**Esquema 5.** Estruturas de híbridos CHAL-DHPM e CHAL-QNZ bioativos contra linhagens de câncer de ovário.

Nos casos dos híbridos CHAL-QNZ, a metodologia de hibridização envolveu o conceito de *híbridos fundidos*, considerando a reação de substituição nucleofílica aromática de amino-chalconas

em 4-Cl-quinazolininas (Esquema 5). A toxicidade de um dos híbridos CHAL-QNZ foi avaliada contra a linhagem tumoral OVCAR-3 (ovário) e mostrou  $IC_{50}$  6,2  $\mu$ M (Esquema 5). A avaliação da atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais está sob investigação no Laboratório da Profa. Giovanna Longato, do Laboratório de Pesquisa em Farmacologia Molecular e Compostos Bioativos da Universidade São Francisco em Bragança Paulista, São Paulo, e faz parte da Tese de Doutorado, ainda em andamento no *LSO-UFRGS*.<sup>38</sup> Cabe mencionar que o tema dos híbridos Chalcona-Quinazolininas e Chalconas-Quinazolinonas foi abordado em artigo de revisão da literatura e recentemente publicado.<sup>39</sup>

A preparação de derivados quinazolina-2-aryl-substituídos foi objeto de estudos no *LSO-UFRGS* com o intuito da preparação de novas famílias de compostos híbridos a partir de núcleos quinazolinícos. Inspirados no contexto do emprego da catálise heterogênea, a superfície da sílica SBA-15 foi inicialmente organofuncionalizada com silsesquioxano para ancorar o complexo  $AuCl_4^-$ . Posteriormente, a espécie de ouro foi reduzida *in situ* para formar nanopartículas de ouro de forma controlada dentro dos poros da sílica SBA-15. O novo nanocompósito *SBA/AuNP* foi utilizado como catalisador heterogêneo na síntese seletiva de 2-aryl-quinazolinonas.<sup>40</sup> O trabalho foi realizado em colaboração com o Prof. Edilson V. Benvenuti, do Laboratório de Sólidos e Superfícies do Instituto de Química da UFRGS. Na sequência, as 2-aryl-quinazolinonas foram transformadas de maneira *one pot* nas 4-anilino-3-aryl-quinazolininas em bons rendimentos (Esquema 6). Os resultados mostrados aqui fazem parte do trabalho da Tese de Doutorado em andamento no *LSO-UFRGS*.<sup>39</sup>



**Esquema 6.** Síntese seletiva de 2-aryl-quinazolinonas via catálise de SBA-15/AuNP e síntese *one pot* de 4-anilino-2-aryl-quinazolininas.

Assim passamos nossos dias, dedicados à arte da Síntese Orgânica e ao ensino de novos aprendizes de “feiticeiros”. A imaginação é um espaço aberto e lá cabem todas as nossas insanidades e postulados. O número de moléculas orgânicas que podem ser imaginadas é imensurável. Combinações infinitas podem ser desafiadoras. Suas interações e efeitos com organismos vivos, em nível molecular, serão sempre uma fonte de provocação, investigações e de achados inusitados. Inspirados por Leonardo da Vinci, perseguimos a simplicidade como critério da sofisticação, sempre na busca incessante das respostas que desafiam a lógica do propósito da Vida sobre a Terra e a angústia (ou não) da nossa solidão no Universo.

## AGRADECIMENTOS

- Ao Instituto de Química da UFRGS, que me acolheu e incentivou o meu trabalho de pesquisa. Agradecimentos também aos colegas pela boa convivência profissional. Muitos se tornaram amigos fraternos.
- Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPERGS, pelo apoio financeiro aos Projetos de Pesquisa e Bolsas de Estudo ofertadas aos estudantes. Ao CNPq, pela Bolsa de Produtividade que tem garantido permanentemente a manutenção do *LSO-UFRGS*.
- À Sociedade Brasileira de Química e à Diretoria da Divisão de Química Orgânica, pela oportunidade concedida para a divulgação científica.
- Ao Prof. Ronaldo A. Pilli, pela disposição e profícuas discussões sobre a Química e a Vida, e pela colaboração científica e amizade ao longo dos anos.
- Por fim, e o mais importante, agradeço a todos os estudantes que passaram ou ainda fazem parte do *LSO-UFRGS*, que, com seus esforços pessoais, construíram muito mais do que suas Teses, Dissertações e Monografias. Eles são a real força de trabalho e forjaram juntos a reputação do *LSO-UFRGS*, da qual

nos orgulhamos todos. Seus nomes aparecem citados nos trabalhos discutidos ao longo deste Capítulo. Agradeço a todos os colaboradores que contribuíram para o nosso sucesso, em especial, ao Prof. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca pela profícua colaboração científica e amizade.

## REFERÊNCIAS

1. Pilli, R. A.; Russowsky, D., *The stereochemistry of the addition of carbon nucleophiles to imines and iminium ions. Trends Org. Chem.* **1997**, *6*, 101.
2. Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.
3. Godoi, M. N.; Costenaro, H. S.; Kramer, E.; Machado, O. S.; Montes D'Oca, M. G.; Russowsky, D.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 1010.
4. Silveira, C. C.; Vieira, A. S.; Braga, A. L.; Russowsky, D.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9312.
5. Russowsky, D.; Neto, B. A. D.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2923.
6. Russowsky, D.; Neto, B. A. D.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1437.
7. Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Bernd, A. B.; Russowsky, D.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2484.
8. D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Canto, K.; Gresler, T.; Goncalves, R. S.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1763.
9. Russowsky, D.; Lopes, F. A.; da Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165.
10. Marques, M. V.; Ruthner, M. M.; Fontoura, L. A. M.; Russowsky, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 171.
11. Schwalm, C. S.; Ceschi, M. A.; Russowsky, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 623.
12. Schwalm, C. S.; Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.
13. Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1448.
14. Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
15. Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; Roxo, G. S.; Grasel, F.; *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 39.
16. Radatz, C. S.; Soares, L. D.; Vieira, E. R.; Alves, D.; Russowsky, D.; Schneider, P. H.; *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1410.
17. Affeldt, R. F.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1502.
18. Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Rampon, D. S.; Radatz, C. S.; Benvenuti, E. V.; Russowsky, D.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *399*, 71.
19. Affeldt, R. F.; Borges, A. C. A.; Russowsky, D.; Rodembusch, F. S.; *New J. Chem.* **2014**, *38*, 4607.
20. Affeldt, R. F.; Iglesias, R. S.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D.; *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 769.
21. Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J.; *Science* **1999**, *286*, 971.
22. Vaxelaire, C.; Winter, P.; Christmann, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3605.
23. *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*, Lutz F. Tietze Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, Weinheim, Germany, 2014.
24. Nope, E.; Sathicq, G.; Martinez, J.; Rojas, H.; Luque, R.; Romanelli, G.; *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 1073.
25. Naciuk, F. F.; Vargas, D. Z.; Montes D'Oca, C. R.; Moro, C. C.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1643.
26. Montes D'Oca, C. R.; Naciuk, F. F.; Silva, J. C.; Guedes, E. P.; Moro, C. C.; Motes D'Oca, M. G.; Santos, L. S.; Natchigalle, F. M.; Russowsky, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 285.
27. Montes D'Oca, C. R.; Silva, J. C.; Guedes, E. P.; Montes D'Oca, M. G.; Santos, L. S.; Natchigalle, F. M.; Russowsky, D.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 98427.
28. Montes D'Oca, C. R.; Mass, E. B.; Ongaratto, R. F.; Andrade, A. M.; Montes D'Oca, M. G.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 13230.
29. Montes D'Oca, C. R.; Tese de Doutorado, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.
30. Bawa, P.; Pradeep, P.; Kumar, P.; Choonara, Y. E.; Modi, G.; Pillay, V.; *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 1886.
31. *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*, Michael Decker Ed., Elsevier-Radarweg 29, 1000 AE Amsterdam, Netherlands.
32. Vendrusculo, V.; Souza, V. P.; Fontoura, L. A. M.; Montes D'Oca, M. G.; Banzato, T. P.; Monteiro, P. A.; Pilli, R. A.; Carvalho, L. E.; Russowsky, D.; *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1553.
33. Paczkowski, I. M.; Guedes, E. P.; Mass, E. B.; Menezes, E. W.; Marques L. A.; Mantovani, M. S.; Russowsky, D.; *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 2597.
34. Santos, S. J.; Dissertação de Mestrado, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020.
35. Souza, V. P.; Vendrusculo, V.; Morás, A. M.; Stefens, L.; Santos, F. S.; Moura, D. J.; Rodembusch, F. S.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2017**, *41*, 15305.
36. Souza, V. P.; Santos, F. S.; Rodembusch, F. S.; Braga, C. B.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12440.

37. Souza, V. P. *Tese de Doutorado*, trabalho em andamento, LSO-UFRGS, 2020.
38. Mass, E. B.; *Tese de Doutorado*, LSO-UFRGS, 2020.
39. Mass, E. B.; Duarte, G. V.; Russowsky, D.; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 186.
40. Didó, C. A.; Mass, E. B.; Pereira, M. B.; Hinrichs, R.; Montes D'Oca, M. G., Costa, T. M. H.; Russowsky, D.; Benvenuti, E. V.; *Colloids Surf. A* **2020**, *589*, 124455.

## DEZESSEIS ANOS DO GRUPO DE SÍNTESE ORGÂNICA LIMPA DA UFPEL: A QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA NO EXTREMO SUL DO BRASIL

Eder J. Lenardão, Gelson Perin, Raquel G. Jacob, Diego  
Alves, Marcio S. Silva e Daniela Hartwig<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** química verde; compostos heterocíclicos; organocalcogênios

### INTRODUÇÃO

Em 2004, por meio da colaboração entre os professores Eder João Lenardão e Gelson Perin, foi criado, na Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), o Grupo de Pesquisa Laboratório de Síntese Orgânica Limpa - LASOL, cadastrado no CNPq em 2010 sob a liderança desses docentes. Ao grupo juntaram-se, em 2006, a Prof<sup>a</sup> Dra. Raquel G. Jacob; em 2009, o Prof. Dr. Diego Alves e, mais recentemente, dois ex-alunos do grupo, Prof. Dr. Marcio S. Silva e Profa Dra. Daniela Hartwig. Em 2010, a Prof<sup>a</sup> Dra. Lucielli Savegnago, do Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia – GPN do CDTec/UFPEL, passou a integrar o grupo, contribuindo com estudos sobre a toxicologia e farmacologia dos compostos sintetizados. O grupo conta hoje com 14 pesquisadores, incluindo 2 estrangeiros e 3 Pós-Doutores, além de mais de 40 alunos de graduação e pós-graduação. Nestes 16 anos de existência, o LASOL formou mais de 70 mestres, mais de 30 doutores e contribuiu para a qualificação dos cursos de graduação em Química da UFPEL, orientando mais de uma centena de bolsistas de Iniciação Científica e Iniciação Tecnológica. O LASOL foi pioneiro na formação voltada para a Química Verde tanto na Pós-Graduação quanto na Graduação. Vinte jovens Doutores realizaram seus Pós-doutorados no grupo e a maioria encontra-se empregada em instituições públicas de ensino. O grupo LASOL se dedica à pesquisa envolvendo a utilização de metodologias mais limpas no preparo de compostos organocalcogênicos e na obtenção de compostos semissintéticos a partir da modificação química de moléculas de origem natural, visando à prospecção de novos agentes com atividade farmacológica e antimicrobiana, e o desenvolvimento de protocolos com base em técnicas de ressonância magnética nuclear para o reconhecimento quiral de compostos orgânicos de selênio. O grupo possui forte interação com outros pesquisadores da UFPEL, UFSM, UFRGS e da Embrapa (Embrapa Pecuária Sudeste - São Carlos/SP e Embrapa Clima Temperado - Pelotas/RS). A internacionalização do grupo se consolidou por meio da colaboração com pesquisadores das Universidades de Perugia/Itália, Leuven/Bélgica, Córdoba/Espanha e Melbourne/Austrália. Ao todo, o grupo publicou mais de 300 artigos científicos e solicitou 30 depósitos de patentes. Neste capítulo apresentamos um resumo dos principais resultados obtidos ao longo dos 16 anos de existência do LASOL, com o propósito de divulgar para a comunidade científica brasileira a Química Orgânica Sintética desenvolvida no extremo sul do Brasil.

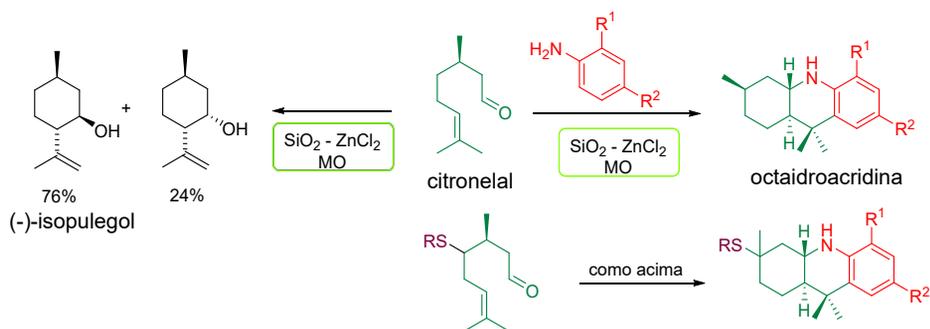
### PRODUTOS SEMISSINTÉTICOS

A necessidade crescente do uso de matéria-prima de fontes renováveis é um dos grandes desafios das indústrias química e farmacêutica em razão da complexidade dos substratos obtidos da biomassa. Uma das alternativas viáveis rumo à substituição da matéria-prima do petróleo são os óleos essenciais (OEs), pois, além de apresentarem diversas propriedades biológicas importantes, são fonte de uma diversidade de moléculas intermediárias para a indústria de química fina. Os óleos essenciais são misturas odoríferas complexas constituídas por substâncias de baixo peso molecular, principalmente monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanoides, contendo diversos grupos funcionais. Eles podem ser obtidos a partir de diferentes partes da planta, tais como flores, folhas, frutas e cascas. Nosso

<sup>a</sup> Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas

grupo de pesquisa vem contribuindo ao longo dos anos com diversos estudos objetivando identificar componentes majoritários dos OEs, a fim de usá-los como solvente ou intermediários na síntese de compostos com maior valor agregado. Em 2017, Jacob et al. publicaram um artigo de revisão relatando o uso de diferentes OEs no Brasil como matéria-prima sustentável para o preparo de produtos com maior valor agregado, onde os respectivos constituintes majoritários de alguns OEs mencionados são o citronelal, citral, limoneno, geraniol, eugenol, safrol e bisabolol.<sup>1</sup>

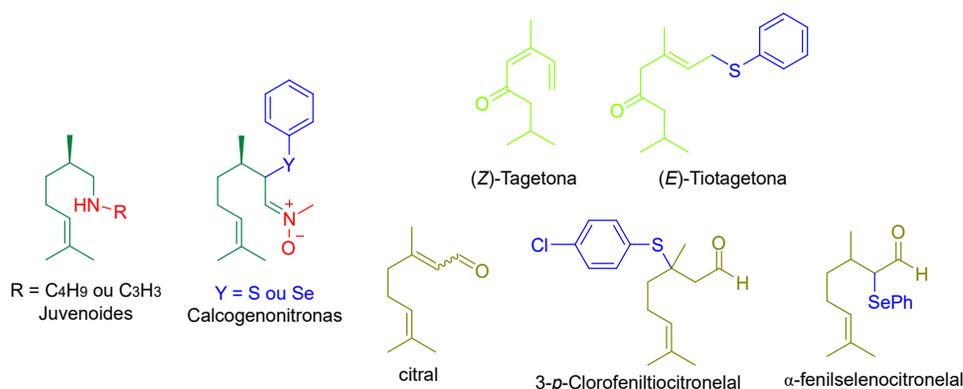
Entre estes compostos, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado ao estudo do citronelal, um monoterpene encontrado em diversos OEs, o qual apresenta um amplo potencial para aplicações sintéticas e biológicas. Pode-se considerar que o estudo seminal, do que hoje se constitui o grupo LA-SOL pelos trabalhos envolvendo a química verde, foi descrito, em 2003, por Jacob et al. Esse trabalho envolveu a síntese verde e seletiva do (-)-isopulegol, a partir de uma metodologia livre de solvente, utilizando  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  (10%) como catalisador e irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Nessas condições, o (*R*)-citronelal foi convertido ao (-)-isopulegol, um importante precursor industrial na síntese do (-)-mentol, após 15 minutos de reação (Esquema 1).<sup>2</sup> A mesma estratégia foi utilizada por Jacob et al. na reação de hétero-Diels-Alder do (*R*)-citronelal<sup>3</sup> e do 3-organiltiocitronelal<sup>4</sup> com aminas aromáticas, levando seletivamente às respectivas octaidroacridinas e 3-(feniltio)-octaidroacridinas, uma importante classe de compostos nitrogenados com propriedades farmacológicas (Esquema 1).



**Esquema 1.** Síntese de derivados do citronelal usando  $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$  como sistema catalítico.

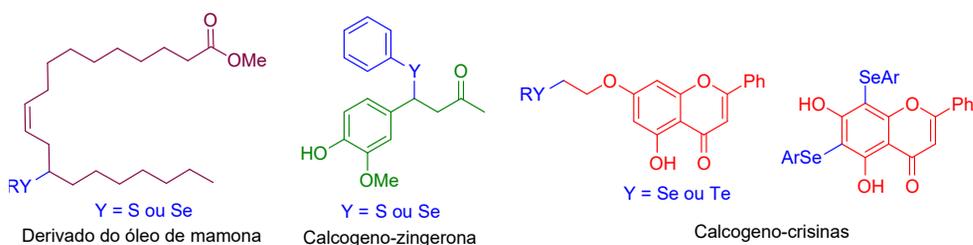
A modificação química dos grupos funcionais e/ou inserção de novos grupos funcionais nos terpenoides contidos nos OEs promove uma alteração nas propriedades físicas e organolépticas destes substratos, levando a novos híbridos semissintéticos com propriedades químicas e farmacológicas potencializadas. Nesse contexto, ainda considerando a molécula do citronelal, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo uma série de estudos com o objetivo de inserir grupos nitrogenados e grupos organocalcogênicos, principalmente derivados de S e Se, nesse substrato. Os compostos organocalcogênicos são considerados intermediários sintéticos importantes, além de apresentarem, eles mesmos, diversas atividades biológicas. Dessa forma, podemos citar a obtenção de calcogenonitronas<sup>5</sup> a partir de reações em meio aquoso entre calcogenoterpenos e hidroxilaminas, obtenção de juvenoides<sup>6</sup> com propriedades acaricidas, os quais foram obtidos a partir de reações realizadas no OE bruto envolvendo aminas alifáticas, assim como a obtenção de derivados contendo enxofre (3-*p*-clorofeniltiocitronelal)<sup>7</sup> e selênio ( $\alpha$ -fenilselenocitronelal),<sup>8,9</sup> os quais apresentaram atividades antimicrobianas, antioxidantes e antidepressiva (Figura 1).

O óleo essencial de capim-limão (*Cymbopogon citratus*), cujo componente majoritário é o citral, também foi utilizado como matéria-prima para a obtenção de compostos contendo enxofre em sua estrutura, os 3-tio-organil-citronelal, sendo estes potenciais agentes antimicrobianos.<sup>10</sup> Essas moléculas foram obtidas em meio livre de solvente usando KF/alumina como base, a qual pode ser reutilizada por mais três vezes consecutivas sem perder sua eficácia. Os OEs de *Tagetes minuta*<sup>11</sup> e *Eugenia uniflora*<sup>12,13</sup> também tiveram seu potencial sintético e farmacológico explorados. A partir do estudo realizado com o OE das flores de *T. minuta*, foi possível a obtenção da tiotagetona, um derivado semissintético da (*Z*)-tagetona, seu componente majoritário, que demonstrou efeito antioxidante e antifúngico.<sup>11</sup> Já o OE de *E. uniflora*, extraído a partir das folhas da pitangueira, teve seu potencial antioxidante, antifúngico e tipo-antidepressivo avaliados. Foi demonstrado o envolvimento dos sistemas adrenérgico e serotoninérgico no efeito tipo antidepressivo observado (Figura 1).



**Figura 1.** Estrutura química de componentes de OEs e seus derivados semissintéticos.

Outros derivados de produtos naturais, como os óleos vegetais, também são de interesse do nosso grupo de pesquisa. Nesse contexto, podemos destacar os trabalhos desenvolvidos com o óleo de mamona, que foi submetido à reação de transesterificação tanto em meio ácido, usando um suporte sólido de SiO<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (50%), quanto em meio básico, usando Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/KOH (50%). Em ambos os casos, foi possível o uso de metanol ou etanol na obtenção dos respectivos ésteres metílico ou etílico em rendimentos superiores a 95%, podendo ainda o sistema catalítico ser reutilizado em outros ciclos reacionais sem perder sua eficiência.<sup>14</sup> Já em 2014, Jacob et al. estudaram a obtenção de novos derivados do ácido ricinoleico contendo grupos organocalcogênicos, onde os respectivos produtos foram obtidos a partir de reações de substituição nucleofílica com íons tiolatos ou selenolatos, levando aos sulfetos e selenetos inéditos com bons rendimentos (Figura 2).<sup>15</sup>



**Figura 2.** Estrutura química de derivados semissintéticos.

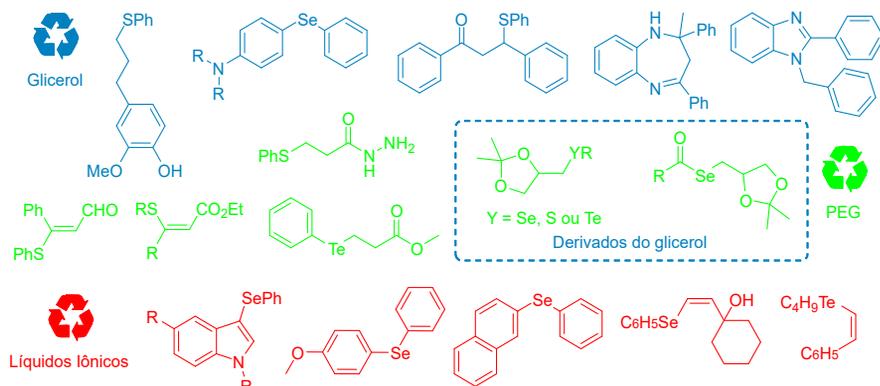
E, por fim, gostaríamos de destacar também os trabalhos que foram desenvolvidos a partir da modificação química de compostos fenólicos, aos quais também foram incorporados grupos orgânicos de enxofre, selênio e telúrio, para que posteriormente tivessem seu potencial biológico avaliado. A deidrozingerona (DHZ) e a zingerona são compostos fenólicos isolados a partir de rizomas da *Zingiber officinale*, as quais são reconhecidas pelo seu amplo espectro de atividades biológicas. Nosso grupo de pesquisa desenvolveu a síntese de dois novos derivados da zingerona contendo calcogênio (S e Se), que foram posteriormente avaliados quanto ao potencial antioxidante. A partir dos ensaios de inibição do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), foi observado que os derivados calcogenados da DHZ foram agentes oxidantes duas vezes mais potentes, ao agirem tanto como um antioxidante fenólico clássico, como através de um mecanismo que elimina os radicais fenilselanil ou feniltiil, dependendo do substrato.<sup>16</sup> Nós também realizamos estudos da modificação química da crisina, um flavonoide comumente encontrado em extratos de frutas e vegetais e que possui diversas atividades biológicas. Visando potencializar as atividades biológicas já conhecidas da crisina, além de descobrir novas aplicações para ela, preparamos uma nova classe de derivados contendo selênio e telúrio (Figura 2). Após a obtenção desses compostos, eles foram submetidos a diversos ensaios para avaliar seu potencial antioxidante, onde excelentes resultados foram obtidos principalmente para os análogos contendo o átomo de telúrio em sua estrutura.<sup>17</sup> Nessa mesma linha, (bis)selanilcrisinas foram preparadas utilizando ultrassom e catálise de cobre, levando a compostos com excelente atividade antiproliferativa diante das células de adenocarcinoma de pulmão humano (A549).<sup>18</sup> Esses exemplos mostraram que

a hibridização molecular com grupos organocalcogênicos levou a moléculas com atividade superior àquelas de origem natural, indicando essa como uma estratégia promissora na prospecção de novas drogas e novos agroquímicos.

## SOLVENTES ALTERNATIVOS

O uso de solventes mais seguros em síntese orgânica é altamente recomendável, sendo essa uma tendência crescente na indústria farmacêutica. Nosso grupo de pesquisa sempre esteve preocupado em desenvolver novas metodologias que contemplem os princípios da química verde e, dentre eles, o uso de solventes auxiliares mais seguros para a obtenção de compostos bioativos contendo grupos organocalcogênicos. Ao longo dos anos, a experiência adquirida com esses sistemas de reações permitiu a publicação de alguns artigos de revisão nessa linha, em que podemos destacar o estudo da síntese de compostos organocalcogênicos a partir de meios não convencionais, descrito por Perin et al., em 2016,<sup>19</sup> bem como o uso de solventes eutéticos profundos (DES) para a obtenção de compostos organossulfurados, descrito por Hartwig et al., em 2020.<sup>20</sup>

Uma das principais substâncias utilizadas pelo nosso grupo de pesquisa, seja como solvente alternativo ou como substrato na síntese de novas moléculas, é o glicerol, principal coproduto da produção de biodiesel. O glicerol tem sido aplicado em diferentes segmentos industriais, onde se destaca a indústria farmacêutica, de alimentos, cosmética e de higiene pessoal. Entretanto, estudos mais recentes apontam sua aplicabilidade como solvente em reações orgânicas, e nosso grupo de pesquisa tem reportado diferentes trabalhos nesta linha (Figura 3).<sup>21</sup> Nesse contexto, podemos citar o uso do glicerol como solvente em reações de adição de tiois a alquenos não ativados, em que foi possível a obtenção dos respectivos tioéteres em bons rendimentos, incluindo um derivado do eugenol, que apresentou boas propriedades antioxidantes.<sup>22</sup> Foram desenvolvidas, também, a síntese de arilselanilanilinas sem o uso da catálise de metais de transição<sup>23</sup> e a obtenção de  $\beta$ -aril- $\beta$ -sulfenil-cetonas através de reações sequenciais usando  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  como base.<sup>24</sup> A obtenção de heterociclos nitrogenados, como as benzodiazepinas e os benzimidazóis, também é possível utilizando-se glicerol como solvente reciclável.<sup>25</sup> É importante destacar que muitas vezes estes trabalhos são utilizados como precursores de outros estudos, levando à obtenção de resultados igualmente significativos em substratos mais complexos.



**Figura 3.** Produtos obtidos a partir de reações conduzidas na presença de solventes alternativos.

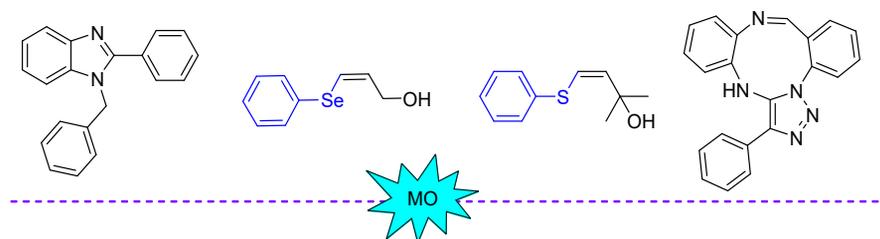
O polietilenoglicol (PEG-400) também tem sido explorado como um importante solvente alternativo em razão de suas propriedades, tais como baixa volatilidade, não toxicidade e miscibilidade em vários solventes, incluindo a água. Utilizamos PEG-400 como solvente na conversão de glicerol em teluro- e selenodioxolanas, as quais apresentaram boa atividade antioxidante *in vitro*.<sup>26</sup> Além disso, esse solvente foi utilizado na síntese de selanilglicol e selenoésteres derivados do glicerol.<sup>27</sup> Também descrevemos a síntese de ésteres, aldeídos e cetonas  $\beta$ -ariltio- $\alpha,\beta$ -insaturados em bons rendimentos e sob condições brandas, a partir da reação entre alquinos deficientes de elétrons e ariltiois.<sup>28</sup> Por fim, o uso de PEG como solvente permitiu também a obtenção de adutos de Michael, a partir da reação entre espécies nucleofílicas de telúrio e de enxofre, geradas *in situ*, com alquenos deficientes em elétrons.<sup>29</sup>

Ainda considerando o uso de solventes alternativos, podemos destacar também o uso de líquidos iônicos como importantes auxiliares na síntese orgânica, uma vez que esses solventes apresentam uma elevada estabilidade térmica, não são inflamáveis, podem acelerar as reações ou ainda melhorar sua seletividade, além de serem reutilizáveis. Nessa linha de trabalho, nosso grupo de pesquisa descreveu a obtenção de selenetos de diarila não simétricos utilizando [bmim]PF<sub>6</sub> e [bmim]BF<sub>4</sub> como solvente em meio livre de catálise metálica e sob condições brandas de reação.<sup>30</sup> O uso de [bmim]BF<sub>4</sub> também permitiu a obtenção preferencial do isômero *Z* dos respectivos calcogenetos vinílicos, contendo selênio ou telúrio em sua estrutura, a partir de um sistema que pode ser reutilizado por até três ciclos reacionais.<sup>31</sup> O líquido iônico [bmim][SeO<sub>2</sub>(OCH<sub>3</sub>)], contendo selênio em sua composição, foi usado com sucesso na obtenção de 3-arilselanilindóis, através da reação entre indóis e ArSeCl à temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos seletivamente com elevados rendimentos, em que o sistema reacional pode ainda ser reutilizado em outras reações sucessivas (Figura 3).<sup>32</sup>

### FONTES ALTERNATIVAS DE ENERGIA

O uso de fontes de energia não clássicas para superar a energia de ativação de uma reação química tem se mostrado um importante aliado na obtenção de novas moléculas em síntese orgânica. Nosso grupo de pesquisa tem se dedicado principalmente ao uso da irradiação de micro-ondas (MO) e de ondas ultrassônicas (US) para obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados.

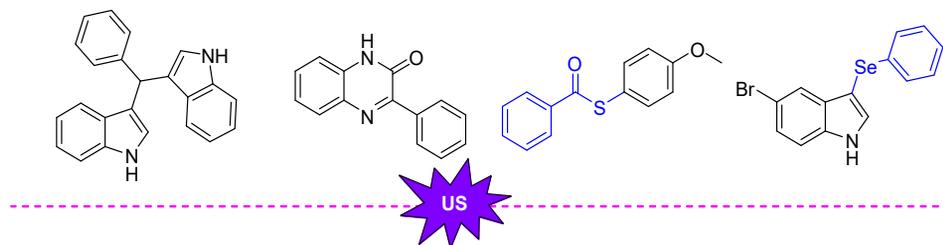
Os primeiros estudos do nosso grupo utilizando micro-ondas para acelerar reações químicas foram realizados ainda em 2003, utilizando um forno de MO doméstico, sem adaptação, na modificação química de óleos essenciais.<sup>23</sup> Com o advento dos reatores de micro-ondas científicos, o uso da técnica de aquecimento por micro-ondas em síntese orgânica se expandiu rapidamente, uma vez que este método permite um aquecimento mais rápido e uniforme da mistura de reação, em alguns casos sob alta pressão, além de ser mais facilmente reprodutível. Um exemplo nesse sentido é a síntese de benzimidazóis dissustituídos, que foram obtidos em meio livre de solvente usando *o*-fenilenodiamina e aldeídos aromáticos ou alifáticos como substratos, na presença de SiO<sub>2</sub>/ZnCl como suporte catalítico. Os benzimidazóis foram obtidos com bons rendimentos e elevada seletividade, permitindo ainda a reutilização do sistema catalítico por mais três ciclos reacionais.<sup>33</sup> O uso da irradiação de micro-ondas também permitiu o desenvolvimento de metodologias de síntese, em meio livre de solvente, de *bis*-calcogenoalquenos,<sup>34</sup> de selenetos<sup>35</sup> e sulfetos<sup>36</sup> vinílicos. Em 2016, Jacob et al. reportaram a síntese do núcleo fundido 1,2,3-triazol-triazonina a partir de uma reação de Ullmann. Esse tipo de anel, contendo nove membros, é especial, pois é considerado um anel de tamanho médio (7-11 membros), sendo estes difíceis de preparar por causa de fatores entrópicos e entálpicos. Esses heterociclos de anéis médios foram obtidos a partir de uma reação de acoplamento cruzado, catalisada por CuI em DMSO, entre o 5-iodo-1,2,3-triazolbenzaldeído com diaminobenzenos sob irradiação de micro-ondas a uma temperatura de 100 °C, gerando os respectivos produtos com excelentes rendimentos (Figura 4).<sup>37</sup>



**Figura 4.** Compostos químicos obtidos a partir do uso do micro-ondas como fonte de aquecimento.

A importância que o uso de ultrassom possui no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas em reações multicomponentes e organocatálise, principalmente aquelas destinadas à obtenção de compostos bioativos contendo um grupo organocalcogênio em sua estrutura, foi recentemente revisada por Lenardão et al.<sup>38</sup> Por exemplo, o uso de oxalato de amônio e nióbio (ANO) como catalisador, aliado ao uso do ultrassom, tem sido investigado pelo nosso grupo de pesquisa em diversas reações. Em 2015, Lenardão et al. descreveram a síntese de bis(indolil)metanos a partir de reações

desenvolvidas em glicerol, usando 5 mol% de ANO. Nesse caso, os respectivos produtos foram obtidos com bons rendimentos e o sistema reacional, glicerol + ANO, pôde ser reutilizado por pelo menos mais seis ciclos reacionais sem perder sua eficiência.<sup>39</sup> Já em 2019, Jacob et al. reportaram a síntese de 3-arylquinoxalin-2-onas a partir de reações de acoplamento entre  $\alpha$ -ceto-ácidos com *o*-fenilendiaminas catalisadas por ANO (5%) e usando PEG como solvente.<sup>40</sup> Além do ANO, o uso de metais de transição aliado ao ultrassom também foi estudado, em uma tentativa de acelerar as reações e torná-las mais seletivas. Nesse contexto, podemos citar a síntese direta de 3-selanilindóis, catalisada por CuI (10%) em DMSO, a partir da reação entre disseleneto de diorganoila e indóis,<sup>41</sup> e a obtenção de tioésteres catalisada por Ag em DMSO, a partir de um acoplamento descarboxilativo entre  $\alpha$ -ceto-ácidos e dissulfetos de diarila ou dialquila.<sup>42</sup> Já em 2020, Perin et al. descreveram a síntese regioseletiva de 3-(organoselanil)-4*H*-cromen-4-onas a partir de reações de selenofuncionalização direta do núcleo cromona. As reações foram desenvolvidas sob condições suaves, conciliando o uso do ultrassom e do Oxone® como agente oxidante (Figura 5).<sup>43</sup>



**Figura 5.** Compostos obtidos a partir do uso do ultrassom como fonte alternativa de energia.

## REAÇÕES CATALÍTICAS NA SÍNTESE DE COMPOSTOS ORGANOCALCOGÊNIOS

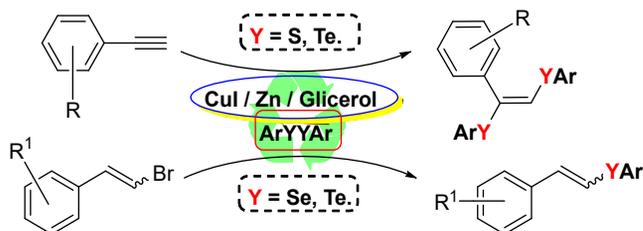
Os compostos organocalcogênicos (S, Se e Te) ganharam bastante visibilidade nas últimas décadas, especialmente devido às características nutricionais e farmacológicas dos compostos orgânicos de selênio.<sup>44</sup> Esse conhecimento trouxe novas abordagens para a síntese desse grupo de moléculas, e quanto mais conhecemos a reatividade dessa classe de compostos, melhor conseguimos planejar a funcionalização de compostos bioativos, que é uma das linhas de pesquisa do grupo LASOL.

Atualmente, as reações catalíticas são amplamente empregadas no setor industrial. A catálise homogênea apresenta uma aplicação mais fina, devido ao melhor controle reacional, enquanto a catálise heterogênea apresenta um perfil mais sustentável e hoje é empregada principalmente na produção de *commodities*. Com base nisso, o grupo vem desenvolvendo novos sistemas catalíticos para a síntese de compostos organocalcogênicos no intuito de acessar condições reacionais mais eficientes, em consonância com os princípios da química verde.<sup>45</sup>

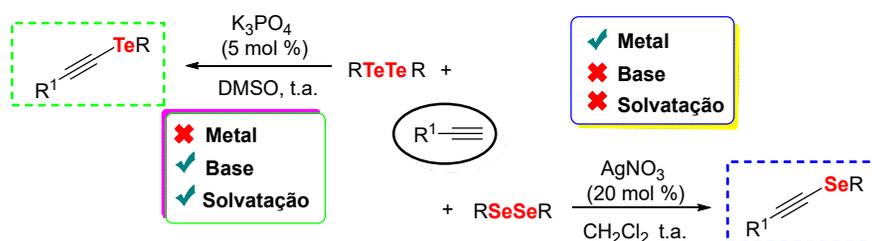
Em 2012, Alves et al. utilizaram o metal cobre na síntese de selenetos diarílicos funcionalizados, tendo como solvente alternativo o glicerol.<sup>46</sup> Nesse protocolo sintético foram utilizados como substratos ácidos borônicos, reagentes versáteis e de fácil acesso. No ano seguinte, Lenardão et al. prepararam uma variedade de sulfetos e teluretos vinílicos funcionalizados empregando o sistema catalítico glicerol/CuI/Zn, partindo de brometos vinílicos (Figura 6).<sup>47</sup> Nesse trabalho foi demonstrado que o sistema catalítico desenvolvido pode ser reutilizado até quatro vezes sem perda de eficiência. O mesmo sistema catalítico foi empregado na síntese de *bis*-selênio e *bis*-teluroalquenos (Figura 6).<sup>48</sup> Em colaboração com o grupo da Prof<sup>a</sup>. Savegnago, foi demonstrado o perfil antioxidante desses compostos organocalcogênicos por meio de distintos ensaios bioquímicos, como a capacidade de eliminação de radicais livres, o poder de redução do íon férrico e o teste de oxidação do ácido linoleico.

Além do cobre, outros metais são bastante investigados como catalisadores numa tentativa de modular a reatividade, obtendo assim processos mais seletivos. Nesse contexto, a prata demonstra uma reatividade única, pois pode substituir com vantagem as reações catalisadas por cobre, bem como ser aplicada em diferentes reações catalíticas. Em 2018, Alves et al. prepararam selenetos e teluretos diarílicos através de catálise com nitrato de prata (AgNO<sub>3</sub>).<sup>49,50</sup> Embora os átomos de selênio e telúrio apresentem propriedades similares, a reatividade pode mudar bastante, dependendo do metal em

questão, como na síntese de selenetos e teluretos acetilênicos (Esquema 2).<sup>51,52</sup> Nesse tipo de substrato, a prata como catalisador foi efetiva apenas para o selênio, enquanto para o telúrio o uso de apenas base foi o suficiente para o sucesso da reação (Esquema 2). Essa é mais uma clara demonstração de que, apesar de algumas similaridades, a reatividade química entre selênio e telúrio pode variar bastante.



**Figura 6.** Síntese de compostos organocalcogênicos por meio do sistema catalítico CuI/Zn/glicerol.



**Esquema 2.** Síntese de selenetos e teluretos acetilênicos.

## REAÇÕES CATALÍTICAS NA FORMAÇÃO DE HETEROCICLOS NITROGENADOS FUNCIONALIZADOS

Compostos heterocíclicos nitrogenados são de enorme importância para distintas áreas, em especial para o setor farmacêutico, haja vista a presença de estruturas heterocíclicas em diversos fármacos. Como exemplo, em 2019 a FDA (Food and Drug Administration - USA) aprovou 33 novas drogas, de várias indústrias farmacêuticas (Novartis AG, Eli Lilly, Pfizer, Roche, Merck & Co. Inc., entre outras), e 28 delas apresentam em sua estrutura pelo menos um anel heterocíclico nitrogenado.<sup>53</sup> Além disso, os compostos heterocíclicos nitrogenados representam uma classe química privilegiada na natureza, pois são encontrados em diversos produtos naturais.<sup>54</sup> Nesse caminho, o grupo LASOL vem desenvolvendo distintos protocolos sintéticos para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados, enfatizando condições reacionais ambientalmente amigáveis, bem como estruturas contendo um ou mais átomos de calcogênio, especialmente o selênio, no intuito de melhorar/diversificar as propriedades biológicas desses compostos bioativos.

Para promover as reações de formação de anéis heterocíclicos nitrogenados, uma diversidade de metais pode ser empregada como catalisador. Contudo, desde os trabalhos de Sharpless et al.,<sup>55</sup> o metal cobre tornou-se o principal ator, principalmente na síntese de 1,2,3-triazóis. Assim, começamos nossa trajetória sintética em 2012, na qual Alves et al. empregaram o metal cobre na síntese de 1,2,3-triazóis funcionalizados com o átomo de selênio.<sup>56</sup> Posteriormente, Alves demonstrou que o mesmo tipo de reação pode ser realizado sob irradiação de micro-ondas (MO), reduzindo drasticamente o tempo reacional.<sup>57</sup> É importante destacar que nesse caso o sistema catalítico tornou-se ainda mais eficiente, pois foi empregado menor quantidade do catalisador de cobre (1 mol %) e do ascorbato de sódio (2 mol %).

Nos anos seguintes, o grupo continuou estudando metodologias alternativas para a síntese de novos compostos heterocíclicos nitrogenados, tendo como condição padrão o emprego de iodeto de cobre (CuI) como catalisador e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. Um exemplo foi a síntese multicomponente das 1,2,3-triazol-1,3,6-triazoninas contendo um anel de nove membros, a partir de 2-azidobenzaldeídos, 2-diaminobenzenos e alquinos terminais.<sup>58</sup> Outros novos heterociclos nitrogenados contendo calcogênio foram obtidos, enfatizando a praticidade e simplicidade dos protocolos sintéticos desenvolvidos pelo grupo.<sup>59,60</sup> Essa condição reacional base (CuI/DMSO) mostrou-se extremamente

versátil, proporcionando acesso a um grande escopo de produtos heterocíclicos, incluindo compostos heterocíclicos oxigenados.<sup>61</sup> Esses resultados incentivaram o grupo a continuar explorando o catalisador de cobre atrelado ao solvente DMSO, destacando-se a inserção do átomo de selênio com a finalidade de preparar novos produtos bioativos (Figura 7).<sup>18,62-65</sup> Por fim, esse sistema catalítico mostrou-se tão eficiente que abriu portas para o desenvolvimento de nanoestruturas catalíticas baseadas em uma matriz de polissacarídeos, com o objetivo de obter um sistema ainda mais versátil e reutilizável.<sup>66</sup>

Como demonstrado neste capítulo, as linhas de pesquisa do grupo LASOL envolvem a aplicação dos princípios da química verde na síntese de moléculas de interesse sintético e biológico, em geral contendo grupos organocalogênicos. Assim, além da grande eficiência demonstrada pelos procedimentos utilizando cobre, o grupo buscou desenvolver procedimentos sintéticos mais seguros e benignos ao meio ambiente. Nesse sentido, a organocatálise representa uma alternativa efetiva para a síntese de compostos heterocíclicos nitrogenados, principalmente os 1,2,3-triazóis, de modo a evitar o emprego de metais, minimizar a formação de resíduos e promover condições brandas de reação. Nos últimos anos, Alves et al. vêm demonstrando de modo contínuo o uso e os benefícios da organocatálise (Figura 8).<sup>67-73</sup> Para exemplificar esse tipo de reação, mais recentemente foi demonstrada a síntese de 1,2,3-triazóis integrados com aminoácidos via organocatálise.<sup>74</sup> Nesse trabalho, os autores descreveram o efeito fotoprotetor dessas moléculas contra a irradiação ultravioleta (UV) e, além disso, experimentos fotofísicos provaram que o produto baseado na 7-cloroquinolina (Figura 8) é uma excelente sonda para detectar albumina de soro bovino.

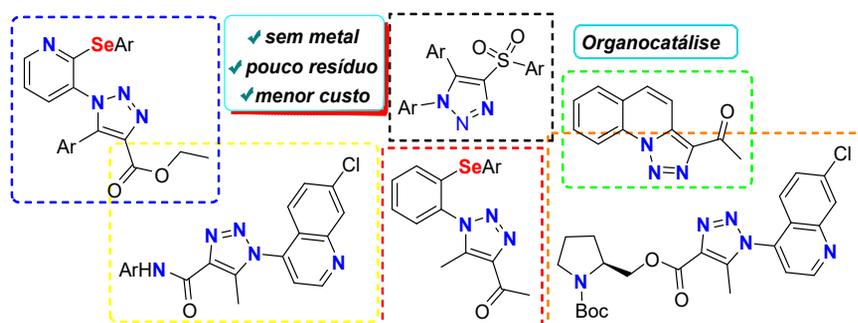


Figura 8. Organocatálise na síntese de 1,2,3-triazóis.

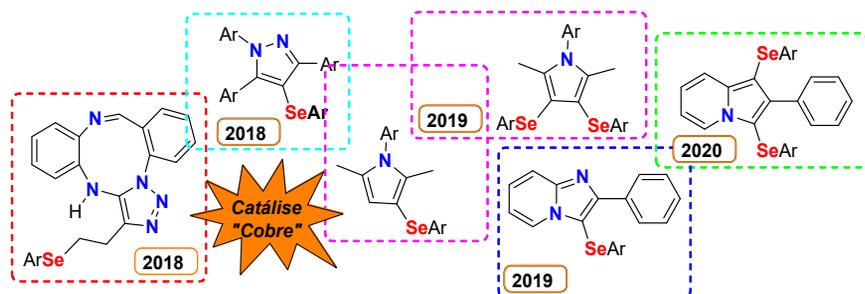


Figura 7. Exemplos de heterociclos nitrogenados contendo selênio preparados recentemente.

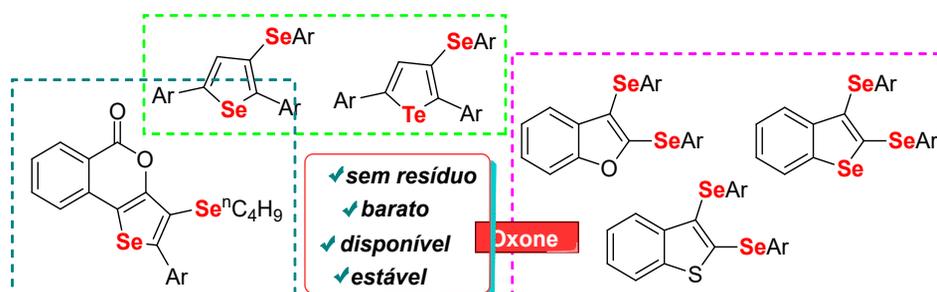
## NOVAS ESPÉCIES E APLICAÇÕES DE SELÊNIO

Uma forma eficiente de incorporarmos o selênio em moléculas-alvo é utilizando espécies eletrofílicas na formação de novas ligações carbono-selênio. Como o selênio eletrofílico apresenta uma baixa densidade eletrônica, ocorre uma interação favorável com espécies de carbono ricas em elétrons, como ligações duplas e triplas e anéis aromáticos e heterociclos. Perin et al. perceberam que o emprego do reagente comercial Oxone® poderia ser uma alternativa prática, viável e sustentável para a geração de espécies de selênio eletrofílico. Em 2018, o oxidante Oxone® ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) foi empregado

pela primeira vez pelo nosso grupo para a formação de espécies eletrofílicas de selênio na síntese de álcoois e éteres.<sup>75</sup>

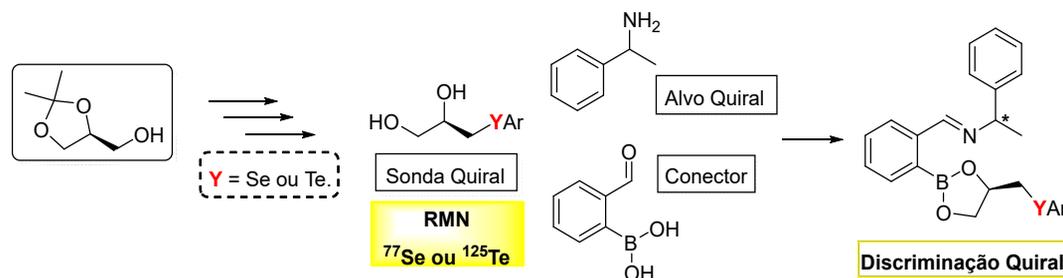
Esse trabalho abriu portas para uma nova espécie eletrofílica de selênio praticamente ainda não estudada. Novos trabalhos foram desenvolvidos, demonstrando que o Oxone®, além de versátil, é barato, facilmente disponível, prático de usar e gera resíduos de baixa toxicidade. Logo depois, foi demonstrado que essas espécies eletrofílicas de selênio, preparadas a partir do Oxone®, poderiam ser utilizadas em reações com substratos aromáticos.<sup>76,77</sup>

Quanto mais visualizávamos a versatilidade desse oxidante, mais nos perguntávamos sobre qual espécie ativa de selênio seria responsável pela reatividade observada. Em 2019, durante o desenvolvimento de um protocolo sintético para síntese de pirazóis funcionalizados com selênio promovido por Oxone®, Perin et al. conseguiram identificar a espécie formada no meio reacional.<sup>78</sup> Com a ressonância magnética nuclear (RMN) foi possível identificar a formação do ácido benzenosselenínico, através da reação em um tubo de RMN entre disseleneto de difenila e o sal de Oxone® na presença de metanol deuterado. Assim, confirmou-se que a espécie de selênio oxidada atua como um eletrófilo; no entanto, ainda há dúvidas de como a espécie é reduzida novamente. O envolvimento da espécie de Se(IV) como intermediário foi corroborado por Lenardão et al., na funcionalização de compostos heterocíclicos nitrogenados utilizando derivados do ácido benzenosselenínico como eletrófilos.<sup>79</sup> Esse sistema de reação tem demonstrado ser efetivo, especialmente em reações de ciclização eletrofílica (Figura 9).<sup>80-82</sup>



**Figura 9.** Síntese de compostos organosselênio promovida por Oxone®.

A RMN é a principal ferramenta na elucidação estrutural de compostos orgânicos e, quando combinada com os compostos orgânicos de selênio, através da RMN de <sup>77</sup>Se, ela se torna uma ferramenta poderosa na elucidação da identidade de intermediários da reação em estudo, como o caso daquelas envolvendo Oxone®. Com base nisso, o grupo LASOL vem utilizando essa ferramenta versátil para obter informações adicionais, como o estudo da quiralidade.<sup>83</sup> Mais recentemente, Silva et al. demonstraram o processo de discriminação quiral de álcoois secundários contendo selênio e telúrio via RMN de <sup>77</sup>Se e <sup>125</sup>Te.<sup>84</sup> O grupo não apenas estudou a quiralidade dos compostos organocalcogênicos, mas também aplicou-os como sondas quirais para a discriminação quiral de compostos orgânicos (Esquema 3).<sup>85</sup>



**Esquema 3.** Discriminação quiral via RMN de <sup>77</sup>Se e <sup>125</sup>Te.

Nos últimos anos, os pesquisadores do grupo vêm buscando o aprimoramento da química desenvolvida em seus laboratórios e ampliado as colaborações com colegas da UFPel e de outras universidades do Brasil e do exterior. A preparação de novos híbridos moleculares contendo calcogênio, como

os organofosfonatos,<sup>86</sup> que apresentam consolidadas aplicações no setor agroquímico é um exemplo. Novos estudos envolvendo fotocatalise na síntese de heterociclos bioativos contendo calcogênio,<sup>87</sup> além do desenho e síntese de novas moléculas fluorescentes para aplicação como sondas seletivas para bioimagem,<sup>88-90</sup> também dão uma indicação dos próximos passos do grupo LASOL.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Os trabalhos discutidos neste capítulo foram financiados parcial ou integralmente pela FAPERGS, CNPq e FINEP. Os autores agradecem ao valioso trabalho realizado pelos estudantes e pós-docs que atuaram e atuam no Grupo LASOL. Nada seria possível sem a estimada colaboração desses profissionais que confiaram na capacidade de pesquisa dos pesquisadores do LASOL.

## REFERÊNCIAS

- Jacob, R. G.; Oliveira, D. H.; Dias, I. F. C.; Schumacher, R. F.; Savegnago, L.; *Rev. Virtual Quim.* **2017**, *9*, 294.
- Jacob, R. G.; Perin, G.; Loi, L. N.; Pinno, C.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3605.
- Jacob, R. G.; Perin, G.; Botteselle, G. V.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6809.
- Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Mendes, S.; Borges, E. L.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2747.
- Ferraz, M. C.; Mano, R. A.; Oliveira, D. H.; Maia, D. S. V.; Silva, W. P.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; *Medicines* **2017**, *4*, 39.
- Chagas, A. C. S.; Domingues, L. F.; Fantatto, R. R.; Giglioti, R.; Oliveira, M. C. S.; Oliveira, D. H.; Mano, R. A.; Jacob, R. G.; *Vet. Parasitol.* **2014**, *205*, 277.
- Silva, W. P.; Goldbeck, J. C.; Maia, D. S. V.; El Hallel, S. L. M.; Colussi, R.; Zavareze, E. R.; Dias, A. R. G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; *Food Packag. Shelf Life* **2019**, *22*, 100375.
- Victoria, F. N.; Radatz, C. S.; Sachini, M.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Savegnago, D.; Perin, G.; Motta, A.; Silva, W. P.; Lenardão, E. J.; *Food Control* **2012**, *23*, 95.
- Victoria, F. N.; Anversa, R.; Penteadó, F.; Castro, M.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *742*, 131.
- Lenardão, E. J.; Ferreira, P. C.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Leite, F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6763.
- Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Giacomini, R. X.; Lenardão, E. J.; Schiedeck, G.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; *J. Essent. Oil Res.* **2019**, *31*, 160.
- Victoria, F. N.; Brahm, A. S.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; *Neurosci. Lett.* **2013**, *544*, 105.
- Victoria, F. N.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Silva, W. P.; Motta, A. S.; Nascente, P. S.; *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 2668.
- Perin, G.; Álvaro, G.; Westphal, E.; Viana, L. H.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; D'Oca, M. G. M.; *Fuel* **2008**, *87*, 2838.
- Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Borges, E. L.; Libero, F. M.; Wruch, L.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Rev. Virtual Quim.* **2014**, *6*, 60.
- Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2243.
- Fonseca, S. F.; Lima, D. B.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3043.
- Fonseca, S. F.; Padilha, N. B.; Thurow, S.; Roehrs, J. A.; Savegnago, L.; Souza, M. N.; Fronza, M. G.; Collares, T.; Buss, J.; Seixas, F. K.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Ultrason. Sonochem.* **2017**, *39*, 827.
- Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J.; *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 205.
- Hartwig, D.; Nascimento, J. E. R.; Bettanin, L.; Aquino, T. F. B.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; *Curr. Green Chem.* **2020**, *7*, 179.
- Lenardão, E. J.; Barcellos, A. M.; Penteadó, F.; Alves, D.; Perin, G.; *Rev. Virtual Quim.* **2017**, *9*, 192.
- Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Mesquita, K. D.; Lara, R. G.; Webber, R.; Martinez, D. M.; Savegnago, L.; Mendes, S. R.; Alves, D.; Perin, G.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 269.
- Thurow, S.; Penteadó, F.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 3854.
- Perin, G.; Mesquita, K.; Calheiro, T.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 49.

25. Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4132.
26. Nobre, P. C.; Borges, E. L.; Silva, C. M.; Casaril, A. M.; Martinez, D. M.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Savegnago, L.; Perin, G.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 4132.
27. Perin, G.; Silveira, M. B.; Barcellos, A. M.; Araujo, D. R.; Jacob, R. G.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *Arkivoc* **2017**, *2017*, 138.
28. Borges, E.; Nobre, P.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *J. Environ. Chem. Eng.* **2016**, *4*, 2004.
29. Perin, G.; Borges, E. L.; Peglow, T. J.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5652.
30. Freitas, C. S.; Barcellos, A. M.; Ricordi, V. G.; Pena, J. M.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 2931.
31. Lenardão, E. J.; Gonçalves, L. C. C.; Mendes, S. R.; Saraiva, M. T.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Perin, G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2093.
32. Zimmermann, E. G.; Thurow, S.; Freitas, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; *Molecules* **2013**, *18*, 4081.
33. Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Radatz, C. S.; Mendes, S. R.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1495.
34. Perin, G.; Jacob, R. G.; Dutra, L. G.; Azambuja, F.; Santos, G. F. F.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 935.
35. Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B.; *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277.
36. Silva, M. S.; Lara, R. G.; Marczewski, J. M.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1927.
37. Nascimento, J. E. R.; Gonçalves, L. C. C.; Hooyberghs, G.; Van der Eycken, E. V.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4885.
38. Lenardão, E. J.; Penteado, F.; Monti, B.; Sancineto, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Santi, C.; *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1.
39. Mendes, S. R.; Thurow, S.; Penteado, F.; Silva, M. S.; Gariani, R. A.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; *Green Chem.* **2015**, *17*, 4334.
40. Ebersol, C.; Rocha, N.; Penteado, F.; Silva, M. S.; Hartwig, D.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; *Green Chem.* **2019**, *21*, 6154.
41. Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J.; *Ultrason. Sonochem.* **2015**, *27*, 192.
42. Abenante, L.; Penteado, F.; Vieira, M. M.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Ultrason. Sonochem.* **2018**, *49*, 41.
43. Araujo, D. R.; Lima, Y. R.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Perin, G.; *Arkivoc* **2020**, *2020*, 276.
44. Lenardão E. J., Santi C., Sancineto L. *New Frontiers on Organoselenium Compounds*. Springer: Cham, Switzerland, 2018.
45. Lenardão, E. J. Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quím. Nova* **2003**, *26*, 123.
46. Ricordi, V. G.; Freitas, C. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Savegnago, L.; Alves, D.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
47. Gonçalves, L. C. C.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3475.
48. Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5275.
49. Goldani, B.; Sacramento, M.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Alves, D.; *New J. Chem.* **2018**, *42*, 15603.
50. Goldani, B.; Ricordi, V. G.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F.; Alves, D.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11472.
51. Xavier, M. C. D. F.; Goldani, B.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Schneider, P. H.; Alves, D.; *Mol. Cat.* **2017**, *427*, 73.
52. Sacramento, M.; Menezes, L.; Goldani, B.; Perin, G.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Alves, D.; *New J. Chem.* **2019**, *43*, 11091.
53. Yuan, S.; Yu, B.; Liu, H-M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *205*, 112667.
54. Padwa, A.; Pearson W. H. (eds), *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York, 2002.
55. Alves, D.; Goldani, B.; Lenardão E. J.; Perin, G.; Schumacher, R. F., Paixão, M. W.; *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
56. Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D.; *Synthesis* **2012**, *44*, 1997.
57. Xavier, M. C. D. F.; Xavier, D. M.; Seus, N.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D.; *Curr. Microw. Chem.* **2016**, *3*, 14.
58. Peringer, F.; Nascimento, J. E. R.; Abib, P. B.; Barcellos, T.; Van der Eycken, E. V.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2579.
59. Ricordi, V. G.; Thurow, S.; Penteado, F.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 933.
60. Lopes, E. F.; Dalberto, B. T.; Perin, G.; Alves, D.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 13760.

61. Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Dias, I. F. C.; Oliveira, D. H.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1080.
62. Aquino, T. F. B.; Seidel, J. P.; Oliveira, D. H.; Nascimento, J. E. R.; Alves, D.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Schumacher, R. F.; Jacob, R. G.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4090.
63. Peglow, T. J.; Da Costa, G. P.; Duarte, L. F. B.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Perin, G.; Alves, D.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5471.
64. Penteado, F.; Bettanin, L.; Machado, K.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1631.
65. Vieira, B. M.; Padilha, N.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Lenardão, E. J.; *Arkivoc* **2019**, 2019, 6.
66. Souza, J. F.; Costa, G. P.; Luque, R.; Alves, D.; Fajardo, A. R.; *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 136.
67. Wilhelm, E. A.; Machado, N. C.; Pedroso, A. B.; Goldani, B. S.; Seus, N.; Moura, S.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Alves, D.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41437.
68. Seus, N.; Goldani, B.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Paixão, M. W.; Alves, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 1059.
69. Saraiva, M. T.; Costa, G. P.; Seus, N.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Paixão, M. W.; Luque, R.; Alves, D.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6206.
70. Saraiva, M. T.; Krüger, R.; Baldinotti, R. S. M.; Lenardão, E. J.; Luchese, C.; Savegnago, L.; Wilhelm, E. A.; Alves, D.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 41.
71. Costa, G. P.; Seus, N.; Roehrs, J. A.; Jacob, R. G.; Schumacher, R. F.; Barcellos, T.; Luque, R.; Alves, D.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 694.
72. Duarte, L. F. B.; Nascimento, N. M.; Perin, G.; Luque, R.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 6649.
73. Costa, G. P.; Bach, M. F.; Moraes, M. C.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; Alves, D.; *Adv. Synth. Cat.* **2020**, *362*, 5044.
74. Debia, N. P.; Saraiva, M. T.; Martins, B. S.; Beal, R.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Alves, D.; Lüdke, D. S.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1348.
75. Perin, G.; Santoni, P.; Barcellos, A. M.; Nobre, P. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 1224.
76. Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Perin, G.; Schumacher, R. F.; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4242.
77. Perin, G.; Duarte, L. F. B.; Neto, J. S. S.; Silva, M. S.; Alves, D.; *Synlett.* **2018**, *29*, 1479.
78. Perin, G.; Nobre, P. C.; Mailahan, D. H.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Roehrs, J. A.; *Synthesis* **2019**, *51*, 2293.
79. Abenante, L.; Padilha, N. B.; Anghinoni, J. M.; Penteado, F.; Rosati, O.; Santi, C.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5210.
80. Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3403.
81. Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6323.
82. Soares, L. K.; Barcellos, A. M.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Rosati, O.; Santi, C.; Perin, G.; *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 9813.
83. Oliveira, S. S.; Cunha, R. L. O. R.; Silva, M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4556.
84. Marques, N. B. G.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Silva, M. S.; *Chirality* **2019**, *31*, 41.
85. Lima, Y. R.; Peglow, T. J.; Nobre, P. C.; Campos, P. T.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Silva, M. S.; *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 4797.
86. Vogt, A. G.; Perin, G.; Luchese, C.; Silva, P. C.; Wilhelm, E. A.; Silva, M. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 627.
87. Penteado, F.; Gomes, C. S.; Monzon, L. I.; Perin, G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 2110.
88. Medeiros, I. R.; Corrêa, J. R.; Barbosa, A. L. A.; Krüger, R.; Balaguez, R. A.; Lopes, T. O.; de Oliveira, H. C. B.; Alves, D.; Neto, B. A. D.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10561.
89. Krüger, R.; Iepsen, B.; Larroza, A. M. E.; Fronza, M. G.; Silveira, C. H.; Bevilacqua, A. C.; Köhler, M. H.; Piquini, P. C.; Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Iglesias, B. A.; Alves, D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 348.
90. Silveira, C. H.; Fronza, M. G.; Balaguez, R. A.; Larroza, A. M. E.; Savegnago, L.; Back, D. F.; Iglesias, B. A.; Alves, D.; *Dyes Pigment.* **2021**, *185*, 108910.

## A PERCEPÇÃO FEMININA DO SISTEMA $\beta$ -ENAMINO DICETONA: UMA MOLÉCULA ELEGANTE E ARTÍSTICA NA SÍNTESE REGIOSSELETIVA DE AZA-HETEROCICLOS

Karlos E. Pianoski<sup>a</sup>, Michael J. V. da Silva<sup>b</sup> e Fernanda Andreia Rosa<sup>a</sup>

**Palavras-chave:**  $\beta$ -enamino dicetonas; aza-heterociclos; síntese regioseletiva

### INTRODUÇÃO

Compostos aza-heterocíclicos são compostos cíclicos que contêm um ou mais átomos de nitrogênio no anel, sendo os mais comuns os azóis e as azinas, anéis de cinco e seis membros, respectivamente. Essa classe de compostos tem contribuído significativamente para o desenvolvimento da sociedade e para a melhoria da qualidade de vida. A maioria dos insumos farmacêuticos ativos e dos produtos agroquímicos são aza-heterociclos; no entanto, suas aplicações não se restringem somente a essas áreas.<sup>1,2</sup> A substituição de um grupo -CH- por um átomo de nitrogênio em um anel aromático ou heteroaromático pode ter muitos efeitos sobre as propriedades físico-químicas e farmacológicas de uma molécula, levando à melhoria substancial de parâmetros farmacológicos.<sup>3</sup> Nesse contexto, a obtenção de compostos aza-heterocíclicos visando à descoberta de um novo fármaco deve considerar metodologias sintéticas viáveis que resultem em uma síntese regio-, estereo- e quimiosseletiva e que permitam uma variação no padrão de substituição, fornecendo uma ampla diversidade de compostos. Assim, a química de aza-heterociclos vem sendo amplamente estudada dentro da área de síntese orgânica.

A construção de um anel aza-heterocíclico pode ser realizada a partir de duas metodologias principais: reação de ciclocondensação e reação de cicloadição. Ambas possuem suas vantagens e limitações. Em geral, as reações de ciclocondensação são métodos simples e eficientes para a formação de uma nova ligação carbono-nitrogênio, e empregam como substratos compostos carbonílicos, tais como 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1-5-dicarbonílicos, enonas,  $\beta$ -enaminonas,  $\beta$ -enamino dicetonas, entre outros análogos. No entanto, dependendo da estrutura química do substrato e das condições reacionais, a ciclocondensação pode levar à formação de uma mistura regioisomérica com baixa regioseletividade.

Assim, visando contribuir com a síntese de novos compostos aza-heterocíclicos, o grupo de pesquisa Síntese de Heterociclos (SINTHET), liderado pela Prof<sup>ª</sup>. Rosa, tem concentrado seus esforços no desenvolvimento de metodologias para a síntese altamente regioseletiva de aza-heterociclos, utilizando as  $\beta$ -enamino dicetonas como substratos. Devido à intimidade com essa molécula, o grupo adotou a terminologia BED para se referir às  $\beta$ -enamino dicetonas. O interesse por esse substrato se deu no período de pós-graduação da Prof<sup>ª</sup>. Rosa, em que, durante seu mestrado, foram desenvolvidas metodologias para a síntese regioseletiva de isoxazóis a partir de  $\beta$ -enaminonas e cloridrato de hidroxilamina, sendo que o “simples” fato de usar piridina, ou não, no meio reacional, foi determinante para a regioquímica da ciclocondensação.<sup>4</sup> Nesse momento, surgiu um fascínio pela química das  $\beta$ -enaminonas. Posteriormente, em seu doutorado, a Prof<sup>ª</sup>. Rosa continuou trabalhando com  $\beta$ -enaminonas, e desenvolveu uma metodologia para a reação de C- ou N-acilação das  $\beta$ -enaminonas.<sup>5</sup> Assim, o produto de C-acilação deu origem às  $\beta$ -enamino dicetonas, um sistema mais complexo e mais fascinante do que as  $\beta$ -enaminonas. Com base na experiência adquirida durante a pós-graduação e o fascínio pela química de  $\beta$ -enamino dicetonas, a Prof<sup>ª</sup>. Rosa focou nesse sistema para dar início a sua carreira de pesquisadora na Universidade Estadual de Maringá (UEM), em 2011.

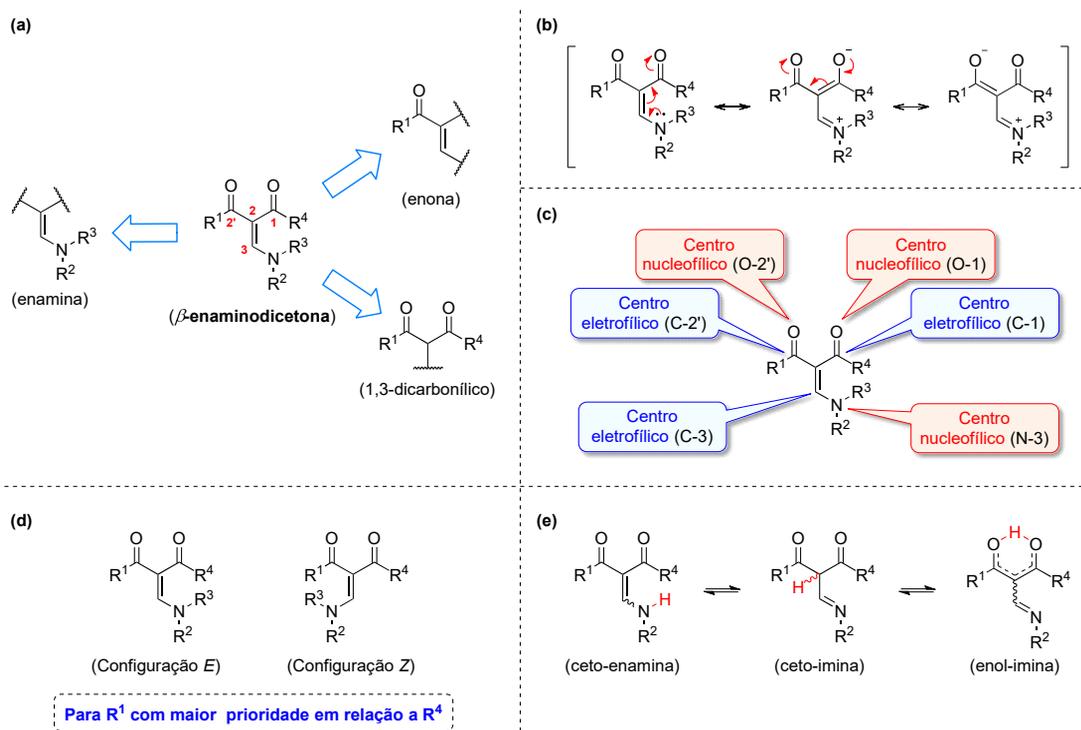
a Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá-PR

b Departamento de Ciências, Universidade Estadual de Maringá, Câmpus Regional de Goioerê, Goioerê-PR

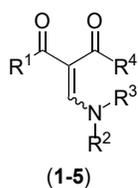
## $\beta$ -ENAMINO DICETONAS: UMA MOLÉCULA ELEGANTE

Compostos designados  $\beta$ -enamino dicetonas são caracterizados pela presença do sistema conjugado  $O=C-C(=C-N)-C=O$ , que podem ser estruturalmente considerados como híbridos de 1,3-dicarbonílicos, enaminas e enonas (Esquema 1a). Embora o sistema  $\beta$ -enamino dicetona possa ser equivalentemente visualizado a partir da junção dessas diferentes subunidades (compostos 1,3-dicarbonílicos, enaminas e enonas), é válido ressaltar que essa é uma mera analogia estrutural, uma vez que as  $\beta$ -enamino dicetonas apresentam reatividades distintas de seus correlatos estruturais. Isso se deve, principalmente, ao efeito “*push-pull*” de elétrons dos substituintes acila e amino sobre a ligação dupla enamínica, conferindo ao carbono C-3 (carbono- $\beta$ ) notável eletrofilicidade (Esquema 1b). Outra característica do sistema  $\beta$ -enamino dicetona é o seu caráter ambifílico, decorrente da presença dos centros eletrofílicos (C-1, C-2' e C-3) e nucleofílicos (O-1, O-2' e N-3) (Esquema 1c), o que faz dessa classe de compostos intermediários versáteis e de ampla aplicabilidade sintética, principalmente no que se refere à síntese de compostos heterocíclicos. Acerca das características estruturais, o sistema  $\beta$ -enamino dicetona não simétrico ( $R^1 \neq R^4$ ) pode coexistir nas configurações *E* e *Z*, devido ao efeito “*push-pull*” de elétrons que promove a atenuação da barreira de isomerização da ligação dupla enamínica (Esquema 1d). Também associado ao efeito “*push-pull*” de elétrons e a suscetibilidade de transferência de próton intramolecular, os sistemas  $\beta$ -enamino dicetonas primários e secundários podem coexistir em equilíbrios dinâmicos entre as formas tautoméricas ceto-enamina, ceto-imina e enol-imina (Esquema 1e).<sup>6-9</sup>

Com base na estrutura e na reatividade do sistema BED, nosso grupo de pesquisa tem explorado incansavelmente esse sistema (Esquema 2), visando contribuir com o entendimento das propriedades intrínsecas e do potencial sintético das BED. Vale destacar aqui que, apesar do potencial sintético do sistema BED, esse sistema tem sido pouco explorado mundialmente.



**Esquema 1.** (a) Estrutura química geral; (b) efeito “*push-pull*” de elétrons; (c) características nucleofílicas e eletrofílicas; (d) estereoisomeria; (e) equilíbrio tautomérico para os compostos  $\beta$ -enamino dicetonas.



- 1: R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup> = Me;
- 2: R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup> = Me;
- 3: R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>4</sup> = CO<sub>2</sub>Et, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = alquil ou aril;
- 4: R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>4</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup> = Me;
- 5: R<sup>1</sup> = Ar, R<sup>4</sup> = CF<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu

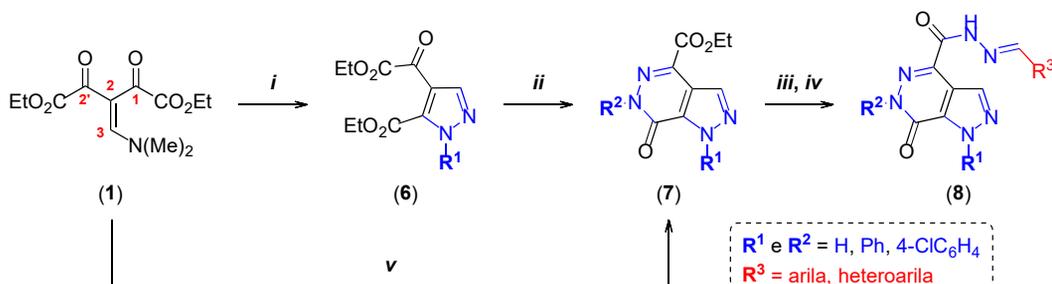
**Esquema 2.** Estruturas químicas dos compostos  $\beta$ -enamino dicetonas **1-5** explorados por nosso grupo de pesquisa.

## A ARTE DAS $\beta$ -ENAMINO DICETONAS NA SÍNTESE DE 1,2-AZÓIS

Os 1,2-azóis compreendem uma classe de compostos heterocíclicos aromáticos contendo um átomo de nitrogênio e um segundo heteroátomo dispostos na posição-1,2 de um anel de cinco membros. Pertencente a essa classe de compostos, pirazóis e isoxazóis têm sido relatados na literatura como estruturas privilegiadas de compostos bioativos.<sup>10-15</sup> Assim, o SINTHET tem estudado a ciclocondensação de  $\beta$ -enamino dicetonas com hidrazinas e hidroxilamina para a síntese altamente regioseletiva de pirazóis e isoxazóis funcionalizados, respectivamente.

### PIRAZÓIS

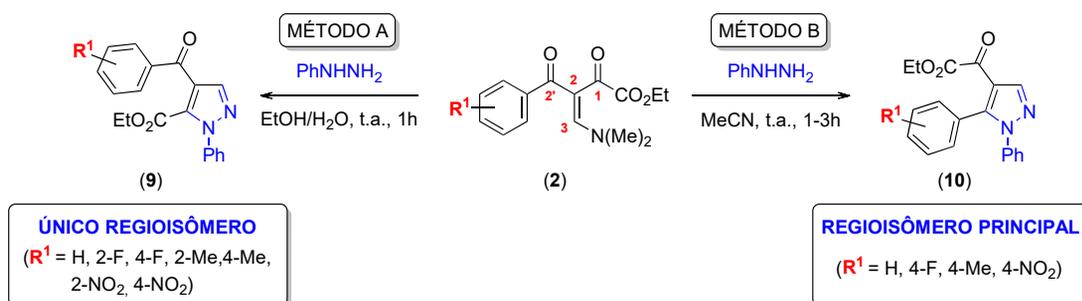
Nosso primeiro estudo foi a ciclocondensação da BED simétrica **1** com monidrato de hidrazina e arilidrazinas, que levou à obtenção dos pirazóis funcionalizados **6** (67-75%) de forma totalmente regioseletiva. A reação procedeu via adição do tipo aza-Michael, seguida de ciclocondensação no carbono carbonílico de cetona. Adicionalmente, exploramos a reação de ciclocondensação dos pirazóis **6** com hidrazinas, o que possibilitou a obtenção dos derivados fundidos pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas **7** (69-89%). Esses derivados também foram obtidos via procedimento *one-pot* a partir da  $\beta$ -enamino dicetona **1** e dois equivalentes de hidrazina (53-65%), dispensando o isolamento do intermediário pirazol. Além disso, o grupamento éster presente na pirazolo[3,4-*d*]piridazinona **7** foi convertido no respectivo derivado *N*-acilidrazônico **8** (96%) (Esquema 3).<sup>16</sup> Assim, considerando o potencial dessa metodologia para a síntese do núcleo pirazolo[3,4-*d*]piridazinona com uma ampla diversidade estrutural e, considerando que a avaliação da atividade antileishmania desse núcleo ainda não havia sido relatada na literatura, essa metodologia foi aplicada na síntese de uma série de 41 novos derivados *N*-acilidrazônico-pirazolo[3,4-*d*]piridazinonas **8**, que foram avaliados *in vitro* contra a espécie de *Leishmania amazonensis*, causadora da leishmaniose. Os compostos com substituintes fenila (R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>) ligados ao núcleo fundido pirazolo[3,4-*d*]piridazinona e os substituintes fenila ou bitienila (R<sup>3</sup>) ligados a subunidade *N*-acilidrazônica foram os mais ativos e apresentaram índice de seletividade acima de 14 (IC<sub>50</sub>: 2,32-16,2  $\mu$ M e IS: 14,2-82,8).<sup>17,18</sup>



*i* = R<sup>1</sup>NHNH<sub>2</sub>, EtOH, t.a., 30 min.; *ii* = R<sup>2</sup>NHNH<sub>2</sub>, EtOH, AcOH, refluxo, 12h; *iii* = NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, EtOH/MeCN, refluxo, 24h;  
*iv* = R<sup>3</sup>CHO, DMSO, HCl(cat.), t.a., 1h; *v* = RNHNH<sub>2</sub> (2 eq.) (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup>), EtOH, AcOH, refluxo, 1h.

**Esquema 3.** Síntese dos pirazóis polifuncionalizados **6** e dos derivados fundidos **7** e **8**, a partir da  $\beta$ -enamino dicetona **1**.

Posteriormente, nosso desafio foi explorar a reatividade das BEDs não simétricas **2** e desenvolver metodologias para a síntese regioseletiva de pirazóis. Diferentemente dos resultados obtidos a partir da BED simétrica **1**, a reação da BED não simétrica **2** com fenilidrazina, em EtOH, à temperatura ambiente, levou à formação de uma mistura regioisomérica dos pirazóis **9** e **10** (79:21).<sup>19</sup> A regioquímica para a formação desses produtos é equivalente a observada para o substrato **1**, porém, devido à não simetria do substrato  $\beta$ -enamino dicetona **2** (C-1  $\neq$  C-2'), o segundo ataque nucleofílico ocorreu em ambas as carbonilas de cetona, levando à formação dos produtos regioisoméricos **9** e **10**. Contudo, a partir de estudos adicionais acerca do efeito do solvente sobre a regioquímica da reação, conseguimos obter os pirazóis **9** e **10** regioseletivamente. De modo geral, o emprego de solventes polares próticos favoreceu a formação do regioisômero **9**, sendo que a mistura H<sub>2</sub>O:EtOH (1:1 v:v) proporcionou, para a maioria dos casos, a obtenção de **9** (68-83%) de forma totalmente regioseletiva (Esquema 4, MÉTODO A). Por outro lado, o regioisômero **10** foi favorecido em solventes polares apróticos. MeCN mostrou ser um dos solventes mais eficiente para esse controle, conduzindo à obtenção de **10** (74-85%) com boa a moderada regioseletividade (65-79%) (Esquema 4, MÉTODO B). Além disso, também avaliamos a influência da estrutura do substrato  $\beta$ -enamino dicetona **2** sobre a regioquímica de formação dos pirazóis **9** e **10**. A reação da BED **2**, contendo substituinte em *orto* (Me, F e NO<sub>2</sub>) no grupo benzoíla, com fenilidrazina, em H<sub>2</sub>O:EtOH (1:1 v:v), forneceu o pirazol **9** (75-83%) como o único produto da reação (Esquema 4, MÉTODO A). Por outro lado, quando utilizado MeCN, o pirazol **10** foi formado com baixa regioseletividade (6-10%) em mistura com **9** (90-94%) (Esquema 4, MÉTODO B). Provavelmente, esse resultado está associado ao impedimento estérico gerado pelo substituinte R<sup>1</sup> ao carbono carbonílico vizinho (C-2'), o que dificultou a heterociclização intramolecular nesse carbono.<sup>20</sup>

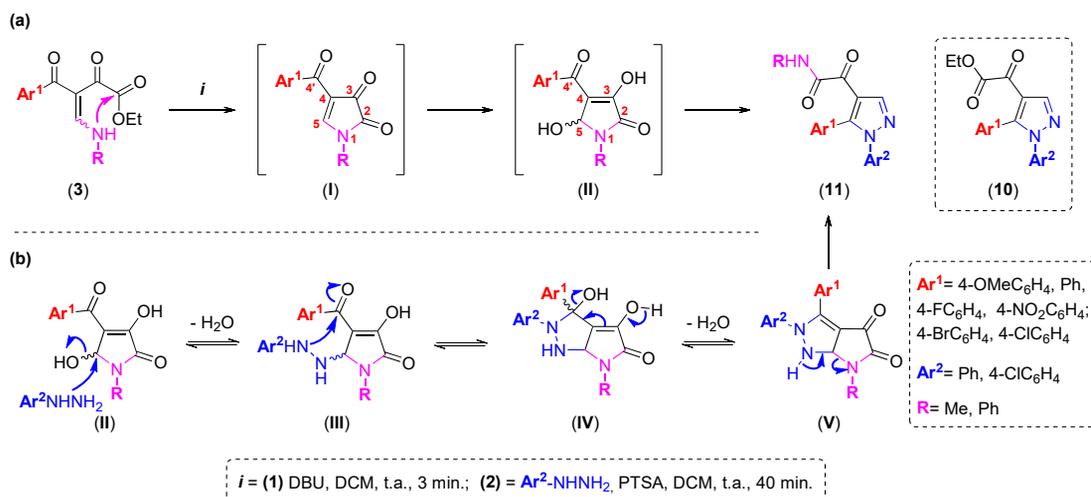


**Esquema 4.** Síntese regioseletiva dos pirazóis regioisômeros **9** e **10** a partir da  $\beta$ -enamino dicetona **2**.

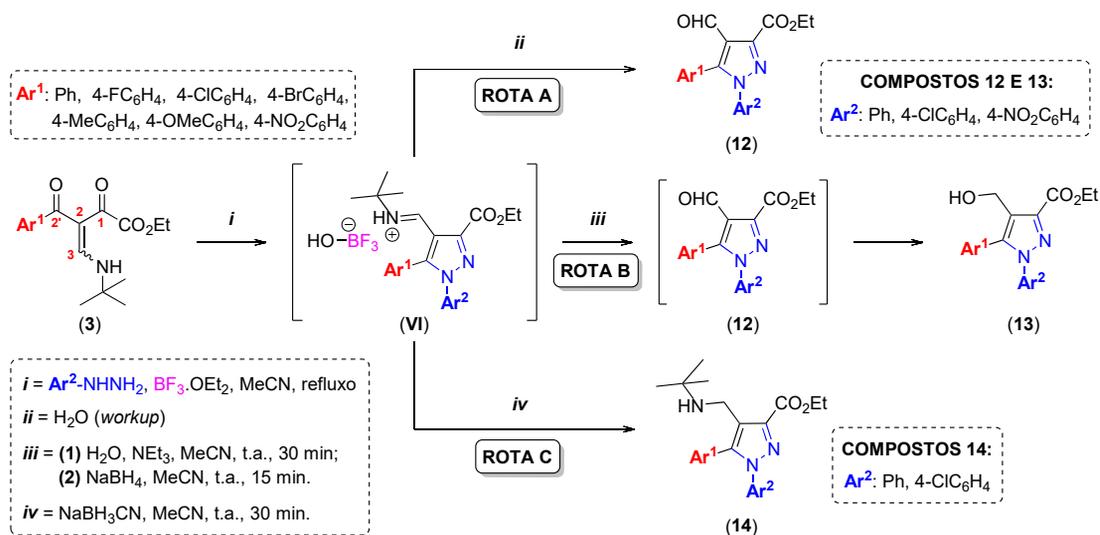
Com o objetivo de melhorar a regioseletividade de formação do pirazol **10**, voltamos nossa atenção para a estrutura da BED **3** e vislumbramos a possibilidade de obter o seu derivado cíclico 4-acil-pirrol-2,3-diona **I**, por meio de uma reação de substituição nucleofílica acíclica intramolecular. Nesse derivado cíclico **I**, o carbono-3 estaria menos susceptível ao ataque nucleofílico quando comparado com o carbono carbonílico do grupo benzoíla (C-4'), favorecendo a formação do regioisômero desejado **10**. Assim, o tratamento da BED secundária **3** com DBU levou à formação do derivado cíclico 4-acil-3,5-diidropirrolona **II**, proveniente da reação de hidratação no C-5 da 4-acil-pirrol-2,3-diona **I**. Após a constatação da formação do derivado cíclico, desenvolvemos uma metodologia *one-pot* a partir do substrato **3**, onde o derivado cíclico **II** foi gerado *in situ* e posteriormente foi adicionado arilidrazina e ácido *p*-tolueno sulfônico, levando à formação totalmente regioseletiva do pirazol **11**, que é análogo ao pirazol **10** (Esquema 5a). Plausivelmente, a formação do produto **11** deve envolver inicialmente uma substituição nucleofílica no carbono C-5 do anel pirrolínico **II** promovida pela arilidrazina (nitrogênio primário, -NH<sub>2</sub>) formando a espécie **III** que, subsequentemente, sofre uma heterociclização intramolecular no carbono carbonílico do grupo benzoíla levando à formação do intermediário fundido pirrolo-pirazol (**V**). Por fim, a formação do composto **11** ocorre via aromatização do pirazol e clivagem do anel pirrolínico (Esquema 5b).<sup>21</sup>

De acordo com os nossos estudos apresentados até esse momento, a regioquímica do primeiro ataque da hidrazina ao sistema  $\beta$ -enamino dicetona mostrou-se bem definida e não modulável, visto que, independentemente do solvente reacional e/ou dos substratos empregados, o primeiro ataque ocorreu no carbono- $\beta$ . Diante disso, o nosso próximo desafio foi variar a regioquímica do primeiro ataque da hidrazina ao sistema  $\beta$ -enamino dicetona, sendo adotada a estratégia de diminuir a

eletrofilicidade do carbono- $\beta$ . Para isso, preparamos uma série de novas  $\beta$ -enamino dicetonas secundárias **3**, contendo grupamentos aminoalquílicos volumosos ligados ao carbono- $\beta$ , tal como o grupo *tert*-butila. Tais substratos se mostraram não reativos diante da ciclocondensação com fenilhidrazina, o que claramente pode ser atribuído ao impedimento estérico no carbono- $\beta$  provocado pela presença do grupo *t*-BuNH-. Assim, nosso próximo passo foi aumentar a reatividade dos carbonos carbonílicos da BED visando a uma adição-1,2. A reação da BED **3** com arilidrazinas, na presença do ácido de Lewis  $\text{BF}_3$  ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ), forneceu um único produto, caracterizado como 4-formil-*N*-arilpirazol 3,5-dissubstituído **12** (68-95%) (Esquema 6, ROTA A). Assim, a formação do pirazol **12** ocorreu a partir dos ataques nucleofílicos dos grupos amino primário ( $-\text{NH}_2$ ) e secundário ( $-\text{NH}-$ ) da arilidrazina aos carbonos carbonílicos C-1 e C-2' da  $\beta$ -enamino dicetona (**3**), respectivamente, fornecendo o intermediário sal de imínio **VI**, que sofreu hidrólise no *workup* da reação.<sup>22</sup>



**Esquema 5. (a)** Síntese regioseletiva dos pirazóis **11** via intermediário cíclico **II**; **(b)** mecanismo proposto para a formação do produto **11**.



**Esquema 6.** Síntese dos 4-formil-*N*-arilpirazol 3,5-dissubstituídos **12** (ROTA A), dos derivados 4-hidroximetil **13** (ROTA B) e dos derivados 4-*tert*-butilaminometil **14** (ROTA C), a partir das  $\beta$ -enamino dicetonas **3**.

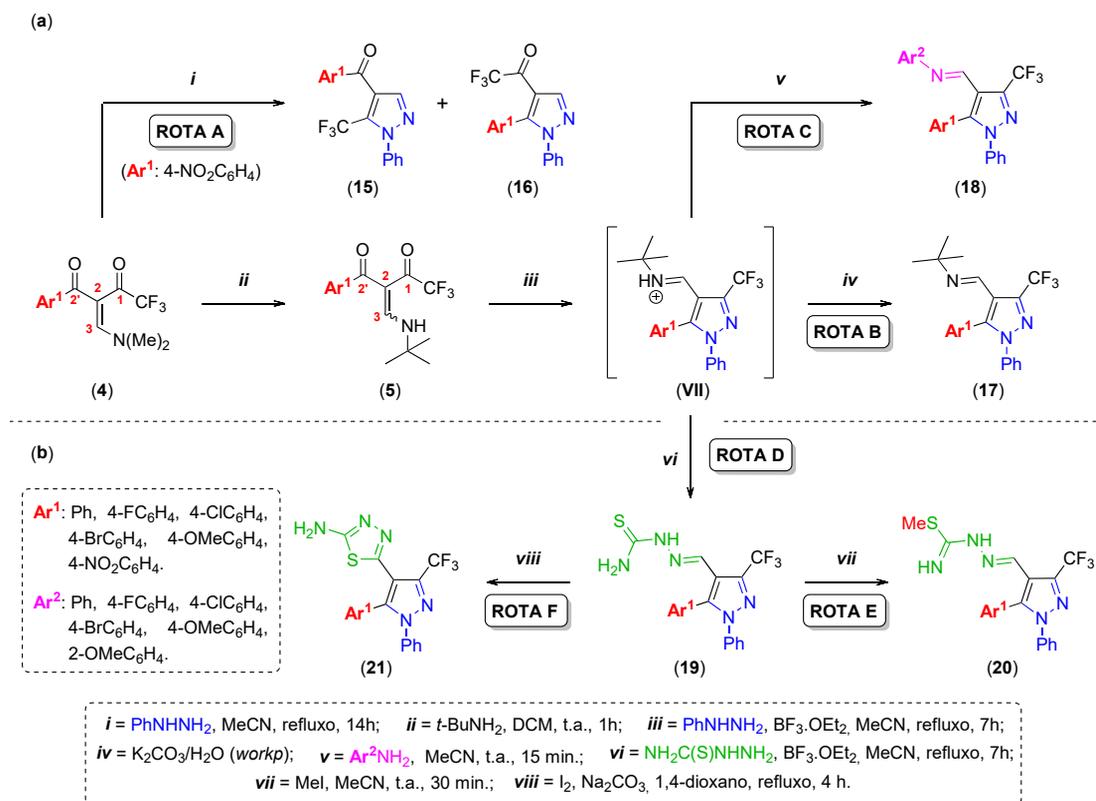
Posteriormente, preparamos uma série de derivados 4-hidroximetil-pirazol **13**, via reação *one-pot* a partir da BED **3**, em que o formilpirazol **12**, formado *in situ*, foi reduzido com boroidreto de sódio (Esquema 6, ROTA B).<sup>22</sup> Adicionalmente, também exploramos a aplicabilidade sintética do sal de imínio **VI**, e sintetizamos uma série de 42 novos derivados 4-*terc*-butilaminometil-pirazol **14**, via reação *one-pot* a partir da BED **3**. Os derivados 4-*terc*-butilaminometil **14** (53-85%) foram obtidos a partir da redução do sal de imínio **VI**, gerado *in situ*, com cianoboroidreto de sódio (Esquema 6, ROTA C). Além disso, a atividade antitumoral desses 42 novos derivados 4-*terc*-butilaminometil-pirazol **14** foi avaliada em *in vitro* contra oito diferentes linhagens de células tumorais humanas, apresentando excelentes resultados, principalmente contra as células tumorais de câncer de ovário (OVCAR-3). Os derivados *N*-fenilpirazóis **14** ( $Ar^2 = Ph$ ) contendo na posição-5 do anel ( $Ar^1$ ) os grupos Ph, 4- $FC_6H_4$ , 4- $ClC_6H_4$ , 4- $BrC_6H_4$ , 4- $MeC_6H_4$ , 4- $OMeC_6H_4$  e 4- $NO_2C_6H_4$  foram os mais ativos contra as células tumorais de OVCAR-3 ( $GI_{50} = 0,013-8,78 \mu M$ ), e apresentaram baixa citotoxicidade ( $GI_{50} = 61,70-102,91 \mu M$ ) contra as linhagens celulares humanas normais, caracterizando tais compostos como potentes agentes antitumorais promissores contra o câncer de ovário.<sup>23</sup>

Considerando que compostos organofluorados vêm ganhando destaque na química sintética e medicinal,<sup>24,25</sup> uma vez que a presença de átomos de flúor afeta as propriedades físicas, químicas e farmacológicas dos compostos, investigamos a ciclocondensação de  $\beta$ -enamino dicetonas trifluorometiladas (BEDT) **4** com hidrazinas, visando à síntese altamente regioseletiva de pirazóis trifluorometilados. A reação da BEDT **4** com fenilidrazina, em refluxo de MeCN, por 14 horas, levou à uma mistura regioisomérica dos pirazóis trifluorometilados 4,5-dissubstituído **15** e **16**, com baixíssima regioseletividade (58:42). Essa reação procedeu via adição do tipo aza-Michael seguida da ciclocondensação em ambas as carbonilas de cetona (Esquema 7a, ROTA A). Por outro lado, a reação da BEDT **5** com fenilidrazina, na presença de  $BF_3 \cdot OEt_2$ , sob refluxo de MeCN, por 7 horas, forneceu o 3-trifluorometil 4-(*terc*-butil)iminometilpirazol **17** como único regioisômero. A reação procedeu via adição-1,2 na carbonila vizinha ao grupo  $-CF_3$ , seguida de ciclocondensação na carbonila do grupo benzoíla. Assim, essa condição reacional foi aplicada para as demais  $\beta$ -enamino dicetonas trifluorometiladas **5**, fornecendo seis novos 3-trifluorometil 4-(*terc*-butil)iminometil pirazóis **17** de forma totalmente regioseletiva e com bons rendimentos (60-84%) (Esquema 7a, ROTA B). Na sequência, para avaliar a viabilidade e praticidade da nossa metodologia, uma síntese *one-pot* sequencial foi delineada. Para tal, após a condição necessária para a formação do íon imínio **VII**, foi adicionada a respectiva arilamina, e após 15 minutos ocorreu a reação de transiminação, fornecendo uma série de 36 novos 3-trifluorometil 4-(aril)iminometil pirazóis **18** em moderados a bons rendimentos (51-78%) (Esquema 7a, ROTA C). Quando foram utilizadas arilaminas contendo grupos fortemente retiradores de densidade eletrônica, a reação de transiminação não aconteceu, obtendo-se somente o 4-(*terc*-butil)iminometil pirazol **17**.<sup>26</sup>

Acerca desses métodos para a adição-1,2 no sistema BED secundária **3** ou seu análogo trifluorometilado (BEDT) **5**, a reação com arilidrazina, assistida por  $BF_3$ , conduziu a formação do intermediário sal de imínio (Esquema 6, intermediário **VI**; Esquema 7a, intermediário **VII**) para ambos os substratos. Contudo, cabe destacar que a partir desses intermediários, apenas os derivados imínicos trifluorometilados **17** e **18** se mostraram suficientemente estáveis para serem isolados (Esquema 7a, ROTAS B e C). Os derivados imínicos contendo o grupo éster (**VI**) se mostraram altamente instáveis, convertendo-se rapidamente ao respectivo derivado formilado (**12**) via reação de hidrólise (Esquema 6, ROTA A). Notoriamente, as propriedades singulares e o efeito indutivo retirador de elétrons do grupo  $-CF_3$  devem estar diretamente associados à estabilização adicional dos derivados imínicos trifluorometilados.

Adicionalmente, considerando o potencial sintético do intermediário sal de imínio **VII**, e a potencial atividade antileishmania de derivados tiossemicarbazonas, 1,3,4-tiadiazóis e pirazóis, delineamos a síntese de uma série de híbridos pirazol-tiossemicarbazona, pirazol-isotiossemicarbazona e pirazol-1,3,4-tiadiazol trifluorometilados para posterior avaliação da atividade antiprotozoária. O híbrido pirazol-tiossemicarbazona **19** (63-94%) foi obtido a partir da reação do intermediário **VII**, gerado *in situ*, com tiossemicarbazida (Esquema 7b, ROTA D). Na sequência, a reação de *S*-metilação dos derivados pirazol-tiossemicarbazonas **19** com iodo metano, forneceu os híbridos pirazol-isotiossemicarbazonas **20** em moderados a bons rendimentos (61-85%) (Esquema 7b, ROTA E). Os híbridos pirazóis-1,3,4-tiadiazóis **21** foram obtidos em moderados rendimentos (50-56%) a partir da ciclização oxidativa dos derivados pirazol-tiossemicarbazonas **19**, promovida por iodo molecular, na presença de base (Esquema 7b, ROTA F). Após, a atividade antiprotozoária *in vitro* dos novos 3-trifluorometil pirazóis híbridos

**19**, **20** e **21** contra as formas promastigota da *Leishmania amazonensis* e epimastigota da *Trypanosoma cruzi* foi avaliada. No geral, os compostos foram mais ativos contra a *L. amazonensis* ( $IC_{50}$ : 13,9 – 61,7  $\mu$ M) do que contra a *T. cruzi* ( $IC_{50}$ : 19,1-83,1  $\mu$ M), sendo que os derivados contendo Br, OCH<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub>, ligados à posição *para* do anel aromático, foram os que apresentaram os melhores resultados. Além disso, a transformação das tiossemicarbazonas **19** nos respectivos derivados isotiossemicarbazona **20** e 2-amino-1,3,4-tiadiazol **21** forneceu compostos mais ativos.<sup>27</sup>

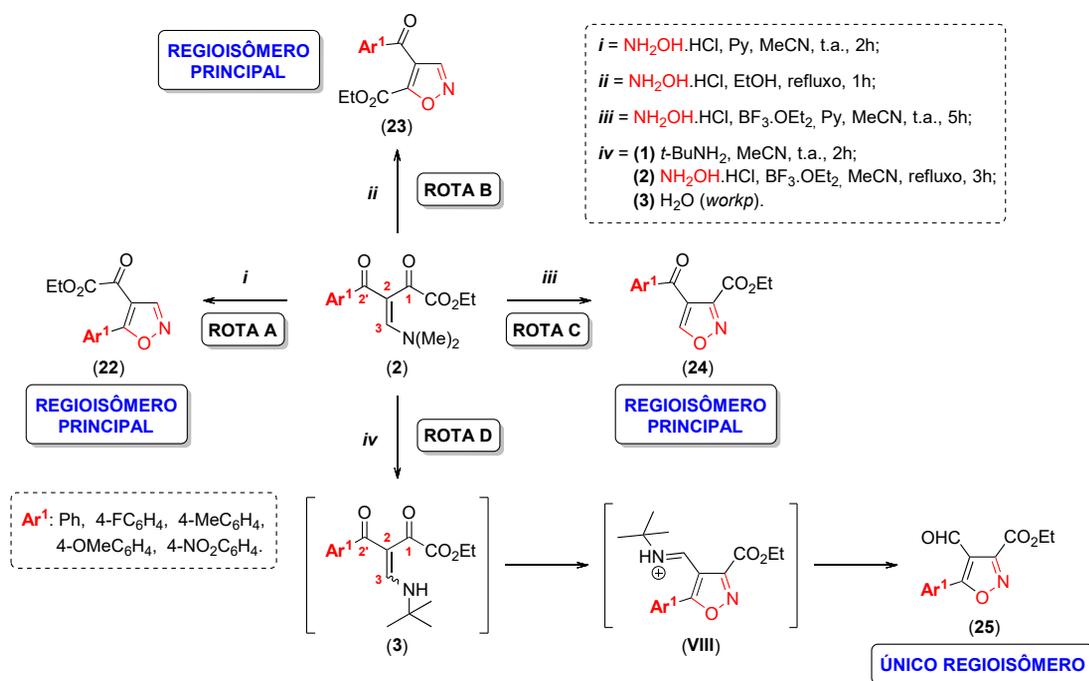


**Esquema 7. a)** Síntese dos pirazóis trifluorometilados **17** e **18** a partir das  $\beta$ -enamino dicetona trifluorometiladas **5**; **b)** Síntese dos híbridos pirazol-tiossemicarbazona **19**, pirazol-isotiossemicarbazona **20** e pirazol-1,3,4-tiadiazol trifluorometilados **21**, a partir das  $\beta$ -enamino dicetona trifluorometiladas **5**.

## ISOXAZÓIS

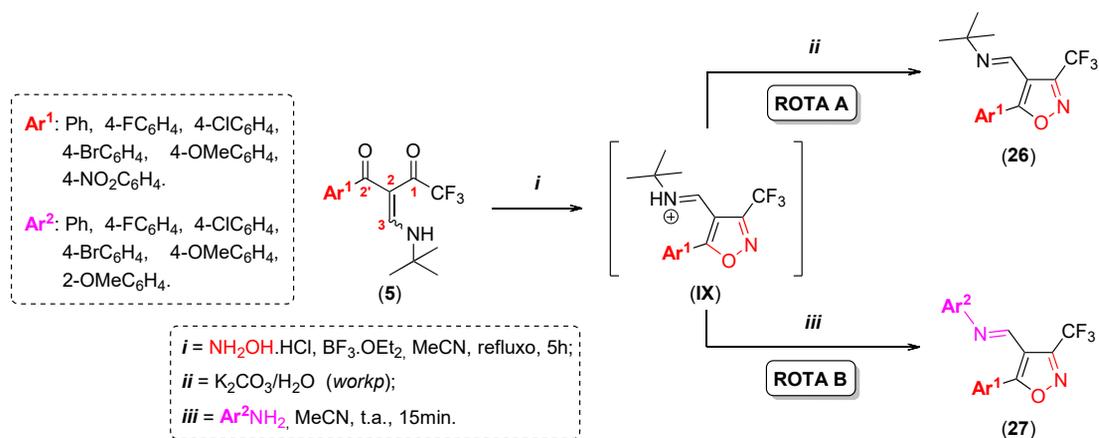
Nossa primeira contribuição científica em relação à síntese regioseletiva de isoxazóis foi o estudo da ciclocondensação de BEDs não simétricas com cloridrato de hidroxilamina, tendo em vista que tal reação pode levar a uma mistura regioisomérica de até seis isoxazóis. Iniciamos nosso estudo a partir da reação da  $\beta$ -enamino dicetona **2** com cloridrato de hidroxilamina, em EtOH, à temperatura ambiente, sendo que após 10 horas de reação ocorreu a formação de uma mistura regioisomérica dos isoxazóis 4,5-dissubstituídos **22** e **23** na proporção de 35:65, respectivamente. Com o intuito de melhorar a regioseletividade da reação, outras condições reacionais foram testadas. Assim, observamos que o isoxazol **22** pôde ser obtido com boa regioseletividade (76%) e bom rendimento (87%), quando a reação foi realizada em MeCN, na presença de piridina, à temperatura ambiente por 2 horas (Esquema 8, ROT A). Enquanto a obtenção do regioisômero **23** com boa regioseletividade (77%) e bom rendimento (76%) foi possível quando a reação foi realizada em refluxo de EtOH, por 1 hora (Esquema 8, ROT B). Com base em nossos resultados prévios referentes ao uso do ácido de Lewis BF<sub>3</sub> nas reações de ciclocondensação a partir das BED, nosso próximo passo foi avaliar a influência desse ácido na regioquímica da reação. Assim, quando a reação foi realizada em MeCN, na presença de piridina e de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, à temperatura ambiente, por 5 horas, o isoxazol **24** foi obtido com alta regioseletividade

(90%) e bom rendimento (79%) (Esquema 8, ROTA C), sendo identificada também a formação do formilsoxazol **25** na proporção de 10%. A partir disso, delineamos uma metodologia para síntese regioseletiva do formilsoxazol **25**, que consistiu na aplicação da  $\beta$ -enamino dicetona contendo um grupo amino secundário de elevado impedimento estérico no carbono- $\beta$ . Assim, a reação entre  $\beta$ -enamino dicetona **3** e cloridrato de hidroxilamina, na presença do ácido de Lewis  $\text{BF}_3$ , em refluxo de MeCN, por 1 hora, forneceu o 4-formilsoxazol **25** de forma totalmente regioseletiva (100%) e em excelente rendimento (80%). Além disso, o 4-formilsoxazol **25** também foi sintetizado via reação *one-pot* a partir da BED **2** (Esquema 8, ROTA D). Após a otimização das metodologias para a síntese regioseletiva dos isoxazóis regioisoméricos **22**, **23**, **24** e **25**, avaliamos o escopo de cada um dos métodos, variando às propriedades eletrônicas das BEDs. Para a rota **A** foi observada uma menor regioseletividade para o isoxazol **22** quando foram utilizadas as BEDs contendo grupamentos doadores de elétrons na porção benzoíla (*p*-OMe e *p*-Me), enquanto a presença do grupo *p*-NO<sub>2</sub> ocasionou uma maior regioseletividade para o isoxazol **22**. Para as demais metodologias, não foi observada uma variação significativa na regioseletividade dos respectivos isoxazóis.<sup>28</sup>



**Esquema 8.** Síntese regioseletiva dos isoxazóis regioisoméricos **22**, **23**, **24** e **25** a partir das  $\beta$ -enamino dicetonas **2**.

Uma outra contribuição do nosso grupo de pesquisa relacionada à síntese de isoxazóis, foi a síntese de isoxazóis trifluormetilados a partir da ciclocondensação das  $\beta$ -enamino dicetonas trifluormetiladas **5** com cloridrato de hidroxilamina. Assim, a metodologia desenvolvida anteriormente para a síntese dos pirazóis trifluormetilados **17** e **18** (Esquema 7a) foi aplicada na reação da  $\beta$ -enamino dicetona trifluormetilada **5** com cloridrato de hidroxilamina, fornecendo o 3-trifluormetil 4-(*terc*-butil)iminometil isoxazol **26** de forma totalmente regioseletiva e com bom rendimento (Esquema 9, ROTA A). Na avaliação do escopo da reação foi observado que, de forma geral, o efeito eletrônico do bloco precursor não influenciou diretamente na regioseletividade da reação de ciclocondensação, sendo os 3-trifluormetil 4-(*terc*-butil)iminometil isoxazol **26** obtidos como único isômero e em moderados a bons rendimentos (63-89%). Além disso, também foi possível a obtenção dos derivados 3-trifluormetil 4-(aril)iminometil isoxazóis **27** em moderados a bons rendimentos (63-81%), por meio da reação de transaminação do intermediário sal de amíno **IX** gerado *in situ* (Esquema 9, ROTA B).<sup>26</sup>



**Esquema 9.** Síntese dos 3-trifluormetil 4-iminometil isoxazóis **26** e **27** a partir da β-enamino dicetona trifluormetilada **5**.

## CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste capítulo não deixam dúvidas em relação ao potencial sintético e a importância do sistema BED na Síntese Orgânica e na Química Medicinal. O estudo desse sistema possibilitou, até o momento, a obtenção de uma ampla variedade de aza-heterociclos com diferentes padrões de substituição, e com potencial aplicação na Química Medicinal. Tais resultados foram possíveis graças ao entendimento das propriedades intrínsecas das BEDs, que se apresentaram sensíveis e elegantes, em alguns casos e, em outros casos, reguladoras e determinadas. Além disso, quando tratada de forma adequada, a BED responde de forma generosa, proporcionando imenso prazer aos que desfrutam da oportunidade de conviver com essa molécula fascinante. O entendimento e as descrições referentes à BED, nos remete que tal molécula possui “alma” feminina. Com isso, a Prof<sup>a</sup>. Rosa acredita que sua escolha em trabalhar com esse sistema foi uma questão de afinidade e intuição feminina.

Além disso, os estudos realizados pelo nosso grupo de pesquisa em relação à síntese regioseletiva de compostos aza-heterocíclicos a partir do sistema BED, nos proporcionou um *know-how* nessa área, além da consolidação do grupo de pesquisa SINTHET. Dado o potencial sintético das BEDs e a importância dos compostos aza-heterocíclicos na Química Medicinal, continuaremos a explorar o sistema BED visando à síntese regioseletiva de aza-heterociclos com potencial atividade farmacológica, contribuindo, assim, para a formação de recursos humanos qualificados e para o progresso da Ciência. Sabemos que a arte das BEDs ainda tem muito a nos oferecer, mas fazendo analogia a um pintor que não consegue demonstrar sua arte sem tintas, não conseguimos demonstrar a arte das BEDs sem reagentes. Infelizmente, a falta de recursos financeiros para a Ciência nos impõe barreiras que, muitas vezes, nos limitam a transcender o nosso potencial e os nossos sonhos.

## AGRADECIMENTOS

Especialmente aos alunos e alunas de Iniciação Científica, Mestrado, Doutorado e Pós-Doutorado que fizeram ou fazem parte do grupo SINTHET, pela dedicação e comprometimento com o nosso grupo, e por terem acreditado e ajudado a concretizar o desejo de explorar a beleza das BEDs, tornando possível o registro da nossa história neste capítulo. À UEM e aos seus pesquisadores(as) que colaboraram com o SINTHET. Aos pesquisadores(as) colaboradores(as) de outras Intituições de Ensino Superior de diferentes regiões do nosso país. Aos órgãos de fomento CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FA (Fundação Araucária), pelo financiamento de projetos e a concessão de bolsas de estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
2. Rajput, A. P.; Kankhare, A. R.; *Int. J. Pharm. Sci. Invent.* **2017**, *6*, 19.
3. Pennington, L. D.; Moustakas, D. T.; *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3552.
4. Rosa, F. A.; Machado, P.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 879.
5. Rosa, F. A.; Machado, P.; Rossatto, M.; Vargas, P.; Bonacorso, H.; Zanatta, N.; Martins, M.; *Synlett* **2007**, 3165.
6. Zhuo, J.-C.; *Magn. Reson. Chem.* **1997**, *35*, 432.
7. Gilli, P.; Bertolasi, V.; Ferretti, V.; Gilli, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10405.
8. Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 89.
9. Ferraz, H. M. C.; Goncalo, E. R. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 957.
10. Bassaco, M. M.; Fortes, M. P.; Back, D. F.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 60785.
11. Jin, R. Y.; Sun, X. H.; Liu, Y. F.; Long, W.; Chen, B.; Shen, S. Q.; Ma, H. X.; *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* **2016**, *152*, 226.
12. Lokhande, P. D.; Hasanzadeh, K.; Khaledi, H.; Ali, H. M.; *Monatsh Chem.* **2013**, *144*, 237.
13. Khan, M. F.; Alam, M. M.; Verma, G.; Akhtar, W.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 170.
14. Ansari, A.; Ali, A.; Asif, M.; Shamsuzzaman, S.; *New J. Chem.* **2017**, *41*, 16.
15. Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y.; Al-Aizari, F.; Ansar, M.; *Molecules* **2018**, *23*, 134.
16. da Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Melo, U. Z.; Gonçalves, D. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Pontes, R. M.; Basso, E. A.; Gauze, G. F.; Rosa, F. A.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 290.
17. Jacomini, A. P.; da Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Volpato, H.; Basso, E. A.; Paula, F. R.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H.; Rosa, F. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 340.
18. Jacomini, A. P.; da Silva, M. J. V.; Poletto, J.; Ribeiro, G. M.; Yokoyama, J. T. C.; Bidóia, D. L.; Paula, F. R.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H.; Rosa, F. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 2657.
19. Rosa, F. A.; Machado, P.; Vargas, P. S.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N.; Martins, M. A. P.; *Synlett* **2008**, 1673.
20. Souza, T. F.; da Silva, M. J. V.; Silva, R. G. M.; Gonçalves, D. S.; Simon, P. A.; Jacomini, A. P.; Basso, E. A.; Moura, S.; Martins, M. A. P.; Back, D. F.; Rosa, F. A.; *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 627.
21. Poletto, J.; Ribeiro, G. M.; da Silva, M. J. V.; Jacomini, A. P.; Basso, E. A.; Back, D. F.; Moura, S.; Rosa, F. A.; *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6325.
22. da Silva, M. J. V.; Poletto, J.; Jacomini, A. P.; Pianowski, K. E.; Gonçalves, D. S.; Ribeiro, G. M.; de S. Melo, S. M.; Back, D. F.; Moura, S.; Rosa, F. A.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12590.
23. da Silva, M. J. V.; Jacomini, A. P.; Figueiredo, M. C.; Back, D. F.; Foglio, M. A.; Ruiz, A. L. T. G.; Paula, F. R.; Rosa, F. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, *29*, 115835.
24. O'Hagan, D.; *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 1071.
25. Monfared, A.; Ebrahimiasl, S.; Babazadeh, M.; Arshadi, S.; Vessally, E.; *J. Fluor. Chem.* **2019**, *220*, 24.
26. Pianowski, K. E.; Poletto, J.; da Silva, M. J. V.; Camargo, J. N. A.; Jacomini, A. P.; Gonçalves, D. S.; Back, D. F.; Moura, S.; Rosa, F. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2524.
27. Camargo, J. N. A.; Pianowski, K. E.; dos Santos, M. G.; Lazzarin, D. B.; Volpato, H.; Sidnei, M.; Nakamura, C. V. Rosa, F. A.; *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 1596.
28. Silva, R. G. M.; da Silva, M. J. V.; Jacomini, A. P.; Moura, S.; Back, D. F.; Basso, E. A.; Rosa, F. A.; *RSC Adv.* **2018**, *8*, 4773.

## EXPLORANDO O POTENCIAL DE 1,2,3-TRIAZÓIS COMO PLATAFORMA SINTÉTICA DE CANDIDATOS A FÁRMACOS: UMA CONTRIBUIÇÃO DO LABSOA-UFF

Luana da S. M. Forezi<sup>a</sup>, Carolina G. S. Lima<sup>a</sup>, Amanda de A. Borges<sup>a</sup>, Vitor F. Ferreira<sup>b</sup> e Fernando de Carvalho da Silva<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** heterociclos; cicloadição; atividade biológica

### INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são as estruturas mais utilizadas no planejamento de medicamentos, e por estarem incorporados no esqueleto estrutural da maioria dos fármacos disponíveis no mercado, são considerados os pilares da química medicinal. Desde os primórdios da química medicinal esses anéis já eram reconhecidos como os responsáveis pela atividade biológica de muitos compostos.<sup>1</sup>

Taylor et al. estimaram que cerca de seis novos sistemas heterocíclicos são criados por ano, e que alguns deles são incorporados nas estruturas de novos medicamentos. Ainda, 1,2,4 e 1,2,3-triazóis estão entre os 100 sistemas heterocíclicos mais utilizados em pequenas moléculas de fármacos listadas no Livro Laranja da FDA (Orange Book da Food and Drug Administration - EUA).<sup>2,3</sup> O sistema 1,2,4-triazol faz parte de uma extensa família de medicamentos que estão em uso no mercado farmacêutico. Mais recentemente, os 1,2,3-triazóis começaram a despertar grande interesse dos cientistas e, portanto, muitas pesquisas foram desenvolvidas buscando a síntese de novas substâncias contendo esse núcleo e suas possíveis aplicações biológicas.<sup>3</sup>

Nesse contexto, o Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada (LabSOA), da Universidade Federal Fluminense, tem atuado nos últimos 10 anos em estudos que envolvem o planejamento e a síntese de derivados do tipo 1,2,3-triazol. Tem sido investigado também o acoplamento desse núcleo a outros sistemas bioativos (e.g. naftoquinonas, carboidratos e cumarinas) visando à potencialização da atividade biológica deles diante das diversas patologias, como câncer, tuberculose, processos inflamatórios, doenças virais e negligenciadas (doença de Chagas, leishmaniose, malária e dengue), entre outras.

### ATUAÇÃO DO LABSOA NA OBTENÇÃO DE 1,2,3-TRIAZÓIS BIOATIVOS

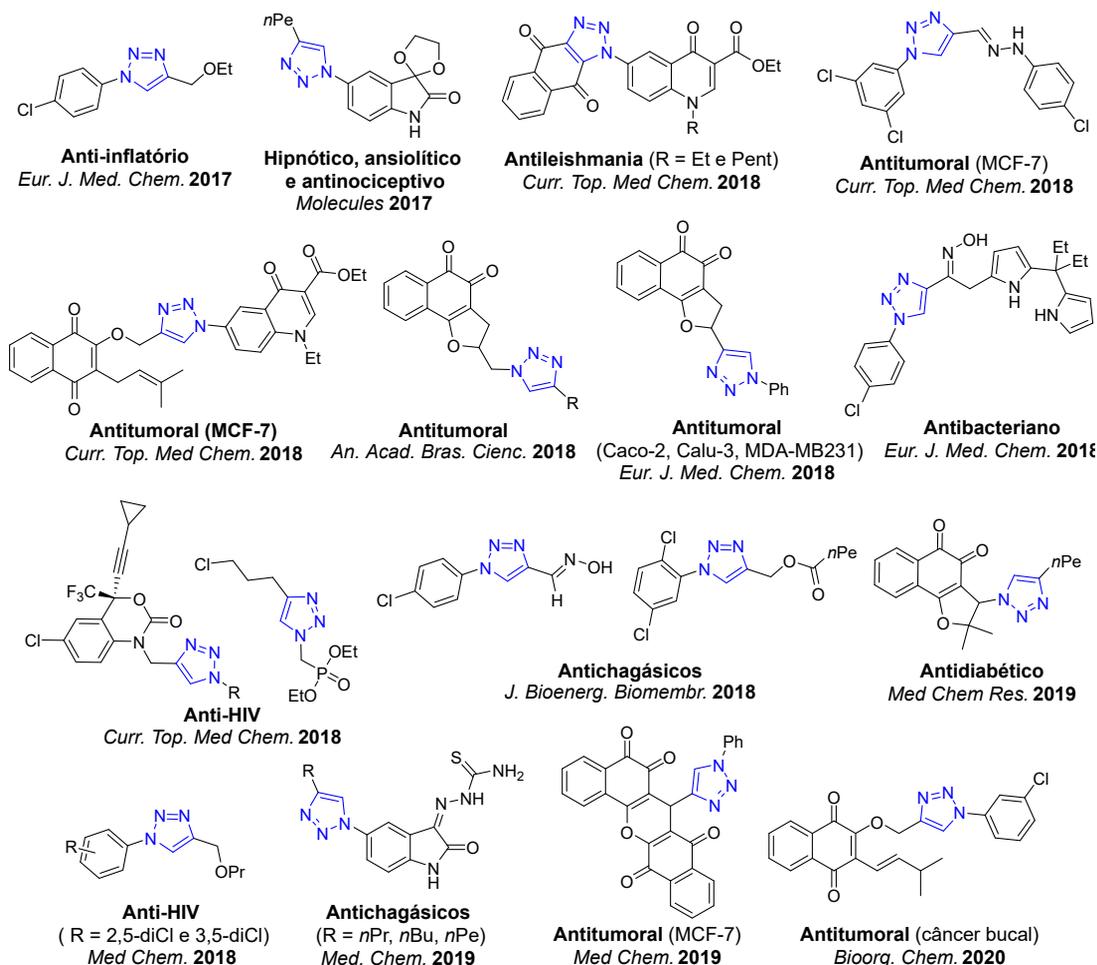
Na última década, vários trabalhos foram publicados pelo LabSOA e outros grupos de pesquisa destacando os aspectos sintéticos e biológicos dos 1,2,3-triazóis.<sup>3</sup> O aumento no número de novas substâncias dessa classe deveu-se, em grande parte, ao método sintético simples e seletivo do anel 1,2,3-triazol desenvolvido por Sharpless.<sup>4,5</sup>

Apesar dos 1,2,3-triazóis não serem naturais, essa classe de substâncias já foi investigada contra vários alvos de doenças importantes,<sup>6</sup> tendo apresentado atividade antibacteriana,<sup>7,8</sup> antifúngica,<sup>9-10,11</sup> antiviral (HIV),<sup>12,13</sup> HSV,<sup>14</sup> cantagalo,<sup>15</sup> antiepiléptica,<sup>16</sup> antiplaquetária,<sup>17,18</sup> anti-inflamatória,<sup>19-20,21,22</sup> antialérgica,<sup>23-24,25,26</sup> antimicrobiana,<sup>27-28,29,30,31,32</sup> anticonvulsivante,<sup>33</sup> tripanocida,<sup>34,35</sup> leishmanicida,<sup>36,37</sup> e como inibidores de anidrase carbônica,<sup>38</sup> da toxina da cólera,<sup>39</sup>  $\beta$ -lactamase,<sup>40</sup> serina protease,<sup>41</sup> beta-secretase 1 (anti-Alzheimer),<sup>42</sup> cicloxigenase,<sup>43</sup> produção de óxido nítrico,<sup>44</sup> caspase-3,<sup>45</sup> ácidos graxo sintase,<sup>46</sup> bem como ligantes de receptores da dopamina D2 (relacionados com esquizofrenia)<sup>47</sup> e antagonistas dos receptores CB1 de canabinoides.<sup>48</sup> Nos últimos anos, o LabSOA tem dado contribuições

a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, Niterói-RJ

b Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Niterói-RJ

a esta área, demonstrando o quão importantes os 1,2,3-triazóis são no âmbito da química medicinal. Na Figura 1 são mostrados alguns exemplos de 1,2,3-triazóis funcionalizados e/ou acoplados a importantes núcleos bioativos com perfis farmacológicos promissores como anti-inflamatório,<sup>49</sup> anti-leishmaniose,<sup>50</sup> anti-HIV,<sup>51,52</sup> antimicrobiano,<sup>53</sup> antidiabético,<sup>54</sup> antichagásico,<sup>55,56</sup> antitumoral,<sup>57,58,59,60,61,62</sup> hipnótico, ansiolítico e antinociceptivo.<sup>63</sup>



**Figura 1.** Alguns exemplos de 1,2,3-triazóis bioativos sintetizados pelo LabSOA.

A diversidade estrutural de moléculas contendo o núcleo 1,2,3-triazol está relacionada principalmente à grande variedade de métodos disponíveis para a preparação desses compostos.<sup>3</sup> Entre os mais empregados, destacam-se as reações de cicloadição 1,3-dipolar, reações de diazocompostos e reações de transferência de diazo (Figura 2). O mais abrangente dos métodos é a cicloadição 1,3-dipolar, pois permite o uso de vários tipos de dipolos e dipolarófilos. Em particular, as reações térmicas de cicloadição 1,3-dipolar empregando alcinos como dipolarófilos apresentavam como principal desvantagem a falta de regioseletividade quando alcinos não simétricos eram utilizados. No entanto, esse problema de seletividade foi resolvido por Sharpless et al., que otimizaram a preparação regioseletiva de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos utilizando catalisadores de cobre (I), um método que se tornou conhecido como CuAAC (do inglês *copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition*). A preparação do isômero 1,5-dissubstituído também foi viabilizada por meio do uso de catalisadores de rutênio, que também possibilitou o uso de alcinos internos.<sup>5</sup> Esses métodos revolucionaram a síntese de 1,2,3-triazóis para diversos fins.<sup>64-65,66,67,68,69,70</sup>

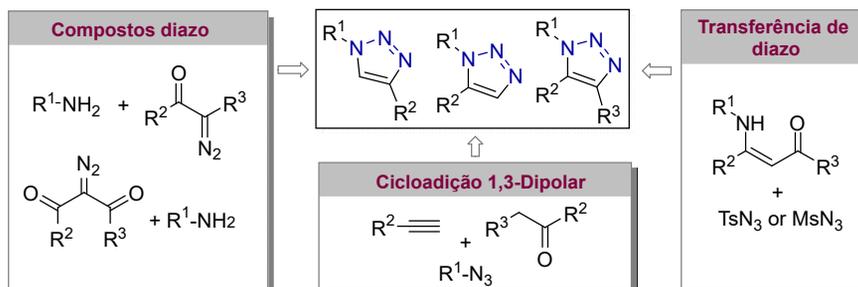
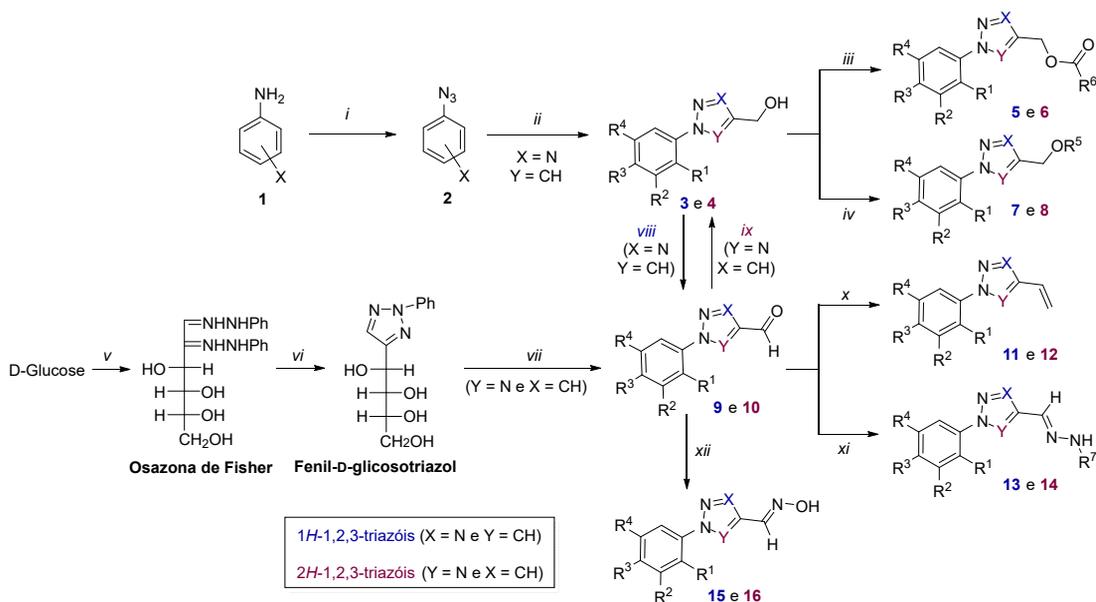


Figura 2. Breve resumo dos principais métodos disponíveis para a preparação de 1,2,3-triazóis.

## SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DAS SÉRIES 1-ARIL-1H- E 2-ARIL-2H-1,2,3-TRIAZÓIS

Nos últimos anos, o LabSOA tem dedicado parte de seus esforços à construção de uma vasta biblioteca de 1-*aril-1H-* e 2-*aril-2H-*1,2,3-triazóis, e, conseqüentemente, mais de uma centena desses compostos já foram sintetizados utilizando-se métodos clássicos da síntese orgânica (Esquema 1). A estratégia de síntese dos 1*H-*1,2,3-triazóis envolveu o protocolo CuAAC,<sup>4</sup> enquanto o método de Fisher via glicosazonas da D-glicose foi empregado na preparação dos 2*H-*1,2,3-triazóis.



i) NaNO<sub>2</sub>, HCl(aq) 50%, 0-5 °C então NaN<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O; ii) Álcool propargílico, CuSO<sub>4</sub>, ácido ascórbico, tBuOH, H<sub>2</sub>O; iii) RCOCl, DCM, py, DMAP, ta; iv) R-Br, THF, NaH, refluxo; v) PhNHNH<sub>2</sub>.HCl, H<sub>2</sub>O, refluxo; vi) CuSO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, refluxo; vii) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, ta; viii) IBX, DMSO, ta; ix) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, t.a.; x) Ph<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Br, NaH, THF; xi) HCl·NH<sub>2</sub>NHR<sub>7</sub>, EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat) e xii) NH<sub>2</sub>OH.HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, py, ta

Esquema 1. Famílias de 1-*aril-1H-* e 2-*aril-2H-*1,2,3-triazóis potencialmente ativos sintetizados pelo LabSOA.

Dessa forma, as anilinas substituídas **1** foram submetidas às reações de diazotação/substituição nucleofílica, produzindo as azidas arílicas correspondentes **2**, que foram subsequentemente reagidas com álcool propargílico sob condições adaptadas do protocolo CuAAC, fornecendo os triazóis 1,4-disubstituídos **3** em altos rendimentos (55-82%). A oxidação parcial de **3** gerou os 4-carboxaldeído-1*H-*1,2,3-triazóis **9** com rendimentos variando de 64 a 84%, e posteriormente o tratamento desses com NH<sub>2</sub>OH·HCl em solução cáustica produziu as oximas **15** e **16**. Os derivados esterificados (**5** e **6**) e eterificados (**7** e **8**) foram preparados a partir de uma reação de substituição nucleofílica entre os álcoois (**3** e **4**) e cloretos de ácido ou brometos de alquila em meio básico, respectivamente (Esquema 1).

A série de 2*H*-1,2,3-triazóis foi obtida a partir da obtenção de uma glicosazona de Fisher a partir da D-glicose seguida por ciclização oxidativa utilizando-se o método de Hudson (refluxo em uma solução aquosa de CuSO<sub>4</sub>). Esse método gerou o fenil-D-glicosotriazol, que após tratamento com NaIO<sub>4</sub> aquoso proporcionou o 3-carboxaldeído-2*H*-1,2,3-triazóis **10**. Na sequência, sintetizamos o álcool 2*H*-1,2,3-triazol do tipo **4** por redução com NaBH<sub>4</sub> com rendimento quantitativo (Esquema 1).

Assim, de posse dessa vasta biblioteca de 1,2,3-triazóis (Esquema 1), estabelecemos colaborações com vários grupos de pesquisa no Brasil a fim de obter um perfil biológico preliminar desses derivados.

Em 2013, em colaboração com o prof. Emerson S. Lima (UFAM), os estudos da atividade antifúngica revelaram que alguns 1*H*-1,2,3-triazóis do tipo **3**, **9** e **11** exibiram atividade antifúngica para pelo menos uma das espécies de *Candida* estudadas, como *C. Albicans*, *C. Tropicalis*, *C. Kefyr*, *C. Parapsilosis*, *C. Krusei* e *C. Dublinensis*. No entanto, os aldeídos **9** apresentaram melhor perfil antifúngico, com MIC 0,125 a 0,06 mmol/L.<sup>71</sup>

No ano seguinte, em 2014, em parceria com o grupo do Dr. Floriano Silva-Jr (IOC-FIOCRUZ/RJ), reportamos o perfil antidiabético de sessenta 1-*aril*-1*H*- e 2-*aril*-2*H*-1,2,3-triazóis (**3-16**) contra a  $\alpha$ -glicosidase do fermento de pão (MAL12) e a  $\alpha$ -amilase pancreática de porco (PPA). Os resultados mostraram uma inibição de até 99,4% a uma concentração de 500  $\mu$ M (aldeído do tipo **10**, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = Cl) e 88,6% (aldeído do tipo **10**, R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Cl) diante da MAL12 e PPA, respectivamente. Além disso, notamos que os 2-*aril*-2*H*-1,2,3-triazóis apresentaram melhor inibição da maltase de leveduras quando comparados aos 1-*aril*-1*H*-triazóis, apresentando uma eficácia superior à acarbose, o inibidor clássico de  $\alpha$ -glicosidase.<sup>72</sup>

Posteriormente, em 2017, o perfil anti-inflamatório dessa família de compostos (**3-16**) foi avaliado, e alguns deles exibiram uma potente atividade inibitória do receptor P2X7 *in vitro*, com destaque para o etiléter **7** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = Cl e R<sup>5</sup> = Et), que também teve melhor atuação *in vivo*, inibindo de maneira potente a reação inflamatória promovida por ATP, carragenina ou LPS em camundongos. O P2X purinoceptor **7** é uma proteína que em humanos é codificada pelo gene P2RX7, e este receptor é encontrado no sistema nervoso central e periférico, na microglia, nos macrófagos, no endométrio uterino e na retina, entre outros. O receptor P2X7 também atua na sinalização da apoptose celular mediada por ATP extracelular, na ativação do inflassoma NLRP3, na liberação de citocinas e ativação de fatores de transcrição, sendo, portanto, um potente estimulante de processos inflamatórios. Os melhores resultados de atividade foram encontrados na escala de nanomolar, com *performances* superiores a de medicamentos anti-inflamatórios, como diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno.<sup>49</sup> Na sequência, também avaliamos essas substâncias quanto ao seu perfil anti-chagásico contra o *Trypanosoma cruzi* e, novamente, o etiléter do tipo **7** (R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = Cl, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Cl e R<sup>5</sup> = Et) apresentou os melhores resultados contra formas epimastigotas do parasita.<sup>55</sup> Ambos os estudos foram fruto da colaboração com o grupo do Dr. Robson Xavier (IOC-FIOCRUZ/RJ).

O perfil antitumoral dessas substâncias também foi investigado (em conjunto com o grupo da Prof<sup>ª</sup>. Patrícia Zancan – UFRJ), e identificamos que uma hidrazona do tipo **13** (Esquema 2, R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = Cl, R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = H e R<sup>7</sup> = 4-Cl-Ph) induziu uma diminuição dose-dependente na viabilidade das células MCF-7 (linha celular de câncer de mama), com um IC<sub>50</sub> de 3,2  $\pm$  0,2  $\mu$ M. Além disso, este 1*H*-1,2,3-triazol interferiu no metabolismo das mitocôndrias, promovendo a produção de espécies reativas de oxigênio, desencadeando apoptose e inibindo a proliferação celular.<sup>59</sup>

Considerando o potencial antiviral dos 1*H*-1,2,3-triazóis demonstrado anteriormente,<sup>12</sup> avaliamos o desempenho inibitório dos derivados **5** e **7** em colaboração com o grupo do Dr. Thiago Moreno (IOC-FIOCRUZ/RJ). Foi observado que os éteres do tipo **7** tiveram melhores resultados, inibindo o crescimento do vírus HIV em até 91%. Para fins de comparação, a nevirapina, fármaco usado clinicamente contra a AIDS, inibiu a replicação viral em 98%.<sup>52</sup>

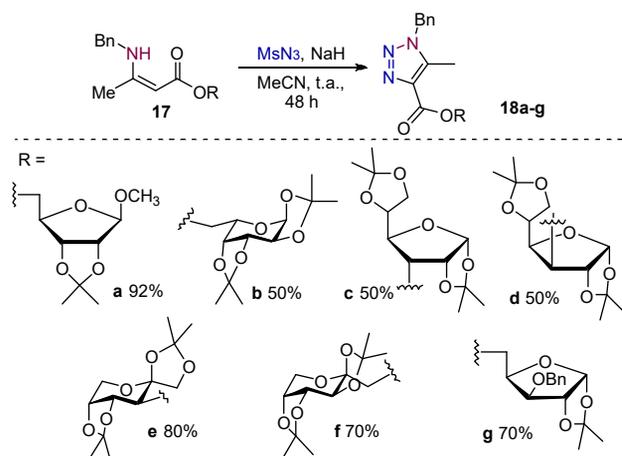
Mais recentemente, em colaboração com o grupo de pesquisas da Prof<sup>ª</sup>. Célia Garcia (USP), avaliamos o perfil antimalárico de diversos 1-*aril*-1*H*- e 2-*aril*-2*H*-1,2,3-triazóis (Esquema 1) e seus derivados éteres **7**, ésteres **5** e **6**, hidrazonas **13** e **14**, bem como as oximas **15**. Os resultados revelaram que o éster do tipo **5** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = Cl e R<sup>6</sup> = nonil, IC<sub>50</sub> 1,55  $\pm$  0,55  $\mu$ M), a oxima do tipo **15** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = Cl, IC<sub>50</sub> 0,89  $\pm$  0,39  $\mu$ M) e as hidrazonas do tipo **13** (R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = Cl e R<sup>7</sup> = 4-F-Ph, IC<sub>50</sub> 2,24  $\pm$  0,77  $\mu$ M e R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub> e R<sup>7</sup> = Ph, IC<sub>50</sub> 0,99  $\pm$  0,25  $\mu$ M) foram ativos diante da cepa PfSR25 (*P. falciparum* nocautes para SR25) sem nenhuma toxicidade.<sup>73</sup>

Em outra oportunidade, em parceria com o grupo do Prof. Fabio Alves (UFF), investigamos o potencial antimicrobiano desses compostos diante das cepas de *Staphylococcus aureus* (HU25) e sua linhagem resistente a meticilina (MRSA), ambas descritas na literatura como portadoras do gene *mecA* e suscetíveis à vancomicina.<sup>74</sup> Nesse caso, identificamos a hidrazona do tipo **13** ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$  e  $R^7 = Ph$ ) e o aldeído do tipo **10** ( $R^1 = R^2 = R^4 = H$ ,  $R^3 = Cl$ ) como os melhores candidatos, tendo sido capazes de inibir o crescimento e a produção de biofilmes bacterianos.<sup>75</sup>

## PREPARAÇÃO E PROSPECÇÃO BIOLÓGICA DE 1,2,3-TRIAZÓIS CONJUGADOS A OUTROS NÚCLEOS BIOATIVOS

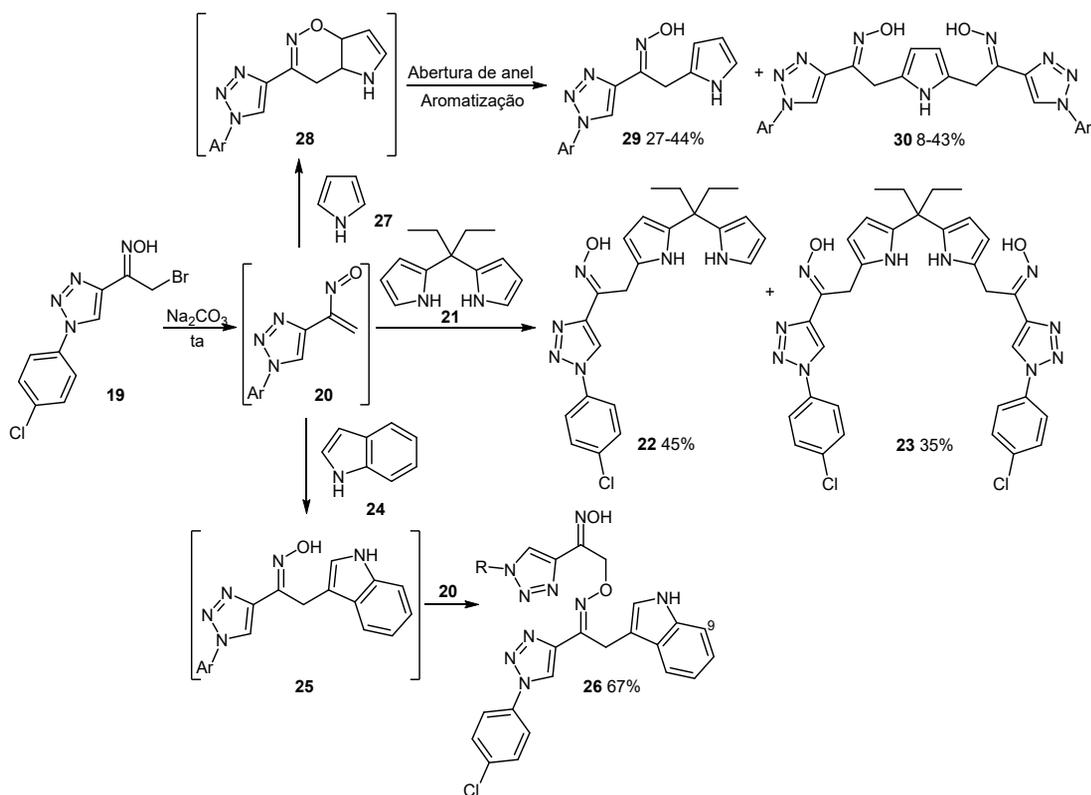
Atualmente, o LabSOA vem atuando na síntese de híbridos 1,2,3-triazóis através do acoplamento do núcleo triazólico a outros importantes núcleos bioativos, como naftoquinonas, carboidratos e isatinas, por exemplo, e na avaliação biológica desses compostos, buscando algum sinergismo diante das diversas doenças investigadas.

Em 2009,<sup>12</sup> foi descrita a síntese de 1,2,3-triazóis glicoconjugados **18** a partir da transferência de grupo diazo a  $\beta$ -enaminonas glicoconjugadas **17**. Utilizando esse método, uma série de 1-benzil-1*H*-1,2,3-triazóis ligados a vários carboidratos **18** foram obtidos em bons rendimentos (50-92%) a partir da reação entre  $\beta$ -enaminonas funcionalizadas com acetônios de carboidratos do tipo **17** e mesilazida como agente transferidor de grupo diazo na presença de hidreto de sódio e acetonitrila (Esquema 2). Tais compostos foram avaliados *in vitro* quanto à sua capacidade de inibir a enzima transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (TR-HIV-1). Os derivados **18a**, **18d** e **18g** apresentaram-se como os inibidores mais potentes e têm mostrado resultados semelhantes aos de compostos antivirais conhecidos como zidovudina (AZT), zalcitabina (DDC), didanosina (DDI) e 2'-desoxi-3'-tiacitidina (3TC).



**Esquema 2.** Síntese de 1,2,3-triazóis glicoconjugados 1,4,5-trissubstituídos a partir de glico- $\beta$ -enaminonas.

Em 2018, em colaboração com o grupo da Prof<sup>ª</sup>. Teresa Pinho e Melo (Universidade de Coimbra), exploramos a funcionalização de 1*H*-1,2,3-triazóis na geração de adutos hetero-Diels-Alder da reação entre 3-triazolil-nitrosoalcenos (**20**) e pirróis, indóis ou dipirrometanos produzindo derivados do tipo **22**, **23**, **26** e **30** (Esquema 3). Os produtos finais foram avaliados pelos grupos da Prof<sup>ª</sup>. Helena Castro (UFF) e da Prof<sup>ª</sup>. Agnes Figueiredo (UFRJ) contra nove cepas de referência da American Type Culture Collection (ATCC). Entre os onze derivados testados, o dipirrol-1,2,3-triazólico **22** mostrou atividade seletiva contra três cepas bacterianas Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, *S. simulans* ATCC 27851) e contra a cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA). Todos os derivados mostraram boa hemocompatibilidade e melhor comportamento do que a vancomicina, fármaco antibacteriano de referência, o que mostra que **22** é um protótipo antibacteriano promissor.<sup>53</sup>



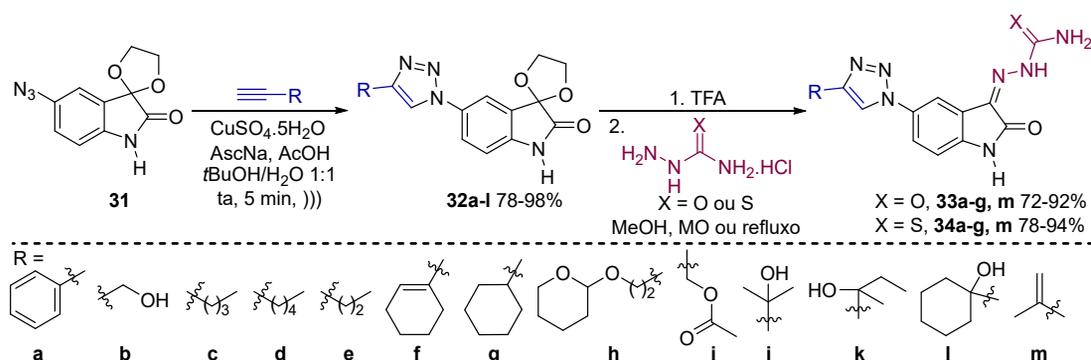
**Esquema 3.** Obtenção de adutos hetero-Diels-Alder entre 3-triazolil-nitrosoalcanos e pirróis, indóis ou dipirrometanos.

Um outro sistema explorado pelo LabSOA na conjugação com 1*H*-1,2,3-triazóis foram as isatinas, em parceria com o grupo do Prof. Angelo da Cunha Pinto† (UFRJ) e da Prof<sup>ta</sup>. Bárbara Vasconcelos (UFRJ). Assim, a síntese de uma série de 5'-(4-alkil/aryl-1*H*-1,2,3-triazol)-isatinas **32** foi realizada a partir das respectivas azido-isatinas **31** sob catálise de cobre (I) e ácido acético em excelentes rendimentos (78-98%, Esquema 4).<sup>76,77</sup> Esses derivados foram avaliados quanto a um possível efeito sobre o sistema nervoso central em colaboração com o grupo da Prof<sup>ta</sup>. Gisele Zapata-Sudo (UFRJ), e identificamos que o derivado **32b** pode ativar os receptores  $\mu$ -opioides, provocando efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios em camundongos.<sup>63</sup> Em outra colaboração com o grupo dos Drs. Alvar Romanha e Silvane Murta (FIOCRUZ/RJ), traçamos o perfil antiparasitário contra o *T. Cruzi* dos derivados semicarbazonas e tiosemicarbazonas **33a-g, m** e **34a-g, m** obtidos a partir dos seus precursores acetais **32** via hidrólise ácida com TFA e substituição nucleofílica à carbonila em excelentes rendimentos (72-92% e 78-94%, respectivamente). Os derivados tiosemicarbazonas **34c-e** exibiram os melhores resultados da série, com valores de  $\text{IC}_{50}$  de  $38,6 \pm 27,6$ ;  $83,2 \pm 18,0$  e  $24,1 \pm 7,2$   $\mu\text{M}$  e excelente viabilidade celular, sendo mais ativos do que suas semicarbazonas correspondentes **33c-e**.

Outra linha de trabalho amplamente explorada pelo LabSOA envolve a conjugação do sistema 1,2,3-triazol a diferentes naftoquinonas (Esquema 5). A grande importância dessa estratégia está no fato de ambos os sistemas apresentarem propriedades biológicas individuais interessantes. Moléculas que contêm esses dois núcleos conjuntamente vêm sendo estudadas contra diversas enfermidades e têm mostrado ser uma combinação molecular com potencial sinergismo, ou seja, são mais bioativos quando conjugadas do que quando isolados.

Em 2014, descrevemos a síntese de dezesseis exemplos de análogos da nor- $\beta$ -lapachona contendo o núcleo 1*H*-1,2,3-triazol ancorado na posição C-3 do anel di-hidrofurânico do tipo **37**<sup>34</sup> obtidos a partir do nor-lapachol (**35**) que, após reação de bromociclicação seguida de substituição nucleofílica pelo grupamento azido e posterior ciclação do tipo CuAAC, levou aos produtos desejados com rendimentos que variaram de 70 a 98% (Esquema 5). Em seguida, avaliamos o perfil antileucêmico desses derivados em colaboração com o grupo do Dr. Floriano Silva-Jr. (FIOCRUZ/RJ), e foi observado que

o derivado **37** (R = Ph) apresentou expressivo potencial como uma droga antileucêmica, não apenas por causa de sua potente e seletiva citotoxicidade, mas também por causa de sua seletividade contra linhagens de células linfóides de leucemia (aproximadamente 7-19 vezes mais eficaz quando comparado a células mielóides de leucemia). Além disso, o derivado **37** (R = (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>Cl) também mostrou-se promissor devido à sua alta atividade citotóxica contra algumas células de leucemia (IC<sub>50</sub> variando de 0,48 a 1,38 μM) e sua menor toxicidade contra células hematopoiéticas normais (estimado IC<sub>50</sub> > 10 μM).<sup>78</sup> Mais tarde, em 2019, identificamos que o derivado **37** (R = pentila) mostrou boa atividade ante a α-glucosidase (IC<sub>50</sub> = 413,7 μM), podendo ser considerado um bom candidato ao combate da diabetes do tipo II.<sup>54</sup>



**Esquema 4.** Síntese de conjugados 5'-(4-alkil/aryl-1H-1,2,3-triazol)-isatinas (**32a-l**) e derivados semicarbazonas e tiosemicarbazonas **33a-g, m** e **34a-g, m**.

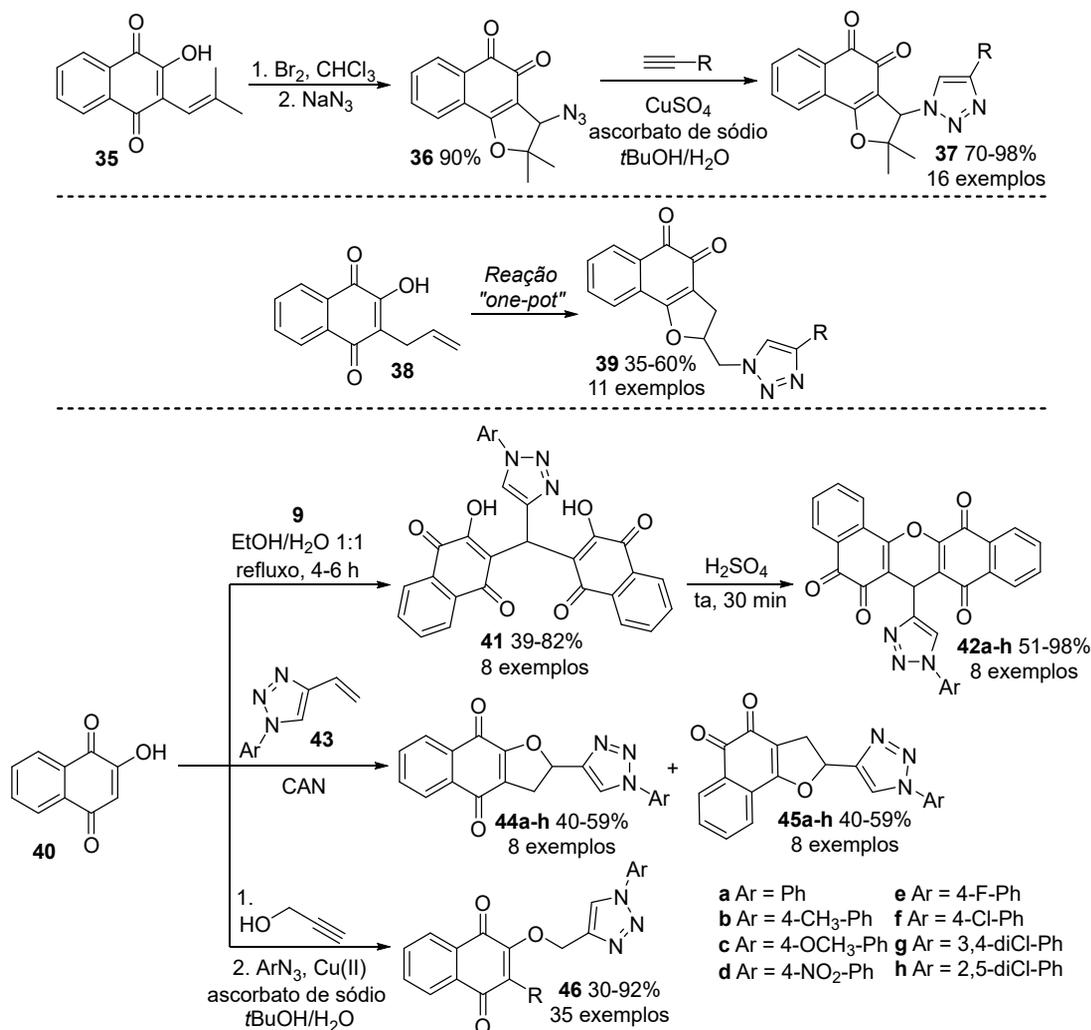
Nessa mesma linha, desenvolvemos a síntese “one-pot” de análogos da nor-β-lapachona **39** a partir da 3-alil-lausona (**38**), que após tratamento com iodo molecular seguido de adição de sódio e, sucessivamente, com o alcino correspondente em condições de reação do tipo CuAAC, forneceu onze compostos do tipo **39** com rendimentos que variaram de 35 a 60% (Esquema 5).<sup>79</sup> Posteriormente, em parceria com o grupo da Prof<sup>ta</sup>. Leticia Lotufo (USP), avaliamos o perfil citotóxico dos derivados **39**, e constatamos que a presença de substituintes arila (**39a-c**) na unidade triazólica é relevante tanto para a atividade citotóxica quanto para a seletividade contra células cancerosas.<sup>57</sup>

Aualmente, o LabSOA vem explorando o potencial sintético da lausona (**40**),<sup>80</sup> que foi utilizada como material de partida para a síntese em duas etapas dos 1H-dibenzo[*b,h*]xantenos conjugados ao núcleo 1H-1,2,3-triazol.<sup>81</sup> Assim, os bis-adutos **41** foram obtidos a partir do intermediário *orto*-quinona metídeo formado entre a lausona (**40**) e uma série de 1H-1,2,3-triazol-4-carbaldeídos (**9**) que, após a adição nucleofílica de uma segunda unidade de lausona (**40**), produziram os derivados **41** com rendimentos de 39 a 82%. Em seguida, o tratamento com ácido sulfúrico concentrado levou à formação dos xantenos triazólicos **42** em bons rendimentos 51 a 98% (Esquema 5). Em colaboração com o grupo da Prof<sup>ta</sup>. Patricia Zancan (UFRJ), avaliamos o perfil antitumoral das séries **41** e **42** contra linhagens de células de câncer de mama (MCF-7) e sadias (MCF10A), e identificamos que o derivado **42a** (R = Ph) mostrou-se um bom candidato, promovendo a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) com boa viabilidade celular e superando a doxorubicina, que foi utilizada como referência.<sup>61</sup>

Em 2018, desenvolvemos a síntese das furanonaftoquinonas acopladas pela posição C-3 ao núcleo 1H-1,2,3-triazólico partindo da lausona (**40**) através de uma reação de ciclização oxidativa promovida por nitrato cérico de amônia (CAN) com **40** a 59% de conversão (Esquema 5). Em parceria com o grupo do Prof. Luiz Claudio da Silva (UFRJ), avaliamos a atividade antitumoral diante das células cancerosas de mama (MDA-MB231), colorretal (Caco-2), pulmão (Calu-3) e sadias (VERO). Entre todos os compostos testados, **45a** exibiu o melhor perfil tanto em termos de seletividade quanto a efeito citotóxico, principalmente contra as Caco-2 (IC<sub>50</sub> de 23,92 ± 0,58 μM).<sup>60</sup>

Em um caminho semelhante, recentemente produzimos uma série de trinta e cinco derivados da lausona (**40**) funcionalizada com *O*-metileno-1H-1,2,3-triazol do tipo **46** através de alquilação com brometo de propargila e posterior cicloadição 1,3-dipolar com arilazidas em rendimentos de 30 a 92% (Esquema 5). Esses compostos tiveram sua atividade antitumoral avaliada, em conjunto com o grupo do Prof. Bruno Robbs (UFF), contra três linhagens de célula escamosa oral carcinoma (OSCC) dos tipos

SCC4, SCC9 e SCC25, e observamos que o análogo do isolapachol ( $R = \text{CH}=\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$  e  $\text{Ar} = 3\text{-Cl-Ph}$ ) foi o mais eficaz contra células OSCC, apresentando alta citotoxicidade ( $\sim 35 \mu\text{M}$ ), seletividade ( $\text{SI} \sim 6$ ) e baixa toxicidade aguda em animais, e, portanto, pode ser considerado um protótipo promissor para terapia futura do câncer.<sup>62</sup>



**Esquema 5.** Obtenção de conjugados 1,2,3-triazóis-naftoquinonas.

Este Capítulo consistiu em uma breve descrição de algumas das contribuições do Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada (LabSOA) para a Química Orgânica Sintética Brasileira. Esperamos que este texto tenha fornecido uma visão geral sobre a química desenvolvida no nosso laboratório, e que apesar dos grandes desafios que a ciência brasileira tem enfrentado nos últimos anos, a nossa atuação na síntese de pequenas moléculas bioativas diante das mais diversas enfermidades continue florescendo.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a todos os alunos que fizeram ou fazem parte da equipe do LabSOA, a todos os colaboradores que nos privilegiaram com tantas parcerias e às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ, que financiam até hoje nossos projetos.

## REFERÊNCIAS

1. Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B.; *Molecules* **2020**, *25*, 1909.
2. Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G.; *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845.
3. Forezi, L. S. M.; Cardoso, M. F. C.; Gonzaga, D. T. G.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1428.
4. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
5. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. A. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.
6. Dheer, D.; Singh, V.; Shankar, R.; *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 30.
7. Aufort, M.; Herscovici, J.; Bouhours, P.; Moreau, N.; Girard, C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1195.
8. Pereira, D.; Fernandes, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 510.
9. Lima-Neto, R. G.; Cavalcante, N. N.; Srivastava, R. M.; Mendonça Junior, F. J.; Wanderley, A. G.; Neves, R. P.; dos Anjos, J. V.; *Molecules* **2012**, *17*, 5882.
10. Katgaonkar, A. H.; Shinde, P. V.; Katgaonkar, A. H.; Pasale, S. K.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3142.
11. Shalini, K.; Kumar, N.; Drabu, S.; Sharma, P. K.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 668.
12. da Silva, F. C.; de Souza, M. C. B. V.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Castro, H. C.; Souza, S. L. O.; Souza, T. M. L.; Rodrigues, D. Q.; Souza, A. M. T.; Passamani, F.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 373.
13. Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y.-C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697.
14. Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Faria, G. G. S.; Machado, V.; Abrantes, J. L.; Souza, M. C. B. V.; Cunha, A. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1860.
15. Jordão, A. K.; Afonso, P. P.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C.; Almeida, M. C.; Beltrame, C. O.; Paiva, D. P.; Wardell, S. M.; Wardell, J. L.; Tiekink, E. R.; Damaso, C. R.; Cunha, A. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3777.
16. Palhagen, S.; Canger, R.; Henriksen, O.; van Parys J. A.; Riviere, M. E.; Karolchuk, M. A.; *Epilepsy Res.* **2001**, *43*, 115.
17. Cunha, A. C.; Figueiredo, J. M.; Tributino, J. L. M.; Miranda, A. L. P.; Castro, H. C.; Zingali, R. B.; Fraga, C. A. M.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2051.
18. Jordão, A. K.; Ferreira, V. F.; Lima, E. S.; Souza, M. C. B. V.; Carlos, E. C. L.; Castro, H. C.; Geraldo, R. B.; Rodrigues, C. R.; Almeida, M. C. B.; Cunha, A. C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3713.
19. Biagi, G.; Dell'Omodarme, G.; Ferretti, M.; Giorgi, I.; Livi, O.; Scartoni, V.; *Farmaco* **1990**, *45*, 1181.
20. Pelcman, B.; Sanin, A.; Nilsson, P.; Kromann, H.; *U.S. Patent 2009/0186918 A1*, **2009**.
21. Assis, S. P. O.; Silva, M. T.; Oliveira, R. N.; Lima, V. L. M.; *Scientific World Journal* **2012**, ID 9.
22. Shafi, S.; Alam, M. M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R.; Alam, M. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 324.
23. Biagi, G.; Dell'Omodarme, G.; Ferretti, M.; Giorgi, I.; Livi, O.; Scartoni, V.; *Farmaco* **1992**, *47*, 335.
24. Biagi, G.; Ferretti, M.; Giorgi, I.; Livi, O.; Scartoni, V.; Lucacchini, A.; *Farmaco* **1993**, *48*, 1159.
25. Buckle, D. R.; Rockell, C. J.; Smith, H.; Spicer, B. A.; *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 223.
26. Buckle, D. R.; Rockell, C. J.; Smith, H.; Spicer, B. A.; *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2262.
27. Boechat, N.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Ferreira, M. L. G.; da Silva, F. C.; Bastos, M. M.; Costa, M. S.; Lourenço, M. C. S.; Pinto, A. C.; Krettli, A. U.; Aguiar, A. C.; Teixeira, B. M.; da Silva, N. V.; Martins, P. R. C.; Bezerra, F. A. F. M.; Camilo, A. L. S.; da Silva, G. P.; Costa, C. C. P.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5988.
28. Jordão, A. K.; Sathler, P. C.; Ferreira, V. F.; Campos, V. R.; de Souza, M. C. B. V.; Castro, H. C.; Lannes, A.; Lourenço, A.; Rodrigues, C. R.; Bello, M. L.; Lourenço, M. C. S.; Carvalho, G. S. L.; Almeida, M. C. B.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5605.
29. Ferreira, M. L.; de Souza, M. V. N.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Vasconcelos, T. R. A.; Ferreira, V. F.; Lourenço, M. C. S.; *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 265.
30. Wang, X.-L.; Wan, K.; Zhou, C.-H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4631.
31. Reddy, L. V. R.; Reddy, P. V.; Mishra, N. N.; Shukla, P. K.; Yadav, G.; Srivastava, R.; Shaw, A. K.; *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 1515.
32. Santos, F. C.; Castro, H. C.; Lourenço, M. C.; Abreu, P. A.; Batalha, P. N.; Cunha, A. C.; Carvalho, G. S.; Rodrigues, C. R.; Medeiros, C. A.; Souza, S. D.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C.; *Curr. Microbiol.* **2012**, *65*, 455.
33. Kelley, J. L.; Koble, C. S.; Davis, R. G.; McLean, E. W.; Soroko, F. E.; Cooper, B. R.; *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4131.
34. Junior, E. N. S.; de Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Freire, M. C. R. F.; Souza, M. C. B. V.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.;

- Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, M. O. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635.
35. Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 254.
  36. Ferreira, S. B.; Costa, M. S.; Boechat, N.; Bezerra, R. J. S.; Genestra, M. S.; Canto-Cavalheiro, M. M.; Kover, W. B.; Ferreira, V. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1388.
  37. Tahghighi, A.; Razmi, S.; Mahdavi, M.; Foroumadi, P.; Ardestani, S. K.; Emami, S.; Kobarfard, F.; Dastmalchi, S.; Shafiee, A.; Foroumadi, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 124.
  38. Poulsen, S. A.; Wilkinson, B. L.; Innocenti, A.; Vullo, D.; Supuran, C. T.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4624.
  39. Leaver, D. J.; Dawson, R. M.; White, J. M.; Polyzos, A.; Hughes, A. B.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8465.
  40. Im, C.; Maiti, S. N.; Micetich, R. G.; Daneshtalab, M.; Atchison, K.; Phillips, O. A.; Kunugita, C.; *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 1030.
  41. Siles, R.; Kawasaki, Y.; Ross, P.; Freire, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5305.
  42. Monceaux, C. J.; Hirata-Fukae, C.; Lam, P. C.; Totrov, M. M.; Matsuo, Y.; Carlier, P. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3992.
  43. Wuest, F.; Tang, X.; Kniess, T.; Pietzsch, J.; Suresh, M.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1146.
  44. Yoon, J.; Cho, L.; Lee, S. K.; Ryu, J. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1953.
  45. Jiang, Y.; Hansen, T. V.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1626.
  46. Bahadoor, A.; Castro, A. C.; Chan, L. K.; Keaney, G. F.; Nevalainen, M.; Nevalainen, V.; Peluso, S.; Tibbitts, T. T.; *U.S. Patent 2011/0274654 A1*, **2011**.
  47. Menegatti, R.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; Perreira, E. F. R.; El-Nabawi, A.; Eldefrawi, A. T.; Albuquerque, E. X.; Neves, G.; Rates, S. M. K.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4807.
  48. Hou, D. R.; Alam, S.; Kuan, T. C.; Ramanathan, M.; Lin, T. P.; Hung, M. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1022.
  49. Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, L. B. G.; Costa, T. E. M. M.; von Ranke, N. L.; Pacheco, P. A. F.; Simões, A. P. S.; Arruda, J. C.; Dantas, L. P.; de Freitas, H. R.; Reis, R. A. M.; Penido, C.; Bello, M. L.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; Faria, R. X.; da Silva, F. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *139*, 698.
  50. Oliveira, V. G.; Faiões, V. S.; Gonçalves, G. B. R.; Lima, M. F. O.; Boechat, F. C. S.; Cunha, A. C.; de Andrade-Neto, V. V.; da Silva, F. C.; Torres-Santos, E. C.; de Souza, M. C. B. V.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1454.
  51. Costa, C. P.; Boechat, N.; Bastos, M. M.; da Silva, F. C.; Marttorelli, A.; Souza, T. M. L.; Baptista, M. S.; Hoelz, L. V. B.; Caffarena, E. R.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1494.
  52. Gonzaga, D. T. G.; Souza, T. M. L.; Andrade, V. M. M.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *Med. Chem.* **2018**, *14*, 242.
  53. Lopes, S. M. M.; Novais, J. S.; Costa, D. C. S.; Castro, H. C.; Figueiredo, A. M. S.; Ferreira, V. F.; e Melo, T. M. V. D. P.; da Silva, F. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1010.
  54. Dantas, R. F.; Senger, M. R.; Cardoso, M. F. C.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; da Silva, F. C.; Silva Jr, F. P.; *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 659.
  55. Faria, R. X.; Gonzaga, D. T. G.; Pacheco, P. A. F.; Souza, A. L. A.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *J. Bioenerg. Biomembr.* **2018**, *50*, 81.
  56. Silva, B. N. M.; Junior, P. A. S.; Romanha, A. J.; Murta, S. M. F.; Lima, C. H. S.; Albuquerque, M. G.; D'Elia, E.; Rodrigues, J. G. A.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Pinto, A. C.; da Silva, B. V.; *Med. Chem.* **2019**, *15*, 240.
  57. Chipoline, I. C.; Alves, E.; Branco, P.; Costa-Lotuffo, L. V.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *Anais Acad. Brasileira Ciênc.* **2018**, *90*, 1027.
  58. Branco, J. R.; Oliveira, V. G.; Esteves, A. M.; Chipoline, I. C.; Lima, M. F. O.; Boechat, F. C. S.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Sola-Penna, M.; de Souza, M. C. B. V.; Zancan, P.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1465.
  59. Filho, R. I.; Gonzaga, D. T. G.; Demaria, T. M.; Leandro, J. G. B.; Costa, D. C. S.; Ferreira, V. F.; Sola-Penna, M.; da Silva, F. C.; Zancan, P.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1483.
  60. Costa, D. C. S.; de Almeida, G. S.; Rabelo, V. W.-H.; Cabral, L. M.; Sathler, P. C.; Abreu, P. A.; Ferreira, V. F.; da Silva, L. C. R. P.; da Silva, F. C.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *156*, 524.
  61. Bortolot, C. S.; Forezi, L. S. M.; Marra, R. K. F.; Reis, M. I. P.; e Sá, B. V. F.; Filho, R. I.; Ghasemishahrestani, Z.; Sola-Penna, M.; Zancan, P.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *Med. Chem.* **2019**, *15*, 119.
  62. Chipoline, I. C.; da Fonseca, A. C. C.; da Costa, G. R. M.; de Souza, M. P.; Rabelo, V. W.-H.; de Queiroz, L. N.; de Souza, T. L. F.; de Almeida, E. C. P.; Abreu, P. A.; Pontes, B.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Robbs, B. K.; *Bioorg. Chem.* **2020**, *101*, 103984.
  63. Montes, G. C.; da Silva, B. N. M.; Rezende, B.; Sudo, R. T.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Pinto, A. C.; da Silva, B. V.; Zapata-Sudo, G.; *Molecules* **2017**, *22*, 800.
  64. Wu, P.; Fokin, V. V.; *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 7.
  65. Chen, S.; Lou, R.; Wu, Y.; Zhou, J.; Hanselmann, R.; *U.S. Patent 2010/0234615 A1*, **2010**.

66. Sharma, P.; Kumar, A.; Upadhyay, S.; Singh, J.; Sahu, V.; *Med. Chem. Res.* **2010**, *19*, 589.
67. Whiting, M.; Muldoon, J.; Lin, Y.-C.; Silverman, S. M.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; Elder, J. H.; Fokin, V. V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1435.
68. Kolb, H. C.; Sharpless, K. B.; *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128.
69. Zhou, C.-H.; Wang, Y.; *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 239.
70. Wei, J.; Wang, Y.; Wang, X. L.; *J. Chin. Pharm. Sci.* **2011**, *46*, 481.
71. da Silva, I. F.; Martins, P. R. C.; da Silva, E. G.; Ferreira, S. B.; Ferreira, V. F.; da Costa, K. R. C.; de Vasconcellos, M. C.; Lima, E. S.; da Silva, F. C.; *Med. Chem.* **2013**, *9*, 1085.
72. Gonzaga, D. T. G.; Senger, M. R.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Silvan-Jr., F. P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 461.
73. dos Santos, B. M.; Gonzaga, D. T. G.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Garcia, C. R. S.; *Biomolecules* **2020**, *10*, 1197.
74. Teixeira, L. A.; Resende, C. A.; Ormonde, L. R.; Rosenbaum, R.; Figueiredo, A. M.; de Lencastre, H.; Tomasz, A. *J. Clin. Microbiol.* **1995**, *33*, 2400.
75. André, L. S. P.; Pereira, R. F. A.; Pinheiro, F. R.; Pascoal, A. C. R. F.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Gonzaga, D. T. G.; Costa, D. C. S.; Ribeiro, T.; Sachs, D.; Aguiar-Alves, F.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2020**, *20*, 2186.
76. Silva, B. N. M.; Silva, B. V.; da Silva, F. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 179.
77. Silva, B. N. M.; Pinto, A. C.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Silva, B. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 2378.
78. Cardoso, M. F. C.; Rodrigues, P. C.; Oliveira, M. E. I. M.; Gama, I. L.; da Silva, I. M. C. B.; Santos, I. O.; da Rocha, D. R.; Pinho, R. T.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; da Silva, F. C.; Silva-Jr, F. P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 708.
79. Chipoline, I. C.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 565.
80. Jordão, A. K.; Vargas, M. D.; Pinto, A. C.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67909.
81. Carneiro, P. F.; Pinto, M. C. F. R.; Marra, R. K. F.; Campos, V. R.; Resende, J. A. L. C.; Delarmelina, M. D.; Carneiro, J. W. M.; Lima, E. S.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5525.



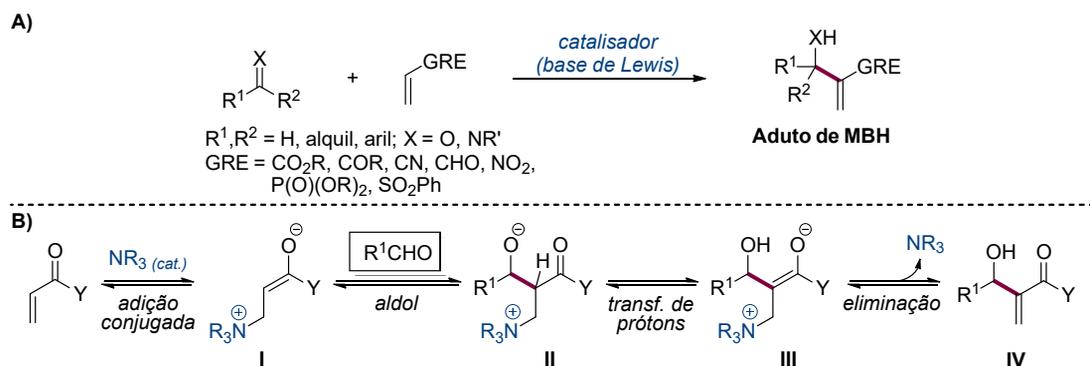
## A POTENCIALIDADE DA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN NO DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS SINTÉTICAS E APLICAÇÕES

Fábio S. Fernandes<sup>a</sup>, Hugo Santos<sup>a</sup>, Lucas A. Zeoly<sup>a</sup>,  
Manoel T. Rodrigues Jr.<sup>a</sup>, Thiago S. Silva<sup>a</sup> e Fernando Coelho<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** Morita-Baylis-Hillman; ligação C–C; organocatálise; heterociclos

### INTRODUÇÃO

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é um método organocatalítico para a formação de novas ligações  $\sigma$  C–C entre compostos carbonílicos (ou iminas) e alcenos deficientes de elétrons, permitindo rápido acesso a adutos de grande potencial sintético (Esquema 1A).<sup>1,2</sup> Tipicamente catalisada por bases de Lewis como aminas ou fosfinas terciárias, essa reação apresenta como uma das vantagens mais significativas a sua economia de átomos, que é comparável à de reações de cicloadição. Ademais, trata-se de uma transformação operacionalmente simples e que normalmente não exige condições especiais, tais como: solventes secos, atmosfera inerte ou catálise por metais. Todos os reagentes utilizados em excesso podem ser recuperados e reciclados, característica que permite classificá-la como uma transformação química sustentável. De forma simplificada, a proposta mecanística mais geral para a reação envolve uma adição conjugada inicial do catalisador ao alceno ativado, formando o *zwitterion* I (Esquema 1B). Este intermediário se adiciona ao composto carbonílico em uma etapa aldólica, gerando o alcóxido II. Em seguida, uma transferência de prótons – que pode envolver múltiplas etapas – forma o enolato III. A eliminação do catalisador leva à formação do aduto de MBH (IV).



**Esquema 1.** Representação geral de uma reação de Morita-Baylis-Hillman (A) e de seu mecanismo simplificado (B).

Os adutos de MBH são moléculas polifuncionalizadas – em geral, compostos  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metileno carbonilados – contendo um centro estereogênico, o que permite que sejam exploradas como blocos de construção versáteis para a síntese de produtos naturais, heterociclos e substâncias biologicamente ativas de interesse comercial.<sup>3</sup> Ademais, adutos de MBH e seus derivados vêm sendo continuamente utilizados como plataformas para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas.<sup>3e,4</sup> Desde 1997, o nosso laboratório – Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos (LSPNF), estabelecido no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas – vem contribuindo para a melhor compreensão dos vários aspectos mecanísticos dessa desafiadora reação,<sup>5</sup> e no desenvolvimento de novas aplicações sintéticas dos adutos de MBH. Baseando-se no conhecimento acumulado

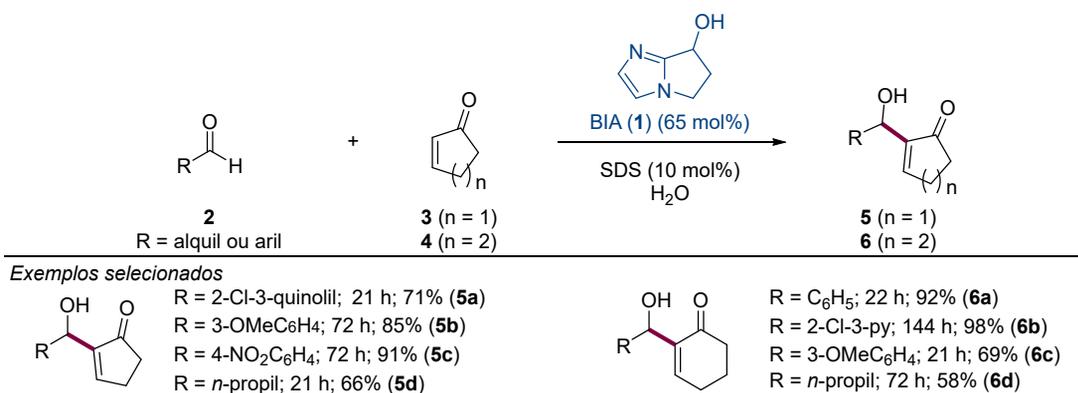
<sup>a</sup> Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

ao longo desses anos, vamos discutir neste capítulo os resultados mais recentes obtidos em nosso laboratório nas várias frentes que envolvem esta reação como o emprego de uma nova base de Lewis imidazólica bifuncional como catalisador; a descoberta de uma nova classe de componentes nucleofílicos; e o desenvolvimento de novas metodologias que exploram a versatilidade sintética desses adutos na síntese de novos arranjos estruturais heterocíclicos e produtos naturais.

## UMA NOVA BASE DE LEWIS BIFUNCIONAL COMO CATALISADOR PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

Enonas cíclicas são componentes nucleofílicos desejáveis para a reação de MBH, uma vez que diversos produtos naturais apresentam arranjos estruturais contendo cicloenonas como, por exemplo, as prostaglandinas.<sup>6</sup> Entretanto, enonas cíclicas são aceptores de Michael relativamente pobres devido à presença de um substituinte em posição  $\beta$  na dupla C=C, apresentando baixa reatividade para o protocolo usualmente empregado na reação de MBH, que requer bases de Lewis relativamente volumosas como catalisadores. Nesse sentido, há alguns anos, nosso grupo de pesquisa iniciou vários estudos para desenvolver um novo catalisador específico para a reação de MBH com enonas cíclicas. Identificamos o uso de um álcool imidazólico bicíclico (BIA – 7-hidroxi-6,7-diidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol) (**1**) como excelente organocatalisador bifuncional em meio aquoso, superando a maioria das limitações da reação de MBH empregando enonas cíclicas como parceiros nucleofílicos. Vale destacar que esse catalisador foi inicialmente descrito por Weintraub *et al.* há um século<sup>7</sup> e, mais recentemente, se mostrou capaz de catalisar o rearranjo de Steglich de azalactonas *O*-aciladas para seus isômeros *C*-acilados.<sup>8</sup>

Uma vantagem prática do uso do catalisador **1** é seu fácil preparo em escala multigramas, usando reagentes baratos e acessíveis – imidazol e acroleína – e condições sintéticas bastante simples, requerendo apenas refluxo em dioxano e ácido acético em quantidades catalíticas para fornecer o BIA em rendimentos na faixa de 90%. Em um primeiro momento, demonstrou-se que o BIA é um catalisador eficiente para a reação de MBH em meio aquoso entre cicloenonas e aldeídos (Esquema 2).<sup>9,10</sup> Enonas cíclicas alifáticas, como 2-ciclopenten-1-ona (**3**) e 2-cicloexen-1-ona (**4**), e aldeídos alifáticos e aromáticos foram usados com sucesso, e a reação funcionou adequadamente quando se utilizou água como solvente na presença de um aditivo de transferência de fase (SDS), sem qualquer necessidade de controle de pH. Os adutos de MBH **5** e **6** foram obtidos em moderados a excelentes rendimentos (58-98%), mesmo quando eletrófilos desativados foram utilizados (p. ex., 3-metoxibenzaldeído ou benzaldeído).



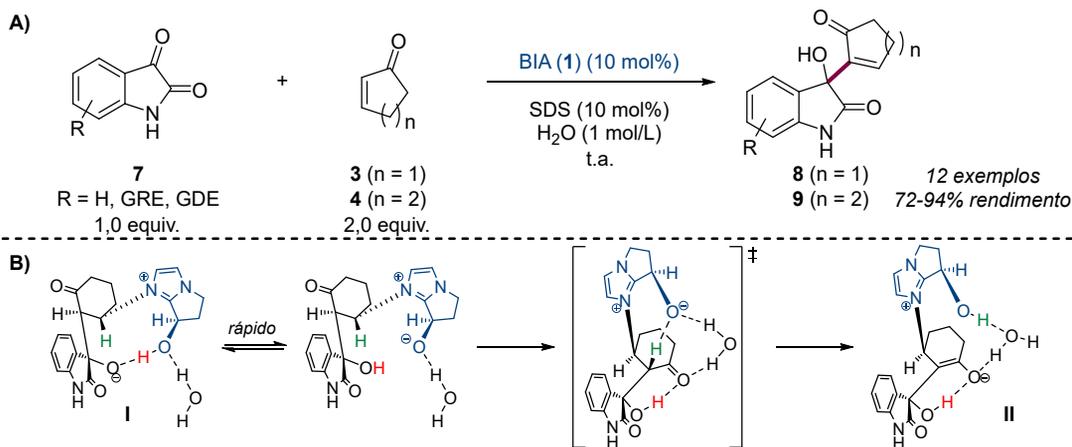
**Esquema 2.** Reação aquosa de MBH entre enonas cíclicas e aldeídos na presença do catalisador bicíclico **1**.

Posteriormente, expandiu-se o uso do BIA para reações empregando as isatinas desprotegidas **7** e enonas cíclicas (Esquema 3A).<sup>9,11</sup> O BIA se mostrou eficiente catalisando tais reações, levando a uma variedade de derivados 3-hidroxi-2-oxindóis **8** e **9** em rendimentos bons a excelentes (72-94%), de uma forma extremamente simples e eficiente. De maneira geral, as reações envolvendo a 2-ciclopenten-1-ona foram mais rápidas do que as com 2-cicloexen-1-ona. A natureza eletrônica (doadora ou

retiradora de elétrons) no núcleo aromático nos derivados de isatina não teve um efeito significativo sobre a velocidade da reação.

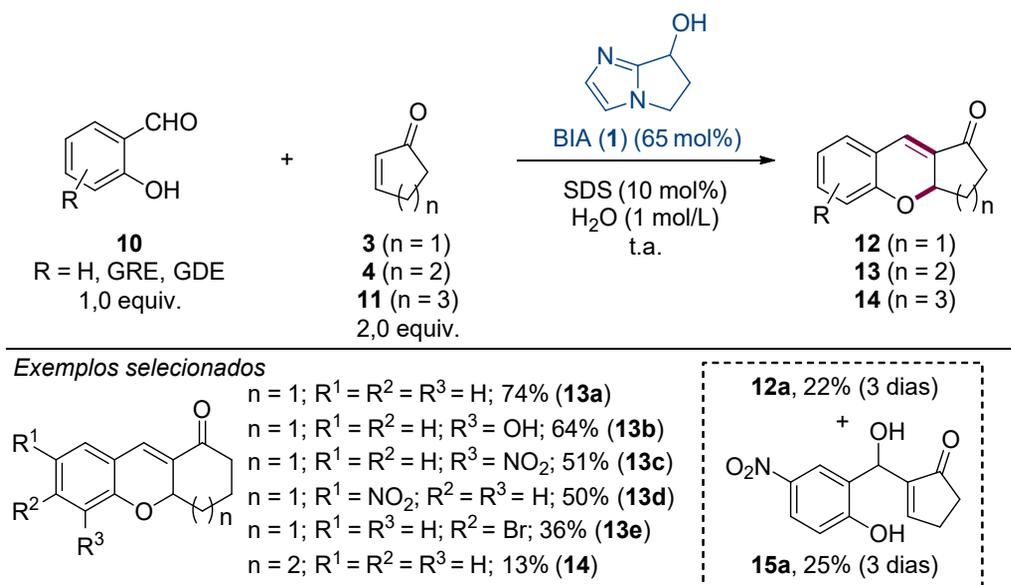
Foi notável a diferença de velocidade da reação de MBH entre as isatinas e as cicloenonas, dependendo da base de Lewis utilizada como catalisador. Quando se utilizou imidazol ao invés do BIA como catalisador, maiores cargas catalíticas tiveram de ser empregadas, sendo que os tempos reacionais aumentaram e os rendimentos foram tipicamente mais baixos. Especulou-se que a superior eficiência catalítica do BIA é devido ao grupo hidroxila do catalisador bicíclico, mas o papel desse grupo funcional não é evidente numa transformação em meio aquoso.

Com o objetivo de entender o papel do grupo hidroxila do BIA nessas reações, nosso grupo de pesquisa conduziu uma série de estudos.<sup>12</sup> Cálculos computacionais permitiram traçar o perfil energético completo da reação para cada catalisador, sendo que a principal diferença entre o BIA e o imidazol ocorre na etapa de transferência de prótons. Na reação catalisada por BIA, a transferência de prótons não é determinante para a velocidade e ocorre de forma intramolecular e em uma sequência ácido-base facilitada pelo grupo -OH de **1**: primeiramente, a hidroxila do BIA transfere um próton ao alcóxido da porção oxindol no intermediário **I**, com barreira energética insignificante (Esquema 3B). Em seguida, o alcóxido resultante desprotona intramolecularmente a posição  $\alpha$ -carbonílica, gerando o *zwitterion* **II**. A água atua somente na estabilização de intermediários e estados de transição *via* ligações de hidrogênio. Já na reação catalisada por imidazol, ambas as etapas aldólica e de transferência de prótons são determinantes para a velocidade da reação, e uma base externa (íon hidróxido ou outra molécula de imidazol) é necessária para a transferência de prótons. O modelo teórico foi validado por estudos cinéticos utilizando RMN, sendo que as velocidades de reação experimentais correlacionaram bem com as barreiras de ativação calculadas. Monitoramento *in situ* utilizando experimentos de espectrometria de massas (ESI-MS/MS) permitiu detectar todos os intermediários relevantes. Este trabalho permitiu demonstrar que doadores e/ou aceptores de ligação de hidrogênio presentes em posições específicas em um catalisador podem competir favoravelmente com a interação do substrato com água, mesmo em uma reação aquosa.



**Esquema 3. A)** Reação aquosa de MBH entre enonas cíclicas e isatinas; **(B)** na presença do catalisador bicíclico **1**. **B)** Proposta da etapa-chave de transferência de próton na reação de MBH entre isatina e 2-cicloexen-1-ona catalisada por **1**.

Dando continuidade às investigações do potencial do BIA em reações de MBH em meio aquoso, recentemente desenvolvemos um novo sistema catalítico para se obterem derivados fundidos de cromen-1-onas (**12**) e tetraidro-1H-xanten-1-onas (**13**) a partir de salicilaldeídos (**10**) e 2-cicloenonas correspondentes (Esquema 4).<sup>13</sup> Os produtos desejados (**12-14**) foram obtidos em rendimentos que variaram de 10 a 74%, e também foi possível isolar adutos de MBH inéditos como **15a**, corroborando uma proposta mecanística que se inicia com a formação do aduto, seguida de uma ciclização do tipo *oxa*-Michael com a eliminação concomitante do grupamento hidroxila. Curiosamente, essa nossa proposta está em contraste com o que foi publicado anteriormente na literatura.<sup>14</sup>



**Esquema 4.** Escopo da reação de MBH aquosa de derivados de salicilaldeído com enonas cíclicas sob catálise de BIA.

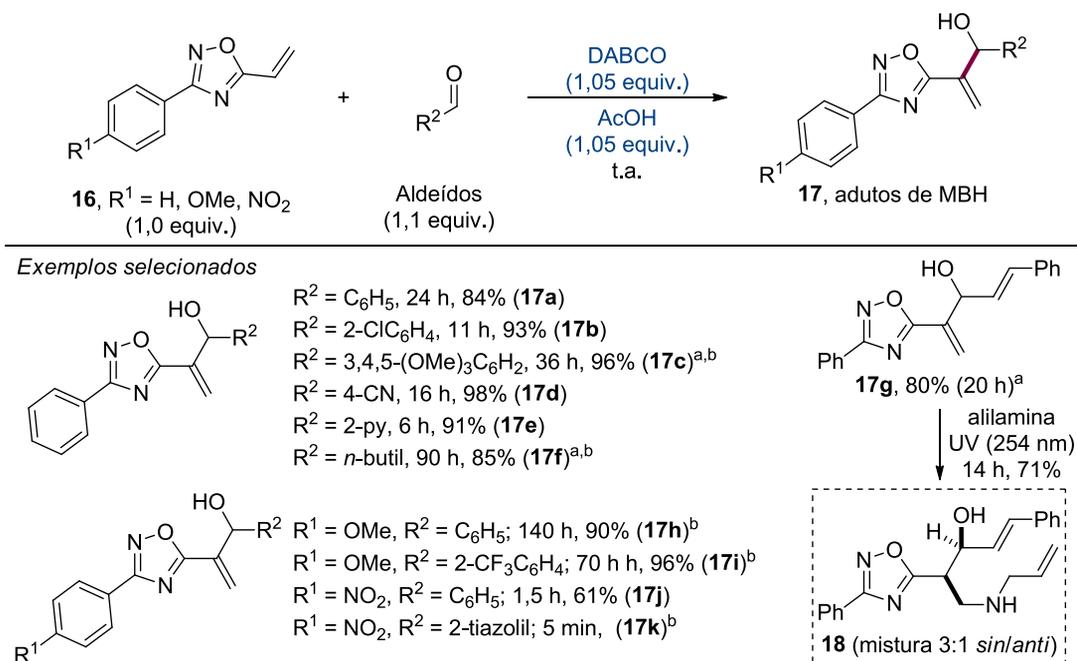
No momento, estamos desenvolvendo estudos para avaliar o comportamento do catalisador BIA em versões enantiosseletivas da reação de MBH entre isatinas e cicloenonas. Os resultados preliminares obtidos são muito promissores e em breve serão publicados.

## A DESCOBERTA DE UMA NOVA CLASSE DE NUCLEÓFILOS PARA A REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

O desenvolvimento e a aplicação de novos parceiros nucleofílicos adequados para a reação de MBH tornou-se recentemente um dos focos do nosso grupo com a descoberta de que 3-aryl-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis **16** são componentes adequados. Os oxadiazóis correspondem a uma classe de estruturas biologicamente ativas, usadas por químicos como bloco construtores para a síntese de novas substâncias,<sup>15</sup> e especificamente os 1,2,4-oxadiazóis são utilizados em química medicinal como bioisómeros de ésteres e amidas, e como *linkers* planos e aromáticos,<sup>16</sup> o que também nos levou a investigar as atividades biológicas desses novos adutos de MBH.

O relato feito por Burns, em 2010, de que o substato 3-fenil-5-vinil-1,2,4-oxadiazol (**16a**) poderia ser usado como um aceptor de Michael em reações de adição de vários nucleófilos como álcoois, aminas e tióis,<sup>17</sup> naturalmente nos levou a investigar se na presença de algumas bases de Lewis e aldeídos o núcleo vinil-oxadiazol levaria à formação de adutos de MBH. Vale destacar que, à época, não havia relatos do uso de vinil heterocíclicos como componentes nucleofílicos em reações de MBH,<sup>2a</sup> assim, em um trabalho pioneiro,<sup>18</sup> constatou-se que 3-aryl-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis são um novo e eficiente componente nucleofílico para reação de MBH.

As reações entre os vinil-1,2,4-oxadiazóis **16** e diversos aldeídos (aromáticos, heteroaromáticos e alifáticos), promovidas por DABCO e ácido acético na ausência de solvente, mostraram-se altamente eficientes no fornecimento de uma nova classe de adutos de MBH heterocíclicos **17** em rendimentos de até 99% e tempos reacionais relativamente curtos (Esquema 5). Notou-se que aldeídos contendo grupos doadores de elétrons no anel aromático necessitam de um excesso de **16** para rendimentos satisfatórios. Estudos mecanísticos desta transformação através de monitoramento da reação por espectrometria de massas de alta resolução demonstraram que, de fato, vinil-1,2,4-oxadiazóis comportam-se como mímicos de acrilatos. Uma aplicação sintética desses novos adutos de MBH contendo uma porção heterocíclica de alto interesse farmacêutico e industrial foi demonstrada pela reação de adição fotoinduzida de alilamina ao aduto de MBH **17g**, fornecendo a mistura de aminoálcoois **18** com diastereosseletividade *sin* moderada.

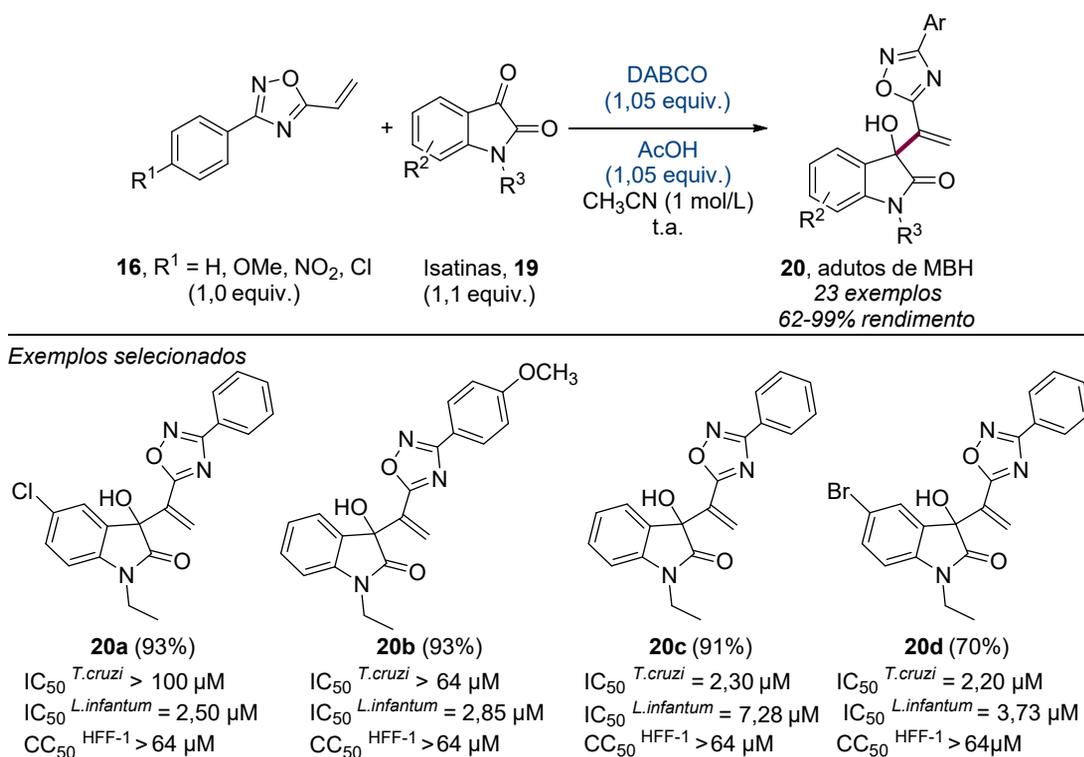


**Esquema 5.** Síntese de adutos de MBH utilizando 3-aryl-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis como componentes nucleofílicos.

<sup>a</sup>Reações feitas com 3,0 equiv. de **16**. <sup>b</sup>Reações feitas sob ultrassom.

Baseando-se no resultado inicialmente obtido, decidiu-se explorar a reatividade dos derivados do 5-vinil-1,2,4-oxadiazol diante de outros componentes eletrofílicos, como *N*-sulfoniliminas, em reações de *aza*-MBH.<sup>19</sup> Dessa forma, uma nova classe de adutos de *aza*-MBH foi obtida em rendimentos de 31 a 93% e com tempos reacionais variando de 30 minutos a 24 horas. A reação apresentou como características a alta economia atômica e fácil purificação, tolerando *N*-sulfoniliminas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como um 5-vinil-1,2,4-oxadiazol substituídos com um grupo alquil na posição 3.

No ano seguinte, com o objetivo de se investigar a atividade biológica destes novos adutos de MBH contendo o núcleo 1,2,4-oxadiazol, foi feita uma avaliação citotóxica e antiparasitária dos adutos de MBH derivados de aldeídos (Esquema 5) juntamente com adutos de MBH derivados das isatinas **19** (Esquema 6) diante das formas amastigotas *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania infantum*.<sup>20</sup> Além disso, os compostos tiveram a sua toxicidade avaliada em ensaios com fibroblastos HFF-1 e hepatócitos HepG2. Os compostos **17h**, **17i**, **20a** e **20b** foram seletivos diante da *L. infantum* (valores de IC<sub>50</sub> 3,89; 2,38; 2,50 e 2,85 μM; respectivamente), enquanto os compostos **17j**, **17k**, **20c** e **20d** foram mais potentes diante do *T. cruzi* (valores de IC<sub>50</sub> de 6,20; 2,20; 2,30 e 2,20 μM; respectivamente); estas atividades inclusive são comparáveis ao medicamento já estabelecido Benzimidazole (5,60 μM) (Esquema 6).<sup>20</sup> Esse trabalho aponta para uma nova classe estrutural de hidrídros 3-oxindol e 1,2,4-oxadiazol a ser desenvolvida com o objetivo de se descobrirem novas drogas eficientes e potentes no combate à doença de Chagas e leishmaniose.



**Esquema 6.** Síntese de adutos de MBH utilizando 3-*aryl*-5-vinil-1,2,4-oxadiazóis e avaliação da atividade antiparasitária diante da *L. infantum* e *T. cruzi*.

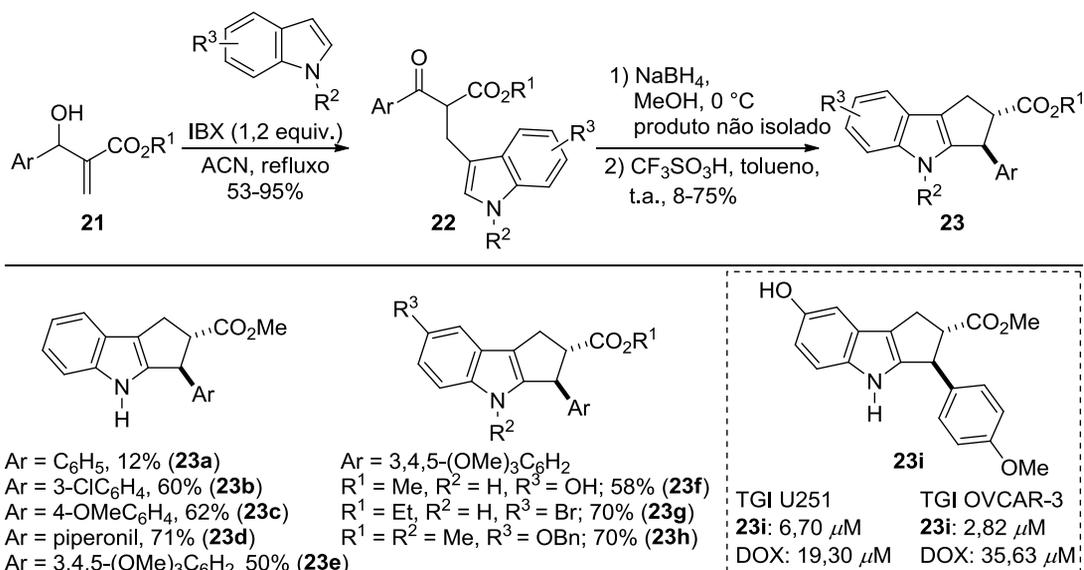
## APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE ADUTOS DE MBH – SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE HETEROCICLOS A PARTIR DE ADUTOS DE MBH OXIDADOS

Entre as várias metodologias de oxidação do álcool alílico em adutos de MBH, destacam-se as que empregam o ácido 2-iodobenzóico (IBX) como agente oxidante. Essas reações são caracterizadas por suas condições brandas, o que possibilitou o desenvolvimento de metodologias *one-pot* baseadas na funcionalização do aduto de MBH oxidado, um aceptor de Michael duplamente ativado e altamente reativo, *via* adição de nucleófilos presente no meio reacional.

Em 2007, Yadav descreveu a adição conjugada de indóis a adutos de MBH oxidados pelo IBX gerando β-cetoésteres.<sup>21</sup> Em 2015, vislumbrou-se a possibilidade de usar esses β-cetoésteres **22** como intermediários na síntese de ciclopenta[*b*]indóis **23** (Esquema 7).<sup>22</sup> A síntese de **23** iniciou-se pela redução quimiosseletiva da carbonila de **22** com boro-hidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>), fornecendo β-hidroxi-ésteres que puderam ser usados na próxima etapa sem a necessidade de purificação. Os álcoois obtidos na primeira etapa foram então submetidos a uma reação de Friedel-Crafts intramolecular catalisada pelo ácido trifílico (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H) levando ao núcleo ciclopenta[*b*]indólico com excelente diastereosseletividade (apenas produtos com a configuração *trans* foram obtidos) e com rendimentos que variaram de 8 a 75%. Substratos contendo grupos doadores de elétrons no anel aromático forneceram **23** com melhores rendimentos, corroborando a proposta mecanística de formação de um carbocátion benzílico secundário seguido de um ataque intramolecular do indol. A atividade biológica desses compostos e seus derivados foi avaliada diante de um painel de células humanas tumorais, e o indol **23i** identificado como o mais promissor dessa série, apresentando uma atividade de inibição total de crescimento (TGI – *total growth inhibition*) de células tumorais mais potente que a droga controle doxorrubicina (DOX) na maioria dos casos.

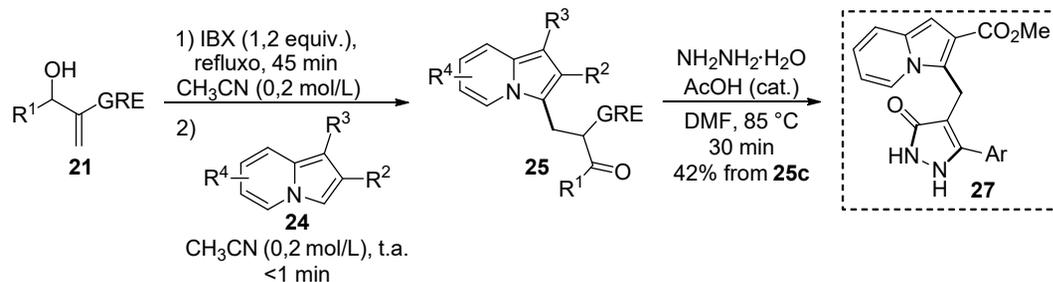
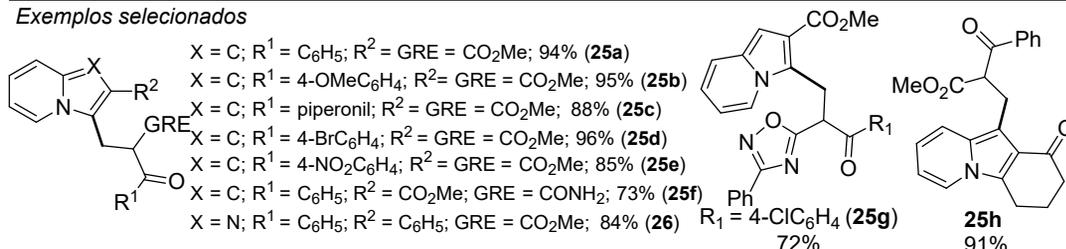
Mais recentemente, a reatividade dos adutos de MBH oxidados foi revisitada diante das indolizinas **24** (Esquema 8),<sup>23</sup> uma classe de heterociclos nitrogenados que, a despeito de sua relevância

nas áreas de química medicinal e de materiais, ainda é pouco explorada em reações de funcionalização em condições livre de metais. Diferentemente da condição descrita por Yadav, observou-se uma melhora significativa do rendimento da reação quando conduzida de forma sequencial, adicionando a indolizina após a oxidação completa dos adutos de MBH e conduzindo essa etapa à temperatura ambiente. A etapa de adição conjugada se mostrou impressionantemente rápida, levando menos de um minuto para se completar (importante notar que essa etapa ocorre na ausência de um catalisador), e apresentou excelente regioselectividade, favorecendo a funcionalização em C3 frente a C2. A reação se mostrou eficiente independentemente da natureza eletrônica do grupamento arila presente nos adutos de MBH, e adutos que ainda não tinham tido sua reatividade explorada nessas reações, como os derivados da acrilamida e de 5-vinil-1,2,4-oxadiazol, mostraram-se substratos viáveis para esse tipo de transformação (Esquema 8, **25f** e **25g**). Indolizinas com diversos padrões de substituição puderam ser funcionalizadas, inclusive o substrato **25h**, que possuía apenas o carbono menos reativo C2 livre. Adicionalmente, a imidazopiridina **26**, um substrato notoriamente pouco reativo em reações de adição conjugada, foi alquilada com sucesso nas condições otimizadas, abrindo uma nova possibilidade de funcionalização desse núcleo frequentemente encontrado em fármacos. A aplicabilidade sintética dos  $\beta$ -cetoésteres **25** foi demonstrada através da síntese do híbrido molecular indolizina-pirazolona **27**.

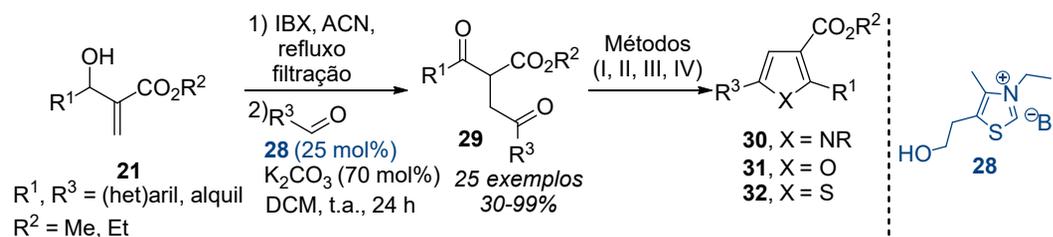
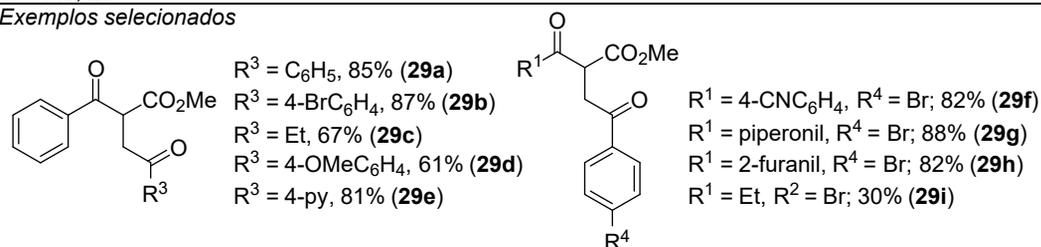


**Esquema 7.** Síntese diastereosseletiva de ciclopenta[b]indóis biativos a partir de transformações sintéticas de  $\beta$ -cetoésteres obtidos via adição conjugada de indóis a adutos de MBH oxidados "in situ". Linhagens celulares: U251 (glioma), OVCAR-3 (ovário).

A alta eletrofilicidade dos adutos de MBH oxidados, somada à praticidade de síntese desses intermediários, nos levou a explorar reações de adição conjugada envolvendo acil-ânions gerados a partir da reação entre aldeídos e carbenos *N*-heterocíclicos (reação de Stetter), de forma a se obterem compostos 1,4-dicarbonílicos **29** (Esquema 9).<sup>24</sup> A reação foi conduzida de forma sequencial: a primeira etapa consistiu na oxidação dos adutos de MBH usando IBX sob refluxo em acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN) sendo necessária apenas uma filtração seguida de evaporação do solvente para que o aduto oxidado pudesse ser usado posteriormente. A reação de Stetter envolvendo o aduto oxidado e aldeídos foi conduzida à temperatura ambiente na presença do pré-catalisador **28** e de carbonato de potássio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), levando à formação de **29** com rendimentos excelentes na maioria dos casos. Em relação ao escopo de adutos de MBH, a reação tolerou a presença de grupos retiradores e doadores de elétrons na porção aromática, bem como a presença de heterociclos; entretanto, uma queda no rendimento da reação foi observada quando o aduto de MBH derivado de um aldeído alquílico foi usado (Esquema 9, **29i**). Aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e alquílicos serviram como precursores viáveis dos acil-ânions nessa transformação. Por fim, os compostos 1,4-dicarbonílicos **29** foram utilizados como intermediários na síntese de vários heterociclos, como pirróis, furanos e tiofenos.

**Exemplos selecionados**

**Esquema 8.** Exemplos selecionados da adição conjugada de indolizinas a adutos de MBH oxidados e uma demonstração da aplicabilidade sintética dos produtos obtidos por meio dessa transformação.

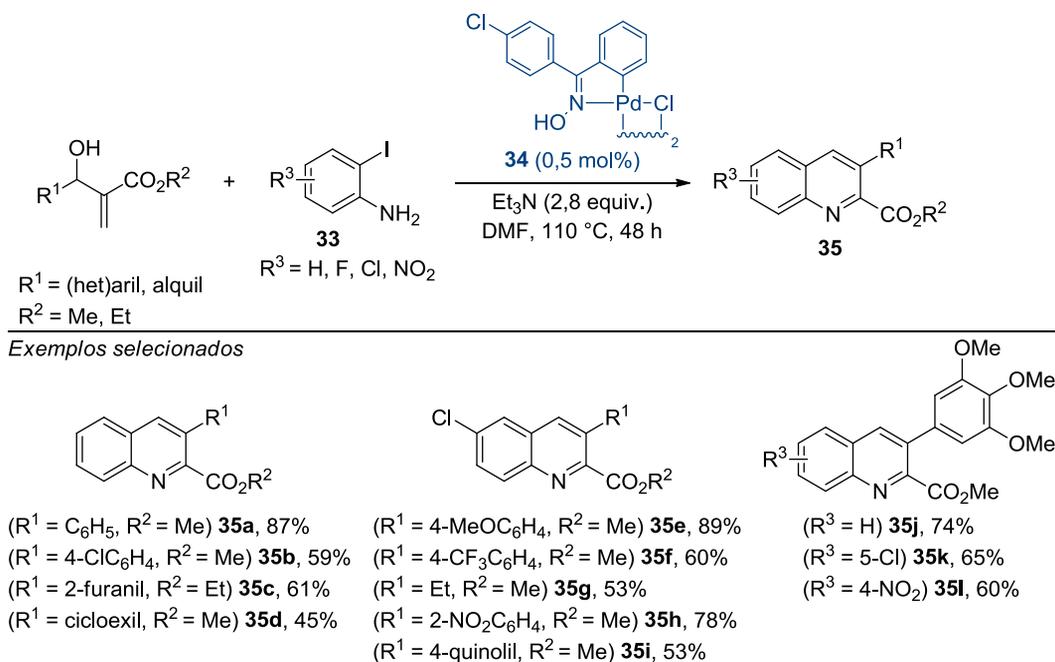
**Exemplos selecionados**

**Esquema 9.** Síntese de compostos 1,4-dicarbonílicos via reação de Stetter intermolecular envolvendo adutos de MBH oxidados. Condições para síntese dos heterociclos **30-32** a partir de **29**: I) NH<sub>2</sub>OAc (8,0 equiv.), EtOH, refluxo; II) amina (2 equiv.), AcOH, refluxo, 48 h; III) PTSA (19 mol%), peneira molecular 4 Å, tolueno, refluxo; IV) Reagente de Lawesson (1,2 equiv.), tolueno, refluxo.

## APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE ADUTOS DE MBH – FUNCIONALIZAÇÃO DE ADUTOS DE MBH VIA REAÇÕES CATALISADAS POR PALÁDIO

A presença de uma dupla ligação ativada nos adutos de MBH faz deles candidatos excelentes para serem utilizados como substratos em reações de acoplamento cruzado. Em 1997, surgem os primeiros relatos do uso de adutos de MBH em reações de Mizoroki-Heck catalisadas por paládio.<sup>25,26</sup> Os produtos convencionais de Heck foram obtidos quando adutos acetilados foram utilizados como substratos, entretanto, ao se utilizarem adutos com a hidroxila livre, a etapa de beta-eliminação do hidrogênio carbinólico leva à formação de um enol que equilibra a respectiva cetona, dando origem a β-cetoésteres substituídos. Em 2009, nosso grupo de pesquisa mostrou a possibilidade de aplicar catalisadores do tipo paladaciclo para obter seletivamente β-cetoésteres em altos rendimentos.<sup>27</sup>

Os  $\beta$ -cetoésteres obtidos da reação de Mizoroki-Heck de adutos de MBH podem ser aplicados na síntese de novos heterociclos, fato explorado por nosso grupo para realizar a síntese de espirocloexadienonas e de pirazonas densamente substituídas.<sup>28,29</sup> Em 2015,<sup>30</sup> utilizaram-se iodoanilinas substituídas (**33**) como substratos para a reação de Mizoroki-Heck, a fim de se obter novas quinolinas (**35**) em uma única etapa a partir dos adutos de MBH (Esquema 10). A reação foi feita utilizando o paladaciclo de Nájera (**34**) como catalisador e DMF como solvente a 110° C. Inicialmente, foi observada a formação concomitante de diidroquinolinas, que nos levaram a uma proposta mecanística que envolvia o oxigênio do ar – já que as reações foram conduzidas sem uso de atmosfera inerte – como oxidante para obter seletivamente as quinolinas oxidadas. Foram utilizados adutos de MBH alifáticos, aromáticos com grupos doadores e retiradores, heteroaromáticos e iodoanilinas sem substituintes, e iodoanilinas contendo grupos retiradores de elétrons (F, Cl e NO<sub>2</sub>). Um decréscimo nos rendimentos foi observado conforme a natureza retiradora de elétrons na iodoanilina aumentava (H > Cl > NO<sub>2</sub>), entretanto os rendimentos variaram de moderados a excelentes (45-89%).



**Esquema 10.** Síntese de quinolinas substituídas via reação de Mizoroki-Heck seguida de ciclização intramolecular de adutos de MBH com iodoanilinas.

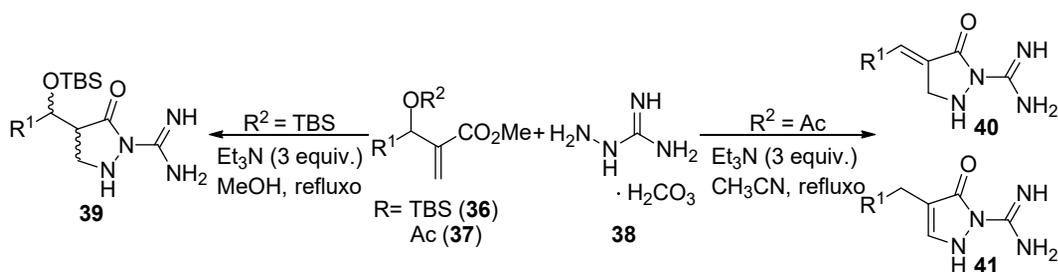
## APLICAÇÕES SINTÉTICAS DE ADUTOS DE MBH – ACETATOS E SILIL-ÉTERES DE MBH NA SÍNTESE DE NOVOS ESQUELETOS HETEROCÍCLICOS

A ativação da hidroxila dos adutos de MBH leva a uma nova gama de possibilidades reacionais com essa classe de compostos. A simples acetilação ou formação de carbonatos dos adutos, por exemplo, leva à possibilidade de reações de S<sub>N</sub>2' que, em conjunto com nucleófilos duplos, pode levar à formação de diversos núcleos heterocíclicos ou ser explorados em estratégias de reações de substituição assimétrica utilizando catalisadores quirais.<sup>4a</sup>

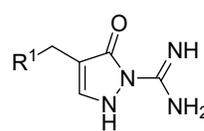
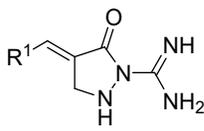
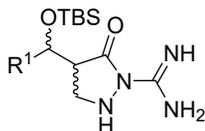
Em 2013,<sup>31</sup> nosso grupo de pesquisa explorou a reatividade de silil-éteres (**36**) e acetatos (**37**) de adutos de MBH para realizar a síntese de pirazonas **39** e **40** e pirazolidinonas **41** utilizando aminoguanidina (**38**) como nucleófilo (Esquema 11). A presença de unidades de pirazonona e pirazolidinona em muitas moléculas de interesse farmacêutico levou ao desenvolvimento de várias metodologias para sua síntese. A utilização dos adutos para esse fim acrescenta mais uma possibilidade para a obtenção desses núcleos que, aliada à diversidade estrutural proporcionada pela reação de MBH, permite a obtenção de bibliotecas de compostos para testes biológicos de forma rápida. Nesse trabalho os

adutos silylados **36** e acetilados **37** reagiram com carbonato de aminoguanidina em metanol e acetonitrila na presença de trietilamina como base para fornecer, respectivamente, pirazolonas **39** e **40** e/ou pirazolidinonas **41** em rendimentos que variaram entre 62 e 95%.

Em alguns casos, a reação dos adutos acetilados forneceu uma mistura separável de pirazolidinonas **41** e pirazolonas **40** devido à possibilidade de isomerização da dupla ligação exocíclica formada após reação de  $S_N2'$ . Quando grupos retiradores de elétrons estavam presentes na estrutura dos adutos de MBH, as pirazolonas foram obtidas de forma seletiva (Esquema 11, **41a-41d**). Aparentemente, a acidez do hidrogênio em C3 tem uma relação direta com a natureza dos substituintes, sendo o fator determinante para a interconversão entre os dois heterociclos.



#### Exemplos selecionados



( $R^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) **39a**, 83% (*sin:anti* 2:1) ( $R^1 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$ ) **40a**, 30%

( $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ) **39b**, 88% (*sin:anti* 4:1) ( $R^1 = 4\text{-tBuC}_6\text{H}_4$ ) **40b**, 45%

( $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) **39c**, 81% (*sin:anti* 5:1) ( $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) **40f**, 65%

( $R^1 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$ ) **39d**, 81% (*sin:anti* 7:1)

( $R^1 = 3,4\text{-OCH}_2\text{O-C}_6\text{H}_3$ ) **40g**, 76%

( $R^1 = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) **41a**, 53%

( $R^1 = 2\text{-FC}_6\text{H}_4$ ) **41b**, 56%

( $R^1 = 4\text{-MeSO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) **41c**, 59%

( $R^1 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) **41d**, 42%

**Esquema 11.** Síntese de pirazolonas e pirazolidinonas a partir da reação de adutos de MBH com carbonato de aminoguanidina na presença de trietilamina.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este breve relato de alguns resultados selecionados, obtidos nos últimos anos em nosso laboratório de pesquisa, permitiu demonstrar a versatilidade sintética dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, que foram eficientemente utilizados como bloco de construção para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, sobretudo para a formação de heterociclos com novos arranjos estruturais. A síntese de derivados de pumiliotoxinas, realizada por nosso grupo de pesquisa, é um exemplo recente da utilização dos adutos como bloco de construção versátil para a síntese de produtos naturais.<sup>32</sup> O nosso laboratório também deu contribuições significativas na compreensão do mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman em estudos monitorados por espectrometria de massas. A facilidade experimental para se obter esses adutos, associada ao arranjo particular dos grupos funcionais na estrutura do aduto de MBH, permitiu abrir uma inesgotável e rica linha de pesquisa, que continua sendo explorada em nosso laboratório. Esses adutos são uma fonte de inspiração e nos instiga continuamente a exercer a nossa criatividade para gerar novos conhecimentos na área de síntese orgânica.

## AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). FC agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por financiamento à pesquisa. FSF e HS agradecem à FAPESP, por bolsas de pós-doutorado e doutorado. LAZ agradece ao CNPq, por bolsa de doutorado. MTRJr e TSS agradecem à CAPES, por bolsas de pós-doutorado e doutorado. FC e HS também agradecem à CAPES/DGU, por financiamento à pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- (a) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815; (b) Morita, K. *Japan Patent 6803364*, **1968**. (CA 69:58828s); (c) Morita, K.; Kobayashi, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2732; (d) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; *German Patent 2155113*, **1972**. (CA 77:34174q).
- (a) Shi, M.; Wang, F.-J.; Zhao, M.-X.; Wei, Y.; *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Publishing: Cambridge, 2011; (b) Santos, M. S.; Coelho, F.; Lima-Junior, C. G.; Vasconcellos, M. L. A. A.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 830; (c) Bhowmik, S.; Batra, S.; *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3078; (d) Wei, Y.; Si, M.; *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659; (e) Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, D. G.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68; (f) Lui, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.
- Para alguns exemplos relevantes descrevendo o uso de adutos de Morita-Baylis-Hillman como blocos de construção para a síntese de produtos naturais biologicamente ativos, veja: (a) MacCaulley, J. A.; Nagasawa, K.; Lander, P. A.; Mischke, S. G.; Semones, M. A.; Kishi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647; (b) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S.; *Chem. Commun.* **2003**, 20130; (c) Reddy, L. J.; Fournier, J. F.; Reddy, B.V. S.; Corey, E. J.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2699; (d) Dunn, P. J.; Hughes M. L.; Searle, P. M.; Wood, A. S.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, *7*, 244; (e) Bhowmik, S.; Batra, S.; *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 3078; (f) Reddy, T. N.; Rao, V. J.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2859.
- (a) Rios, R.; *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 267; (b) Xie, P.; Huang, Y.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8578; (c) Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2017**, 2831.
- (a) Santos, M. S.; Correia, J. T. M.; Batista, A. P.; Rodrigues, M. T. Jr.; Braga, A. C. C.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. Em *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*; Vedejs, E.; Denmark, S. E., eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2016, cap. 7; (b) Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; de Oliveira, H. C. B.; da Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239; (c) Galaverna, R.; Camilo, N. S.; Godoi, M. N.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1089.
- Simeonov, S. P.; Nunes, J. P. M.; Guerra, K.; Kurteva, V. B.; Afonso, C. A. M.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5744.
- Weintraub, P. M.; Tiernan, P. L.; Huffman, J. C.; *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 561.
- Zhang, W.; Jia, J.; Xie, F.; Zhang, Z.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15939.
- Gomes, J. C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Estadual de Campinas, Brasil, 2014.
- Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Moyano, A.; Coelho, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6861.
- Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues, M. T., Jr.; Coelho, F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5838.
- Raich, L.; Santos, H.; Gomes, J. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Galaverna, R.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; Rovira, C.; Moyano, A.; *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1703.
- Rodrigues, M. T., Jr.; Santos, H.; Zeoly, L. A.; Simoni, D. A.; Moyano, A.; Coelho, F.; *Arkivoc* **2020**, *ii*, 77.
- Lesch, B.; Bräse, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 115.
- Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A.T.; *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1817.
- Pace, A.; Buscemi, S.; Piccionello, A. P.; Pibiri, I. Em *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Scriven, E. F. V.; Ramsden, C. A., eds.; Academic Press: Waltham, 2015, cap. 3.
- Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2777.
- Fernandes, F. S.; Rodrigues, M. T., Jr.; Zeoly, L.; Conti, C.; Angiolini, C. F. F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15118.
- Agy-Capretz, A.; Fernandes, F. S.; Rodrigues, M. T., Jr.; Conti, C.; Coelho, F.; *Synlett.* **2020**, *31*, 622.
- Fernandes, F. S.; Santos, H.; Lima, S. R.; Conti, C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Zeoly, L. A.; Ferreira, L. L. G.; Krough, R.; Andricopulo, A. D.; Coelho, F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112418.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Singh, A. P.; Basak, A. K.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4169.
- Santos, M. S.; Fernandes, D. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Regiani, T.; Andricopulo, A. D.; Ruiz, A. L. T. G.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6626.
- Silva, T. S.; Zeoly, L. A.; Coelho, F.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5438.
- Gomes, R. C.; Barcelos, R. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Santos, H.; Coelho, F.; *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 926.
- Sundar, N.; Bhat, S. V.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2311.
- Kumareswaran, R.; Vankar, Y. D.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 2291.
- Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7712.
- Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F.; *Synlett* **2009**, 2333.
- Barcelos, R. C.; Zeoly, L. A.; Rodrigues, M. T., Jr.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F.; *Monatsh. Chem.* **2015**, *146*, 1557.
- Zeoly, L. A.; Barcelos, R. C.; Rodrigues, M. T., Jr.; Gomes, R. C.; Coelho, F.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2871.
- Correia, J. T. M.; Rodrigues, M. T., Jr.; Santos, H.; Tormena, C. F.; Coelho, F.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 826.
- Correia, J. T. M.; Acconcia, L. V.; Coelho, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1972.



## DESAFIOS AO LONGO DOS 10 ANOS DO GRUPO DE PESQUISAS EM METODOLOGIAS SINTÉTICAS (GPMS) – UFJF

Pedro P. de Castro<sup>a</sup> e Giovanni Wilson Amarante<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** azalactona; aminoácido; metilsulfenilação

### INTRODUÇÃO

Desde 2011, o Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas (GPMS), liderado pelo Prof. Amarante, tem dedicado seus esforços no desenvolvimento de novas metodologias em síntese orgânica, visando a construção de novas ligações C-C e C-X (X = N, O e S) e o rápido aumento da complexidade de moléculas orgânicas, especialmente envolvendo reações diastereo- e enantiosseletivas.

Merece destaque o desafio envolvido na criação do GPMS, uma vez que os grupos de pesquisa da área de Química Orgânica existentes na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) até então tinham apenas a Química Medicinal como foco principal. Nesse contexto, devido à falta de contato com esse tipo de área, um estranhamento inicial por parte da própria comunidade acadêmica foi muitas vezes evidenciado, e não foram raras as ocasiões em que perguntas como “mas para quê desenvolver uma nova metodologia?” ou “os produtos sintetizados vão ser aplicados/avaliados em quê?” foram feitas aos membros do GPMS. Com o passar dos anos, com o crescimento e amadurecimento do grupo, esse tipo de questionamento praticamente desapareceu, sendo o GPMS hoje um dos maiores e mais produtivos grupos do Departamento de Química da UFJF.

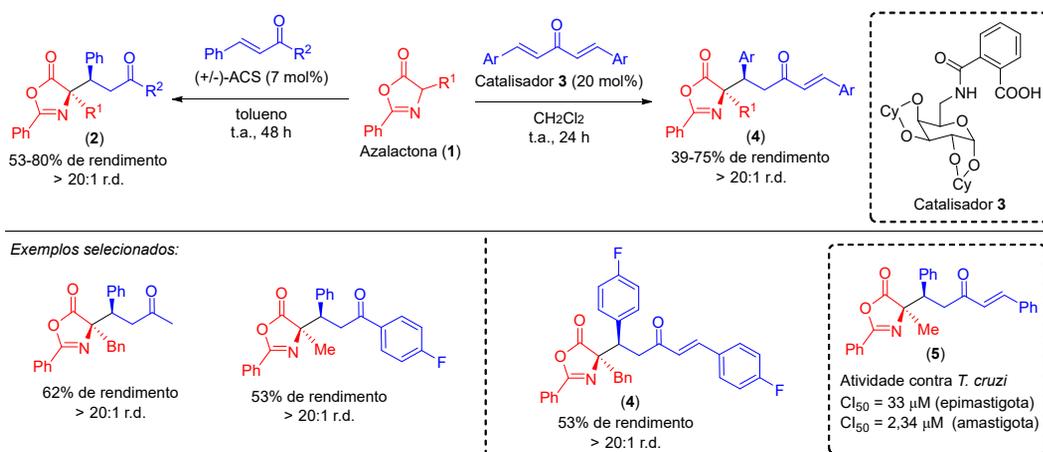
Destaca-se também a tentativa do Prof. Amarante em trabalhar com áreas de fronteira na Química Orgânica, mesmo diante de desafios, especialmente no que diz respeito à estrutura física e ao financiamento da pesquisa. Assim, novas estratégias que se encontravam ausentes ou ainda muito incipientes na UFJF, como a organocatálise, fotoquímica, fotocatalise e as reações multicomponentes, foram utilizadas ao longo dessa década pelo seu grupo de pesquisas. Nesse contexto, neste capítulo serão expostas três linhas de pesquisa exploradas pelo GPMS nos últimos anos.

### SÍNTESE SELETIVA DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS

Durante seu estágio pós-doutoral na Universidade da Califórnia, em Berkeley (EUA), o Prof. Amarante teve contato com o heterociclo azalactona (**1**).<sup>1</sup> Esse composto é preparado de modo bastante simples a partir de aminoácidos e apresenta como principal característica uma diversidade de sítios pró-nucleofílicos e eletrofílicos em sua estrutura. Após sua chegada à UFJF, ele decidiu explorar a versatilidade desses heterociclos em diferentes tipos de reação. Isso permitiria, em princípio, o acesso a padrões estruturais mais complexos de forma mais rápida, com formação de novas ligações C-C e controle da estereoquímica na geração controlada de estereocentros.

Devido à grande disponibilidade de alguns aceptores de Michael, como chalconas e dibenzilidenoacetona, preparados durante as aulas práticas de Química Orgânica da graduação, decidiu-se iniciar as atividades do grupo utilizando esses derivados como substratos. Assim, foi elaborado um protocolo para a adição de Michael altamente diastereosseletiva (>20:1 r.d.) entre azalactonas e chalconas, catalisada por um ácido de Brønsted (ácido canforsulfônico).<sup>2</sup> Nessa reação merece destaque a formação de dois centros quirais contíguos nos produtos formados (**2**), sendo um deles não hidrogenado e as condições de reação bastante brandas (Esquema 1).

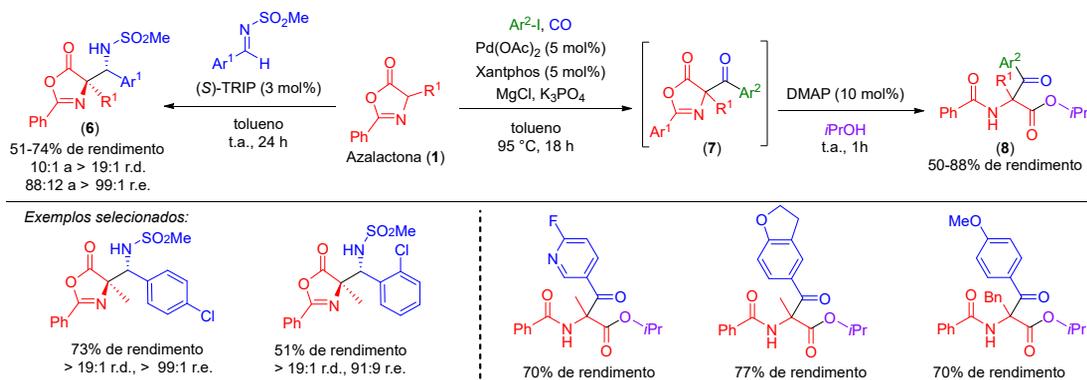
<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora



**Esquema 1.** Protocolos desenvolvidos para a reação de Michael utilizando azalactonas como substratos.

Dando continuidade a esse trabalho, decidiu-se avaliar também o uso de dibenzilidenoacetonas como aceptores de Michael.<sup>3</sup> O uso desse tipo de substrato mostrou-se bastante desafiador e necessitou do *design* e síntese, em cinco etapas, de um novo organocatalisador (3) a partir da D-galactose. Na sequência, a adição de Michael foi realizada com sucesso, levando aos produtos (4) em até 75% de rendimento e com perfeito controle da diastereoseletividade (>20:1 r.d.). Embora não tenha sido o foco inicial do trabalho, alguns dos adutos de Michael sintetizados tiveram sua atividade contra *Trypanosoma cruzi* avaliada *in vitro*, sendo o composto 5 o mais ativo contra o parasita (concentração inibitória 50% de 33  $\mu\text{M}$  e 2,34  $\mu\text{M}$  contra a forma epimastigota e amastigota, respectivamente).<sup>4</sup>

Foi durante esses estudos que o grupo de pesquisas começou a ser efetivamente implementado, com um crescimento do número de membros e o amadurecimento científico dos discentes envolvidos no GPMS. Essa continuidade permitiu que trabalhos mais ousados fossem desenvolvidos pelo grupo. Assim, em 2015, foi descrita uma reação de Mannich enantiosseletiva entre azalactonas e aldiminas catalisada por um ácido fosfórico quiral (Esquema 2).<sup>5</sup> Nesse protocolo, os produtos (6) foram obtidos em bons rendimentos (até 74%) e excelentes razões diastereo- e enantioméricas (até > 19:1 r.d. e > 99:1 r.e., respectivamente). O preparo de um aminoácido  $\alpha,\alpha$ -dissubstituído enantiomericamente enriquecido foi ainda demonstrado através da posterior abertura do heterociclo azalactona na presença de ácido clorídrico.

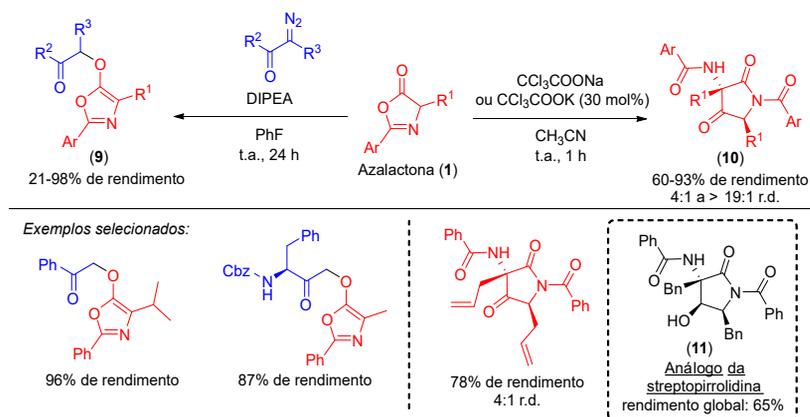


**Esquema 2.** Protocolos sintéticos desenvolvidos utilizando azalactonas como substratos nas reações de Mannich e de arilação carbonilativa.

Alguns anos depois, em parceria com o grupo de pesquisas do Prof. Troels Skrydstrup, da Universidade de Aarhus (Dinamarca), foi reportado pelo GPMS um protocolo sintético *one-pot* envolvendo quatro componentes para o preparo de derivados de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -dissubstituídos (Esquema 2).<sup>6</sup> Nessa reação, o monóxido de carbono foi gerado *ex situ* em um sistema reacional de duas câmaras e, na sequência, houve uma  $\alpha$ -arilação carbonilativa de azalactonas catalisada por paládio, resultando

na formação do intermediário **7**. Após a reação entre **7** e o isopropanol, catalisada por DMAP, observou-se a formação do produto **8** em até 88% de rendimento. A utilidade sintética desses derivados foi demonstrada através do preparo de pirazolonas, oxazolinas e  $\alpha$ -amidocetonas. Merece destaque também que a marcação isotópica dos compostos sintetizados foi demonstrada ao se utilizar monóxido de carbono marcado com  $^{13}\text{C}$ .

Ao longo dessa década, o GPMS também conseguiu colaborar com diferentes grupos nacionais da área de química sintética. Por exemplo, em 2018 foi descrita uma metodologia para a reação entre azalactonas e compostos diazocarbonílicos, com formação de diversas azalactonas *O*-substituídas (**9**), em parceria com o Prof. Antonio Carlos Burtoloso (USP São Carlos) (Esquema 3).<sup>7</sup> Nesse trabalho, experimentos controle revelaram que o mecanismo procede através da desprotonação da azalactona pela diisopropiletilamina (DIPEA), seguido da ativação do diazocomposto pelo sal de amônio formado e do subsequente ataque nucleofílico do enolato da azalactona.

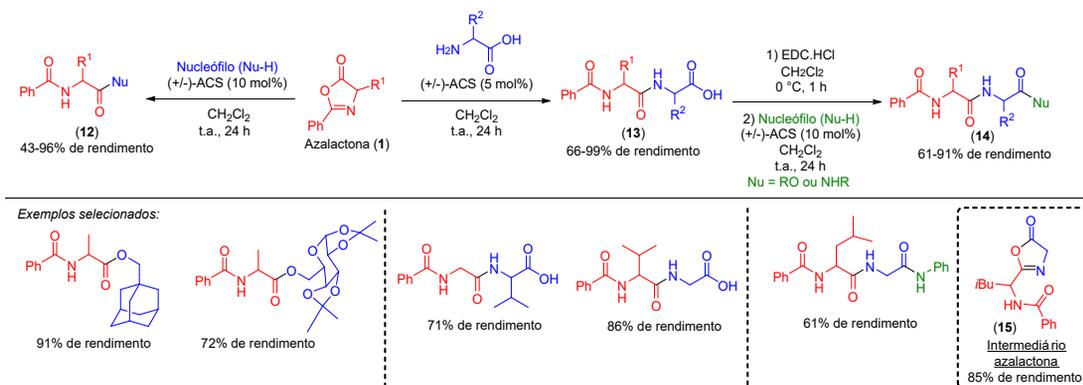


**Esquema 3.** Protocolos sintéticos desenvolvidos para reações de dimerização de azalactonas e para reações de azalactonas com diazocompostos.

Um último trabalho desenvolvido com sítios pró-nucleofílicos de azalactonas envolveu a dimerização diastereosseletiva desse heterociclo catalisada por uma base de Brønsted (Esquema 3).<sup>8</sup> Nesse estudo, diversos derivados contendo o grupo pirrolidina-2,4-diona (**10**) foram sintetizados em apenas uma hora de reação, com até 93% de rendimento e com moderada a excelente razão diastereoisomérica. Merece destaque o preparo, utilizando essa metodologia, de um análogo do produto natural streptopirrolidina (**11**), contendo três centros quirais contíguos, em um rendimento global de 65% e isolado como um único diastereoisômero.

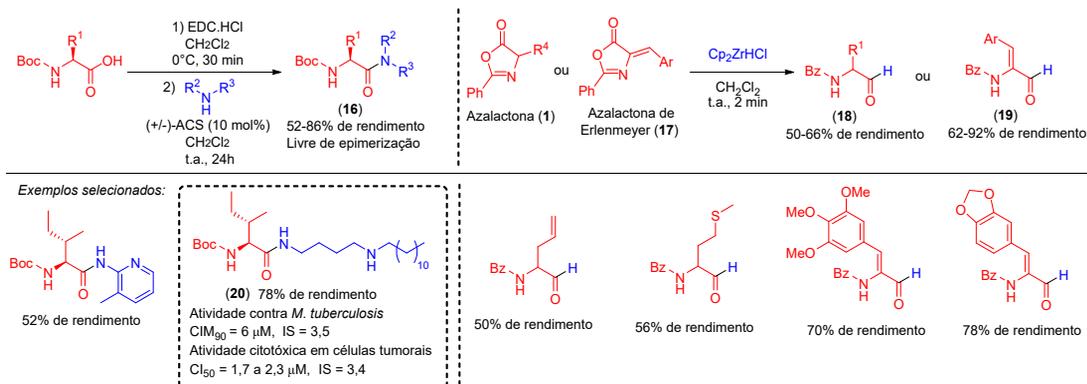
Ao longo da última década, o sítio eletrofílico da carbonila presente em azalactonas também foi bastante explorado pelo GPMS. Nesse contexto, em 2014 foi descrita a abertura desse heterociclo por álcoois e aminas, catalisada pelo ácido canforsulfônico (Esquema 4).<sup>9</sup> As amidas e ésteres desejados (**12**) foram sintetizados em rendimentos de moderados a excelentes e permitiu o uso de uma diversidade de nucleófilos, como aminas de cadeia longa, e álcoois derivados de carboidratos. Estudos por espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear (RMN) com marcação isotópica revelaram que inicialmente há uma protonação do nitrogênio do heterociclo pelo ácido sulfônico presente no catalisador, seguido do ataque do nucleófilo ao carbono carbonílico da azalactona.

Com a continuação dessa linha de pesquisa pelo grupo, pouco tempo depois foi reportada também a abertura de azalactonas utilizando aminoácidos como nucleófilos (Esquema 4).<sup>10</sup> Assim, dipeptídeos (**13**) foram sintetizados em bons a excelentes rendimentos e sem a necessidade de proteção prévia dos aminoácidos utilizados. Investigou-se ainda a possibilidade de funcionalizar os dipeptídeos sintetizados através da formação de azalactonas estruturalmente mais complexas.<sup>11</sup> Na presença do ativador de ácido carboxílico EDC, foi possível observar a formação do composto **15** em 85% de rendimento. Na sequência, desenvolveu-se um protocolo *one-pot* para realizar a esterificação e amidação dos dipeptídeos, acessando os compostos desejados (**14**) em até 91% de rendimento.



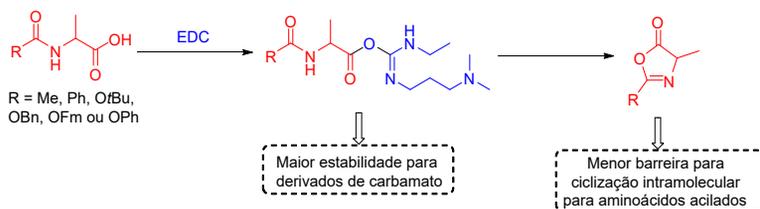
**Esquema 4.** Protocolos desenvolvidos para a abertura de azalactonas utilizando diferentes nucleófilos.

A maior limitação relativa a essas metodologias consistiu na impossibilidade de preparo de azalactonas com o centro estereogênico definido. Nesse contexto, uma vez que havia relatos pontuais na literatura descrevendo a formação de azalactonas enantiomericamente puras através da ciclização intramolecular de aminoácidos *N*-protegidos com grupos carbamato, avaliou-se o preparo desse tipo de heterociclo empregando-se Boc-aminoácidos. Entretanto, estudos por espectrometria de massas e RMN revelaram que, diferentemente do descrito, não havia a formação de um intermediário azalactona. Assim, tirando proveito da menor acidez do hidrogênio  $\alpha$ -carbonila no intermediário formado (quando comparado às azalactonas), foi possível o preparo de uma variedade de amidas enantiopuras (16) em até 86% de rendimento (Esquema 5).<sup>12</sup> Merece destaque o preparo do derivado 20, biologicamente ativo contra uma linhagem de *Mycobacterium tuberculosis* (concentração inibitória mínima 90% de 6  $\mu$ M e índice de seletividade de 3,5)<sup>13</sup> e também contra diversas linhagens de células tumorais (concentração inibitória 50% variando entre 1,7 e 2,3  $\mu$ M, e um índice de seletividade de 3,4).<sup>14</sup>



**Esquema 5.** Protocolos desenvolvidos para a amidagem de aminoácidos livre do processo de epimerização e para a redução de azalactonas utilizando o reagente de Schwartz.

Com o objetivo de explicar a diferença observada na etapa de ciclização intramolecular para a formação de diferentes azalactonas 2-substituídas, ou seja, por que derivados de aminoácidos acilados formam azalactonas e derivados de carbamatos mantêm-se na forma acíclica, o GPMS estabeleceu uma parceria com o Prof. Hélio F. dos Santos, da UFJF, para investigar esse processo por meio de cálculos teóricos utilizando a teoria do funcional de densidade (DFT).<sup>15</sup> Assim, conforme ilustrado no Esquema 6, observou-se que dois pontos-chave explicam essa diferença de reatividade. O primeiro consiste no fato de que, após a ativação do grupo ácido carboxílico do aminoácido pelo EDC, o intermediário formado pode apresentar uma conformação mais estável em derivados de carbamato; o segundo consiste em uma menor barreira para a etapa de ciclização intramolecular em aminoácidos acilados. Essas diferenças explicaram a reatividade experimental observada e foram atribuídas à presença ou ausência de interações fracas do tipo alquil-alquil ou alquil-aril ao longo do caminho de reação.

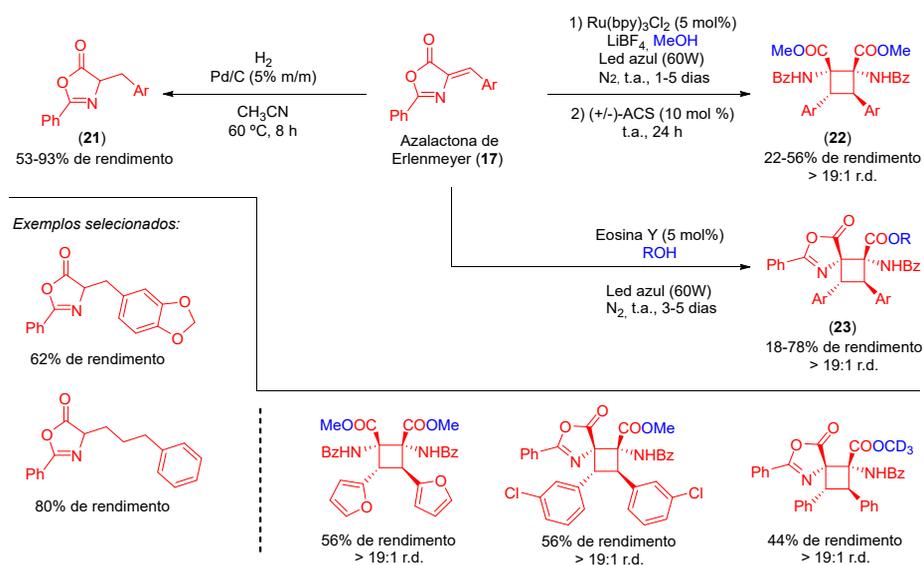


**Esquema 6.** Avaliação da formação de azalactonas a partir de diferentes aminoácidos *N*-protegidos na presença de EDC.

Também utilizando cálculos teóricos, foi investigado ainda o processo de racemização em azalactonas.<sup>16</sup> Nesse estudo observou-se que a própria ureia, elaborada como subproduto durante a etapa de formação do heterociclo, é capaz de mediar o processo de protonação/desprotonação da azalactona, através da constituição de um intermediário enolato. Assim, foi demonstrado um motivo plausível para a impossibilidade de preparo de azalactonas enantiopuras.

Foi descrito, em 2017, ainda envolvendo processos de abertura de azalactonas, o preparo de diversos  $\alpha$ -amino aldeídos (**18** e **19**) através da abertura e redução controlada de azalactonas e também de 4-arilidenoazalactonas (também conhecidas como azalactonas de Erlenmeyer – **17**) (Esquema 5). Nesse protocolo, o reagente de Schwartz foi utilizado para mediar a redução quimiosseletiva do heterociclo, formando o aldeído desejado em bons a excelentes rendimentos após um tempo de reação de apenas dois minutos. Merece destaque que também foi demonstrada a possibilidade de redução ao álcool, através do aumento da proporção do reagente de Schwartz.<sup>17</sup>

As azalactonas de Erlenmeyer também foram exploradas em outros trabalhos pelo GPMS ao longo dos últimos anos. Por exemplo, foi reportada em 2016 a hidrogenação desses heterociclos, de modo a converter esses derivados nas azalactonas tradicionais (Esquema 7).<sup>18</sup> Por meio do uso de 5% m/m de paládio suportado em carbono, os produtos desejados (**21**) foram isolados em até 93% de rendimento em apenas 8 horas de reação. Para demonstrar o potencial sintético dessa transformação, protocolos *one-pot* envolvendo a redução de azalactonas de Erlenmeyer, seguidos da reação de Michael, de Mannich ou da abertura do heterociclo por octilamina, todas catalisadas por ácido canforsulfônico, também foram desenvolvidos.

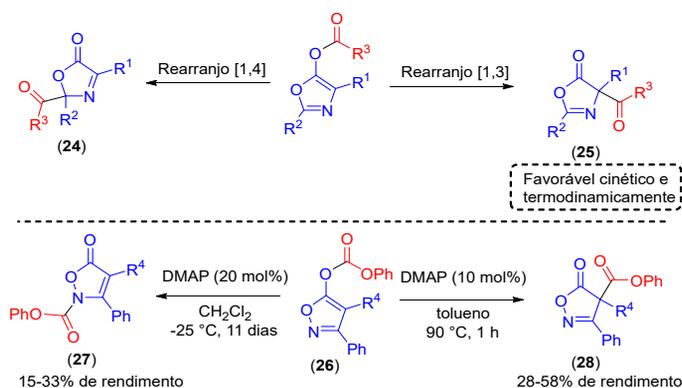


**Esquema 7.** Protocolos sintéticos para a hidrogenação e cicloadição [2 + 2] de azalactonas de Erlenmeyer.

Mais recentemente, com o início da linha de pesquisa em catálise fotoredox,<sup>19</sup> um primeiro trabalho envolvendo essa área foi reportado pelo GPMS. Nesse estudo, a cicloadição [2 + 2] altamente diastereosseletiva de azalactonas de Erlenmeyer foi descrita, com formação de derivados simétricos

(22) e não simétricos (23) do ácido diaminotruxinico (Esquema 7).<sup>20</sup> De maneira interessante, de acordo com o organocatalisador utilizado, observou-se a abertura de um ou de ambos os anéis azalactônicos. Merece destaque nessa reação a formação simultânea de quatro centros estereogênicos contíguos em uma única etapa de reação, sendo dois não hidrogenados e outros dois contendo carbonos terciários. O mecanismo dessa reação foi investigado através de experimentos controle e de cálculos DFT, que revelaram como intermediário comum aos dois mecanismos um triciclo contendo a porção ciclobutano e duas azalactonas, que posteriormente sofrem a abertura de um ou de ambos os anéis. Esse intermediário é formado através de um ciclo fotorredox de supressão oxidativa, na qual o estado excitado do catalisador inicialmente doa um elétron para a azalactona de Erlenmeyer, de modo a permitir a continuidade da reação.

Um outro trabalho recente do GPMS envolvendo azalactonas consistiu na investigação teórica do rearranjo de Steglich nesses heterociclos, para explicar a regioseletividade da migração apenas para posição 4 do heterociclo (25), sendo que seria possível também a formação de um produto 2-substituído (24) (Esquema 8).<sup>21</sup> Os cálculos revelaram que a formação do produto do rearranjo [1,3] é mais favorável tanto do ponto de vista cinético quanto do termodinâmico, mas que a inversão da seletividade é possível com a adição de um grupo bastante volumoso para bloquear estericamente o carbono 4.



**Esquema 8.** Avaliação da regioseletividade no rearranjo de Steglich de azalactonas e isoxazolonas.

Ainda nesse mesmo trabalho, foi avaliado o perfil energético para o rearranjo de Steglich para o isômero de azalactona conhecido como isoxazolona (26). Uma vez que esses derivados eram inéditos na literatura e com base nos resultados dos cálculos teóricos, foi possível acessar experimentalmente de maneira seletiva os dois tipos de produtos possíveis (27 e 28), apenas por meio de mudanças nas condições reacionais e utilizando o mesmo catalisador.

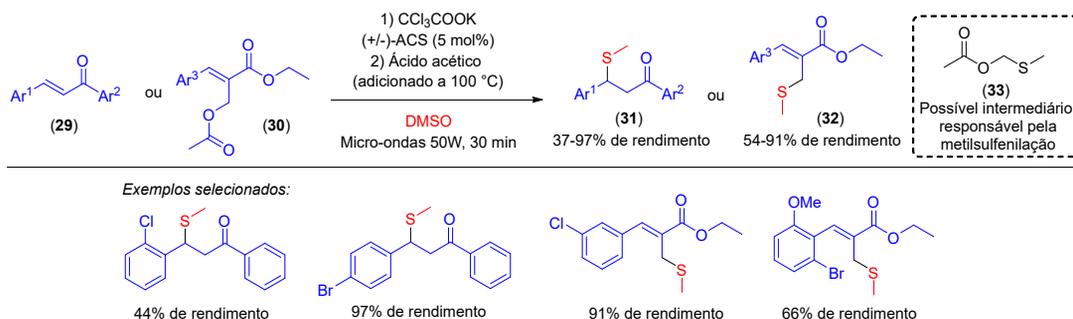
Finalmente, merece destaque que a experiência acumulada pelo grupo de pesquisas com azalactonas ao longo dessa década resultou na publicação de dois trabalhos de revisão da literatura envolvendo esse heterociclo.<sup>22,23</sup>

## DESENVOLVIMENTO DE NOVO MÉTODO DE METILSULFENILAÇÃO

Embora o uso de tióis seja bastante usual na área de síntese orgânica, esses compostos são conhecidos por algumas características que tornam seu manuseio mais delicado e perigoso, como o forte odor e a considerável toxicidade.<sup>24</sup> Além disso, o metanotiol é um gás em temperatura ambiente e seu uso requer cuidados. Ao longo dos anos, uma nova linha de pesquisa que surgiu no GPMS envolveu o desenvolvimento de protocolos sintéticos alternativos para reações de sulfenilação, especialmente de metilsulfenilação. Essa linha de pesquisa foi desenvolvida em parceria com o Prof. Bruno Horta (UFRJ).

Devido a sua fácil disponibilidade e ao baixo preço, o dimetilsulfóxido (DMSO) foi escolhido como alternativa para o desenvolvimento de novas metodologias. Nesse contexto, em 2017 foi descrito um protocolo para a metilsulfenilação de uma diversidade de substratos, com resultados mais promissores especialmente para chalconas (29) e acil ésteres preparados a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (30) (Esquema 9).<sup>25</sup> Assim, os tioésteres desejados (31 e 32) foram preparados em rendimentos que variaram de baixos a excelentes, utilizando o DMSO como fonte do grupo  $-SCH_3$  e

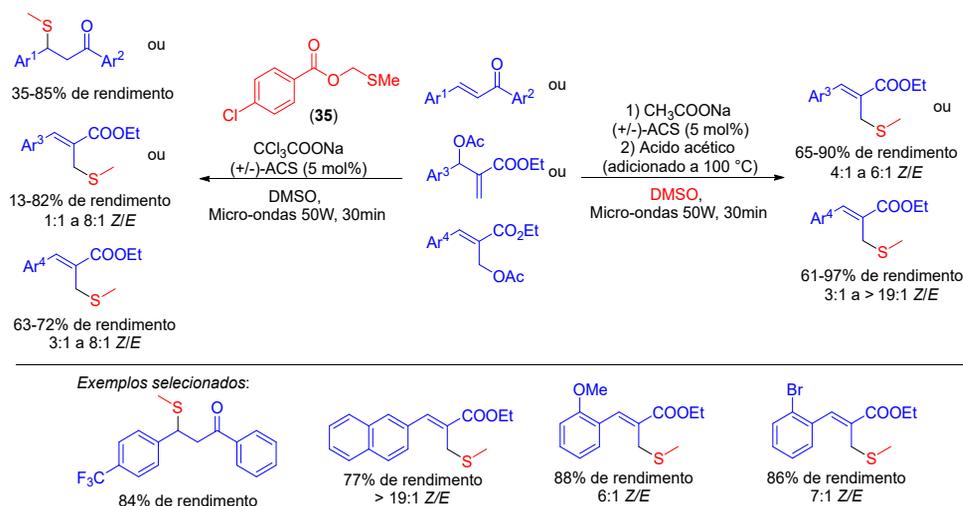
radiação de micro-ondas. Ao se avaliar o mecanismo de reação, propôs-se o intermediário **33** como possível reagente de metilsulfenilação.



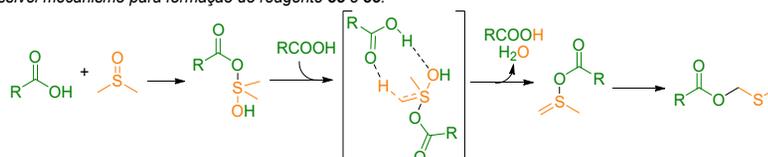
**Esquema 9.** Metilsulfenilação de carbonos eletrofílicos utilizando DMSO.

Em 2020, foi descrita a continuidade desse trabalho, buscando-se generalidade da metodologia desenvolvida e também mais evidências experimentais acerca do mecanismo de reação.<sup>26</sup> Desse modo, conforme mostrado no Esquema 10, foi possível a ampliação do escopo de reação, de modo a tolerar também o uso de acetatos de Morita-Baylis-Hillman como substratos. Nesse estudo foram elaborados dois protocolos de reação distintos. O primeiro envolve o preparo anterior e adição do reagente de metilsulfenilação **35**, sem o uso de ácido acético, levando aos produtos desejados em até 85% de rendimento. Cabe destacar que, nesse protocolo, o reagente é crucial para que haja a metilsulfenilação dos substratos. No segundo, foi desenvolvida uma metodologia mais simples, uma vez que não carece de preparo prévio do reagente de metilsulfenilação, que consistiu no preparo *in situ* do reagente **33**, através da adição de ácido acético ao longo da reação. Embora bastante similar ao protocolo sintético desenvolvido em 2017, esse método permitiu uma considerável melhora da reação em alguns dos substratos testados.

Foi proposto um possível mecanismo para a formação do reagente de metilsulfenilação a partir do DMSO e de um ácido carboxílico, envolvendo a formação de uma sulfurana e de um ílide de enxofre como intermediários-chave, além de uma etapa envolvendo um rearranjo de Pummerer.



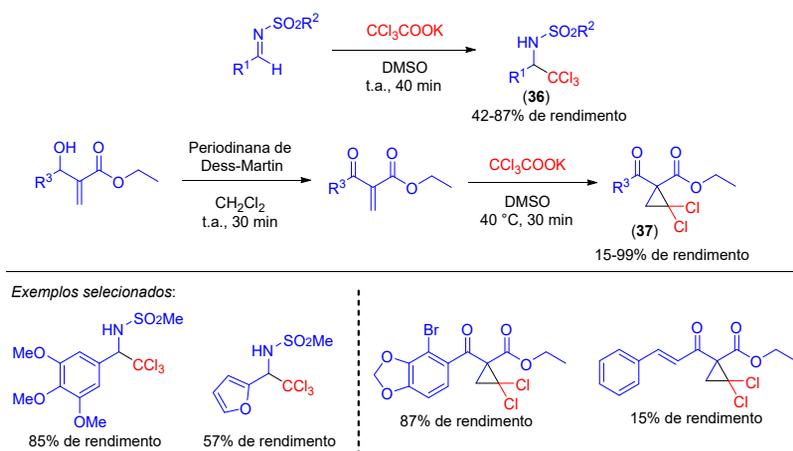
Possível mecanismo para formação do reagente **33** e **35**:



**Esquema 10.** Metilsulfenilação utilizando DMSO como fonte do grupo  $-\text{SCH}_3$ .

## REAÇÕES ENVOLVENDO COMPOSTOS DICARBONÍLICOS

Em um trabalho desenvolvido pelo GPMS em 2016, em parceria com os Profs. Rodrigo Souza e João Cajaíba (IQ-UFRJ), observou-se que o sal de tricloroacetato de potássio, quando adicionado no solvente DMSO, sofre uma rápida descarboxilação e produz o ânion triclorometil.<sup>27</sup> Nesse mesmo estudo, esse ânion pôde ser adicionado à ligação C=N de aldimina, com formação de triclorometil sulfanilaminas (**36**) em rendimentos de até 87% após apenas 40 minutos de reação (Esquema 11). Esse processo de descarboxilação foi posteriormente investigado em parceria com o Prof. Bruno Horta (UFRJ) utilizando simulações de dinâmica molecular.<sup>28</sup>

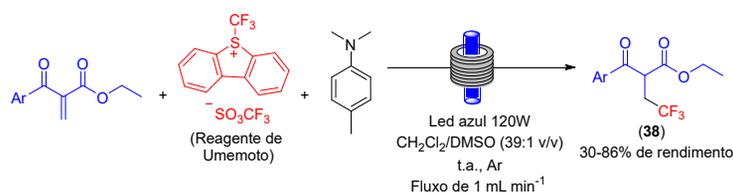


**Esquema 11.** Protocolos desenvolvidos para a triclorometilação de iminas e diclorociclopropanação de compostos dicarbonílicos.

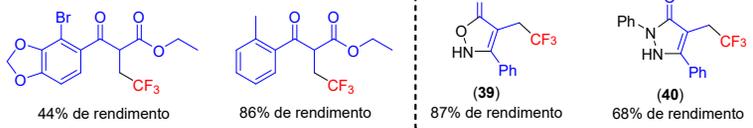
Recentemente, ao investigar reações utilizando adutos de Morita-Baylis-Hillman como precursores sintéticos, o GPMS adotou um protocolo bastante simples para o preparo quantitativo de derivados dicarbonílicos, a partir da oxidação da hidroxila alílica presente nesse tipo de substrato, utilizando a periodinana de Dess-Martin. Esses derivados apresentam uma olefina bastante eletrofílica e com potencial aplicação para a adição de diversos nucleófilos. Sendo assim, decidiu-se investigar a possível adição do ânion  $CCl_3^-$  a esses substratos, utilizando o protocolo anteriormente desenvolvido. De maneira surpreendente, observou-se que em vez da esperada triclorometilação, os produtos isolados foram formados através de uma reação de diclorociclopropanação (**37**).<sup>29</sup> Utilizando as condições otimizadas, foi possível o preparo de um escopo reacional variado em rendimentos de até 99%, em um tempo de reação de apenas 30 minutos. O mecanismo foi investigado através de experimentos controles e cálculos teóricos, e ocorre através de uma adição de Michael seguida de fechamento do anel ciclopropano.

Esse mesmo substrato dicarbonílico foi recentemente empregado pelo GPMS em reações de hidrot trifluorometilação, em colaboração com o grupo de pesquisas do Prof. Kleber T. de Oliveira (UFSCar) (Esquema 12).<sup>30</sup> Nesse estudo, através da reação entre o reagente de Umemoto e da amina *N,N*-dimetil-*p*-toluidina foi formado um complexo doador de carga capaz de absorver radiação eletromagnética na região da luz azul e liberar o radical  $CF_3\cdot$ . A adição desse radical à olefina presente nos derivados dicarbonílicos permitiu o preparo de uma diversidade de produtos (**38**) em até 86% de rendimento. É importante ressaltar que essas reações foram conduzidas em um fotorreator de fluxo contínuo. Finalmente, foi demonstrada a transformação dos produtos sintetizados em isoxazolonas (**39**) e pirazolonas (**40**).

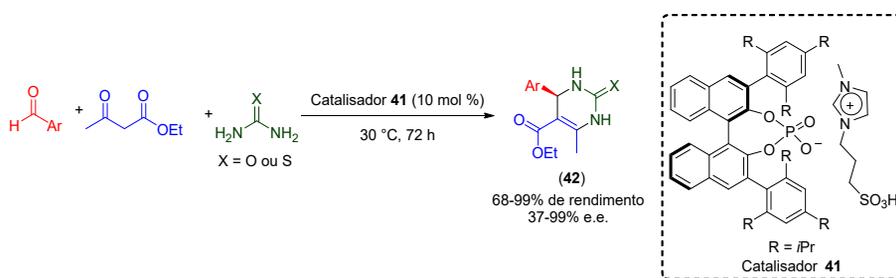
Recentemente, por meio de um estudo coordenado pelo Prof. Brenno A. D. Neto (IQ-UnB), iniciou-se no GPMS uma linha de pesquisas para o desenvolvimento de metodologias em síntese orgânica envolvendo reações multicomponentes. Desse modo, foi descrito um novo protocolo para a reação assimétrica tricomponte de Biginelli (Esquema 13).<sup>31</sup> Merece destaque que nesse trabalho foi utilizada a catálise assimétrica dirigida por contra-íon quirral para a reação entre  $\beta$ -cetoésteres, aldeídos e ureias ou tioureias, levando aos produtos desejados (**42**) em até 99% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico. Um outro ponto relevante consistiu no uso de condições reacionais bastante brandas e no fato de a reação ser conduzida na ausência de solvente.



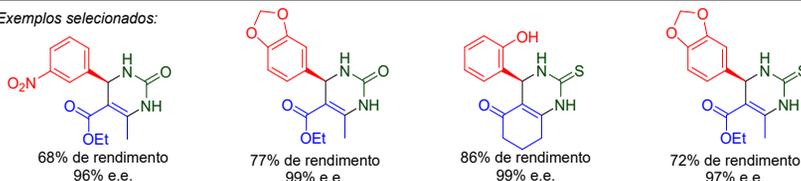
Exemplos selecionados:



**Esquema 12.** Metodologia fotoquímica em fluxo contínuo para a hidrotrifluorometilação de  $\beta$ -cetoésteres.



Exemplos selecionados:



**Esquema 13.** Reação multicomponente assimétrica de Biginelli.

## AGRADECIMENTOS

Os autores manifestam seus sinceros agradecimentos a todos os membros e ex-membros do Grupo de Pesquisas em Metodologias Sintéticas (GPMS), da UFJF, por todo o esforço empreendido nos trabalhos desenvolvidos ao longo dessa década. Agradecemos ainda a todos os colaboradores da própria instituição e também de outros grupos de pesquisas nacionais e internacionais. Sinceros agradecimentos também destinados aos químicos orgânicos sintéticos consolidados no Brasil, que vêm direcionando e inspirando os caminhos de novas gerações de docentes no Brasil, como o do Prof. Amarante.

Manifestamos também nossos agradecimentos à Universidade Federal de Juiz de Fora, pela infraestrutura, e às agências de fomento CNPq, CAPES, FAPEMIG e Rede Mineira de Química, pelo apoio financeiro. Espera-se que, mesmo dentro de um momento atípico nacional e no mundo (2020), essas instituições nacionais, estaduais e locais consigam se sustentar com o mínimo de recursos financeiros. Assim, poderemos continuar a trajetória, seguindo o desenvolvimento de novas metodologias em Síntese Orgânica, que darão origem a produtos de maior complexidade estrutural e/ou não acessados até o momento. Além disso, continuar formando jovens talentos para atuação no Brasil e no exterior, seja no setor acadêmico, seja na iniciativa privada.

## REFERÊNCIAS

1. Melhado, A. D.; Amarante, G. W.; Wang, Z. J.; Luparia, M.; Toste, F. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.
2. Ávila, E. P.; De Mello, A. C.; Diniz, R.; Amarante, G. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1881.
3. Pinheiro, D. L. J.; Batista, G. M. F.; Gonçalves, J. R.; Duarte, T. N.; Amarante, G. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 459.
4. De Azeredo, C. M. O.; Ávila, E. P.; Pinheiro, D. L. J.; Amarante, G. W.; Soares, M. J.; *FEMS Microbiol. Lett.* **2017**, fnx020.
5. Ávila, E. P.; Justo, R. M. S.; Gonçalves, V. P.; Pereira, A. A.; Diniz, R.; Amarante, G. W.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 590.
6. Pinheiro, D. L. J.; Nielsen, D. U.; Amarante, G. W.; Skrydstrup, T.; *J. Catal.* **2018**, *364*, 366.
7. De Mello, A. C.; Momo, P. B.; Burtoloso, A. C. B.; Amarante, G. W.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11399.
8. Pinheiro, D. L. J.; Batista, G. M. F.; De Castro, P. P.; Flores, L. S.; Andrade, G. F. S.; Amarante, G. W.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2663.
9. Pereira, A. A.; De Castro, P. P.; De Mello, A. C.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Amarante, G. W.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3271.
10. De Castro, P. P.; Dos Santos, I. F.; Amarante, G. W.; *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 440.
11. Dos Santos, I. F.; De Castro, P. P.; De Almeida, A. M.; Amarante, G. W.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 1145.
12. De Castro, P. P.; Rimulo, I. M. R.; De Almeida, A. M.; Diniz, R.; Amarante, G. W.; *ACS Omega* **2017**, *2*, 2967.
13. De Castro, P. P.; Campos, D. L.; Pavan, F. R.; Amarante, G. W.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1576.
14. De Castro, P. P.; Siqueira, R. P.; Conforte, L.; Franco, C. H. J.; Bressan, G. C.; Amarante, G. W.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 193.
15. De Castro, P. P.; Batista, G. M. F.; Pinheiro, D. L. J.; dos Santos, H. F.; Amarante, G. W.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 2213.
16. De Castro, P. P.; Batista, G. M. F.; Dos Santos, H. F.; Amarante, G. W.; *ACS Omega* **2018**, *3*, 3507.
17. Pinheiro, D. L. J.; Ávila, E. P.; Batista, G. M. F.; Amarante, G. W.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5981.
18. Pinheiro, D. L. J.; Ávila, E. P.; Amarante, G. W.; *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 2960.
19. De Almeida, A. M.; De Almeida, M. V.; Amarante, G. W.; *Quim. Nova* **2015**, *38*, 1080.
20. Marra, I. F. S.; De Almeida, A. M.; Silva, L. P.; De Castro, P. P.; Corrêa, C. C.; Amarante, G. W.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15144.
21. De Castro, P. P.; Dos Santos, J. A.; De Siqueira, M. M.; Batista, G. M. F.; Dos Santos, H. F.; Amarante, G. W.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12573.
22. De Castro, P. P.; Carpanez, A. G.; Amarante, G. W.; *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10294.
23. Marra, I. F. S.; De Castro, P. P.; Amarante, G. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5830.
24. Batista, G. M. F.; De Castro, P. P.; Dos Santos, J. A.; Skrydstrup, T.; Amarante, G. W.; *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 326.
25. Pereira, A. A.; Pereira, A. S.; De Mello, A. C.; Carpanez, A. G.; Horta, B. A. C.; Amarante, G. W.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1578.
26. Carvalho, B. B. P. P.; Amaral, A. A. P.; De Castro, P. P.; Ferreira, F. C. M.; Horta, B. A. C.; Amarante, G. W.; *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5420.
27. Ávila, E. P.; De Souza, I. F.; Oliveira, A. V. B.; Kartnaller, V.; Cajaiba, J.; De Souza, R. O. M. A.; Corrêa, C. M.; Amarante, G. W.; *RSC Adv.* **2016**, *6*, 108530.
28. Da Silva, G. C. Q.; Cardozo, T. M.; Amarante, G. W.; Abreu, C. R. A.; Horta, B. A. C.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2018**, *20*, 21988.
29. Batista, G. M. F.; De Castro, P. P.; Carpanez, A. G.; Horta, B. A. C.; Amarante, G. W.; *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16555.
30. Batista, G. M. F.; De Castro, P. P.; Dos Santos, H. F.; De Oliveira, K. T.; Amarante, G. W.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8598.
31. Alvim, H. G. O.; Pinheiro, D. L. J.; Carvalho-Silva, V. H.; Fioramonte, M.; Gozzo, F. C.; Da Silva, W. A.; Amarante, G. W.; Neto, B. A. S.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12143.

## ESTRATÉGIAS DE FUNCIONALIZAÇÃO SELETIVA DE AROMÁTICOS E HETEROAROMÁTICOS UTILIZANDO REAGENTES ORGANOMETÁLICOS

Caroline B. Pereira<sup>a</sup>, Franco J. Caires<sup>b</sup> e Giuliano C. Clososki<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** organometálicos; funcionalização seletiva; aromáticos

### INTRODUÇÃO

Os grandes desafios da sociedade moderna e a crescente demanda de setores de alta tecnologia da produção industrial contribuíram, nos últimos anos, com relevantes avanços em diversas áreas do conhecimento. Eles deram suporte ao início de uma nova fase de desenvolvimento da Síntese Orgânica, que tem como principal foco o desenvolvimento de processos mais seletivos e sustentáveis, que demandam reações com alto nível de controle e eficiência, sobretudo quando esta objetiva a preparação de substâncias de alto valor agregado.

Na Química Orgânica Sintética, os reagentes organometálicos sempre ocuparam posição de grande destaque, principalmente na formação de ligações carbono-carbono.<sup>1</sup> Eles são caracterizados por compostos que possuem um átomo metálico, tal como Li, Mg, Zn, Cu e Sn, entre outros, diretamente ligado a um átomo de carbono de uma molécula orgânica. Essa ligação carbono-metal apresenta características que a colocam entre uma ligação covalente e uma ligação iônica, com a carga negativa concentrada no carbono e a carga positiva concentrada no metal,  $M^{\delta+}-C^{\delta-}$ .<sup>2</sup> Sabe-se que o comportamento químico desses reagentes depende da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a ele ligado, sendo possível controlar a reatividade dessas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal.<sup>3</sup> As reações de transmetalção e de troca halogênio-metal são as mais utilizadas na preparação de organometálicos, possibilitando a obtenção de reagentes intermediários mais apropriados para realizar determinado tipo de reação. Outra forma de preparar tais intermediários é através da metalção dirigida de substratos usando bases metálicas.<sup>4</sup> Bases de lítio, tais como amidetos de lítio do tipo  $R_2NLi$ , já são tradicionalmente usadas para realizar a desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos.<sup>5,6</sup>

Nos últimos anos, participamos do desenvolvimento de uma nova classe de reagentes organometálicos, mais especificamente, de bases mistas de magnésio e de zinco complexados com cloreto de lítio. Esses reagentes apresentam maior solubilidade e capacidade de metalção que as correspondentes convencionais, permitindo acesso a novos compostos aromáticos ou heteroaromáticos contendo grupos funcionais sensíveis como éster, ciano e cetona.<sup>7</sup> Devido à grande eficiência dessa classe de reagentes diante de diferentes substratos, essa foi objeto de uma patente internacional<sup>8</sup> e atualmente a base  $TMPMgClLiCl$  está disponível comercialmente. Mais recentemente, a partir de estudos usando essas bases, bem como reagentes organometálicos convencionais, dedicamos esforços no sentido de desenvolver estratégias químiosseletivas e regioseletivas, que possibilitaram a obtenção de derivados aromáticos e heterocíclicos altamente funcionalizados. Para tanto, estratégias computacionais têm sido também exploradas com o objetivo de racionalizar aspectos cinéticos e termodinâmicos envolvidos nessas reações. Neste capítulo discutiremos, de maneira sucinta, alguns trabalhos que foram desenvolvidos em nosso grupo nos últimos anos, cujos protocolos altamente seletivos contribuíram com a síntese de precursores de moléculas bioativas, derivados de produtos naturais e de importantes fármacos.

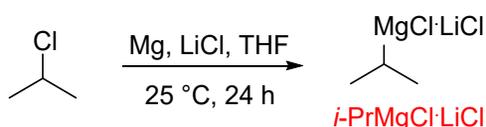
a Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

b Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

## PREPARAÇÃO E REATIVIDADE DE REAGENTES MISTOS DE Mg/Li e Zn/Li

Estudada por Wittig e Gilman, a troca halogênio-lítio é uma das principais estratégias de preparação de compostos organometálicos, tendo ao longo de várias décadas demonstrado sua utilidade sintética.<sup>9</sup> No entanto, os reagentes organolítio gerados são normalmente bastante reativos e muitas vezes incompatíveis com a presença de determinados grupos funcionais. A este respeito, a reação de troca halogênio-magnésio apresenta importantes vantagens, pois o maior caráter covalente da ligação carbono-metal infere aos derivados organomagnésio maior estabilidade térmica e maior seletividade em reações.<sup>10</sup>

Apesar de seu grande interesse sintético, a troca halogênio-magnésio é bem mais lenta que a correspondente halogênio-lítio. Contudo, a adição de cloreto de lítio aos reagentes de Grignard convencionais pode acelerar consideravelmente as reações de troca bromo-magnésio e iodo-magnésio. Entre os reagentes dessa classe, destaca-se o *i*-PrMgCl·LiCl, também conhecido por turbo Grignard, que desde sua descoberta por Knochel et al. em 2003<sup>11</sup> vem provando ser um excelente reagente para preparação de derivados organometálicos de maneira seletiva. Embora disponível comercialmente, o reagente pode ser facilmente preparado em boas concentrações em THF por meio da reação de cloreto de isopropila com magnésio metálico, na presença de 1 equivalente de cloreto de lítio (Esquema 1).

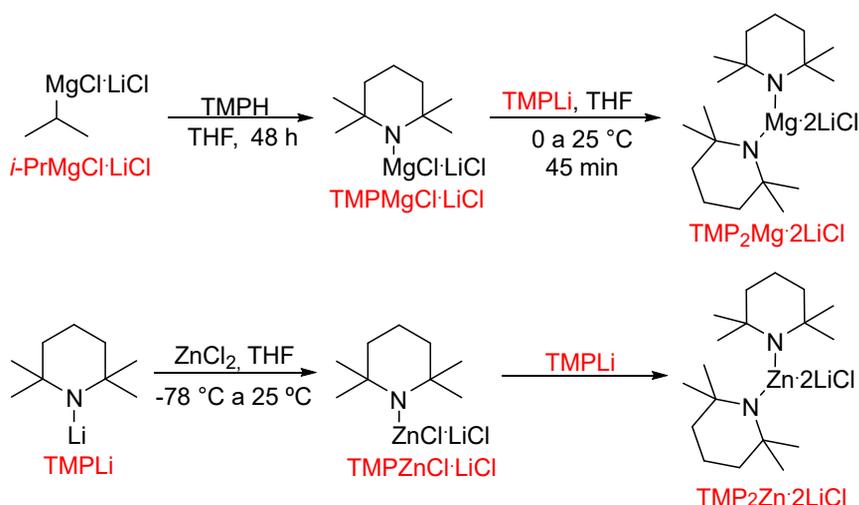


**Esquema 1.** Preparação do *i*-PrMgCl·LiCl (turbo Grignard).

A metalação dirigida de aromáticos, caracterizada pela substituição de um hidrogênio por um átomo metálico, é uma estratégia clássica da Síntese Orgânica, sendo também conhecida como troca hidrogênio-metal. Devido à baixa acidez de hidrogênios aromáticos, a reação normalmente depende do uso de bases fortes, entre elas os derivados alquil-lítio como *n*-BuLi, MeLi e *t*-BuLi, e amidetos de lítio como LDA e TMPLi (2,2,6,6-tetrametilpiperidinedo de lítio). Sistemas aromáticos funcionalizados sofrem reações de metalação mais facilmente devido ao efeito orto-dirigente que os referidos grupos funcionais causam.<sup>12</sup> Esse tipo de reação é denominada metalação dirigida ou orto-metalação (DoM – *Direct ortho-Metalation*) e foi descrita pela primeira vez pelos grupos de Gilman e Wittig entre 1939 e 1940.<sup>13</sup> Esta seletividade pode ser resultado do efeito indutivo retirador de elétrons do grupo dirigente, de uma quelação do metal com o grupo orto-dirigente ou por quelação no estado de transição.<sup>6</sup>

Assim como no caso das reações de troca halogênio-metal, as reações de metalação dirigida podem ser altamente favorecidas pelo uso de reagentes mistos de magnésio/lítio, tal como o TMPMgCl·LiCl.<sup>14</sup> De maneira geral, os amidetos de magnésio complexados com cloreto de lítio apresentam alta solubilidade e superior reatividade às conhecidas bases de Hauser, ao mesmo tempo que se mostram tolerantes à presença de vários grupos funcionais que possam estar presentes nos anéis aromáticos.<sup>15</sup> Similarmente, as bases mistas de zinco/lítio aliam melhor reatividade que os amidetos de zinco convencionais e possuem alta estabilidade térmica, podendo ser utilizadas mesmo em reações que demandam aquecimento, incluindo as realizadas em reatores de micro-ondas.<sup>16</sup>

Embora a base TMPMgCl·LiCl possa ser obtida comercialmente, sua preparação é relativamente simples, a partir da reação do turbo Grignard, *i*-PrMgCl·LiCl, com 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH) em THF como solvente, sendo sua concentração facilmente determinada por titulação com ácido benzoico na presença de 4-(fenilazo)difenilamina. Além disso, o diamideto TMP<sub>2</sub>Mg·2LiCl, que apresenta reatividade superior frente a substratos menos ativados, pode ser preparado *in situ* por meio da reação de TMPMgCl·LiCl com TMPLi. Por outro lado, a base TMPZnCl·LiCl pode ser diretamente obtida através da reação de TMPLi com cloreto de zinco, em THF, sendo que o uso de dois equivalentes do amideto de lítio leva à formação da base de zinco TMP<sub>2</sub>Zn·2LiCl (Esquema 2).<sup>17</sup>



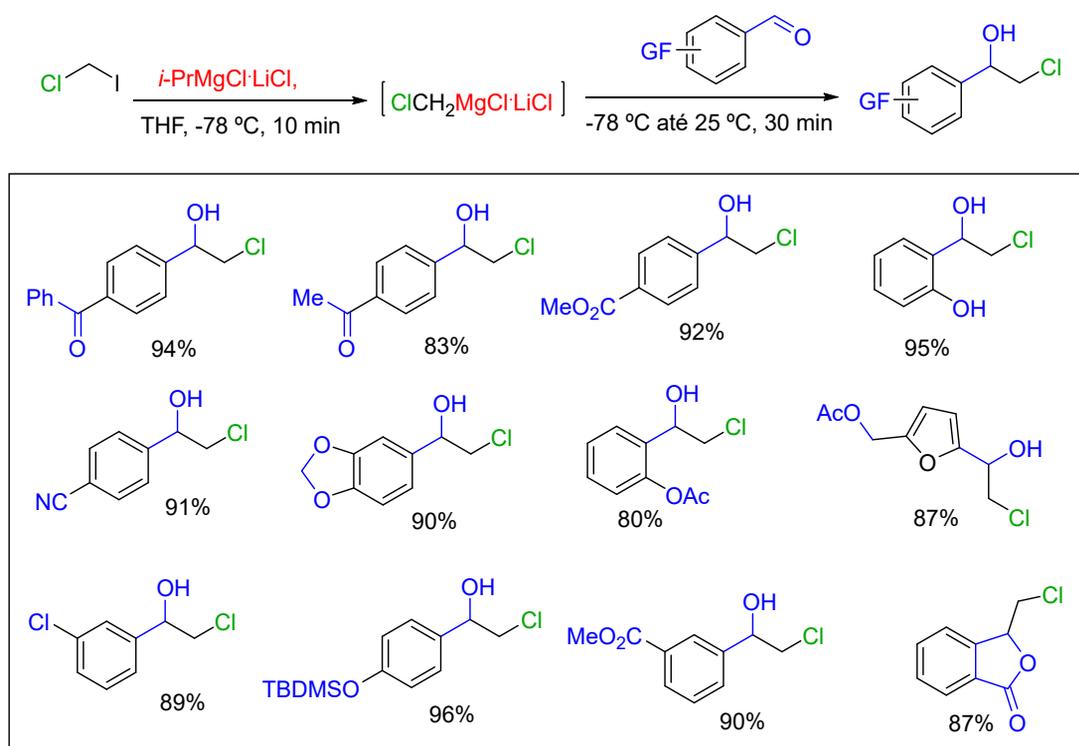
**Esquema 2.** Estratégias comuns de preparação de amidetos mistos de Mg/Li e Zn/Li.

## PREPARAÇÃO DE CLORIDRINAS EMPREGANDO CARBENÓIDES DE MAGNÉSIO

Em 2013, em meio a estudos que buscavam desenvolver opções sintéticas para preparação de intermediários de inibidores de protease do HIV, nos deparamos com a necessidade de preparar cloridrinas funcionalizadas. Entre os métodos disponíveis na literatura, nos chamou atenção o uso de carbenóides de lítio para a síntese, em escala industrial, de alguns desses compostos. A palavra carbenóide, empregada pela primeira vez em 1962,<sup>18</sup> descreve espécies altamente reativas com caráter ambifílico, isto é, possuem um carbono central com características eletrofílicas devido à ligação carbono-halogênio e também características nucleofílicas devido à ligação carbono-metal.<sup>19</sup>

Embora amplamente utilizados, o manuseio de carbenóides de lítio é particularmente difícil, sendo comum a necessidade de temperaturas inferiores a  $-100^\circ\text{C}$  para formação e aplicação como reagente. Por outro lado, assim como no caso de outros organometálicos, os carbenóides de magnésio e de zinco são muito mais estáveis termicamente.<sup>20</sup> Considerando a especial reatividade de reagentes mistos de magnésio e lítio, que aliam boa estabilidade térmica, maior solubilidade e boa reatividade, decidimos investigar a aplicação do turbo Grignard ( $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ) na preparação do carbenóide de lítio-magnésio  $\text{ClCH}_2\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ , bem como explorar sua reatividade diante dos aldeídos. Esse trabalho resultou no desenvolvimento de um método altamente eficiente de preparação de cloridrinas<sup>21</sup> que, como comentado anteriormente, são importantes intermediários para preparação de substâncias bioativas. É importante destacar a possibilidade de formação de derivados em bons rendimentos mesmo na presença de grupos eletrofílicos competitivos com o aldeído, como os grupos cetona, éster e ciano (Esquema 3).

Com o objetivo de ampliar o potencial de aplicação das cloridrinas obtidas, em sua maioria inéditas na literatura, a resolução cinética de alguns derivados usando lipases imobilizadas foi estudada por Porto et al.<sup>22</sup> Além disso, mais recentemente, Kappe et al. demonstraram a possibilidade de preparação e manuseio dessa nova classe de reagentes em fluxo contínuo.<sup>23</sup>



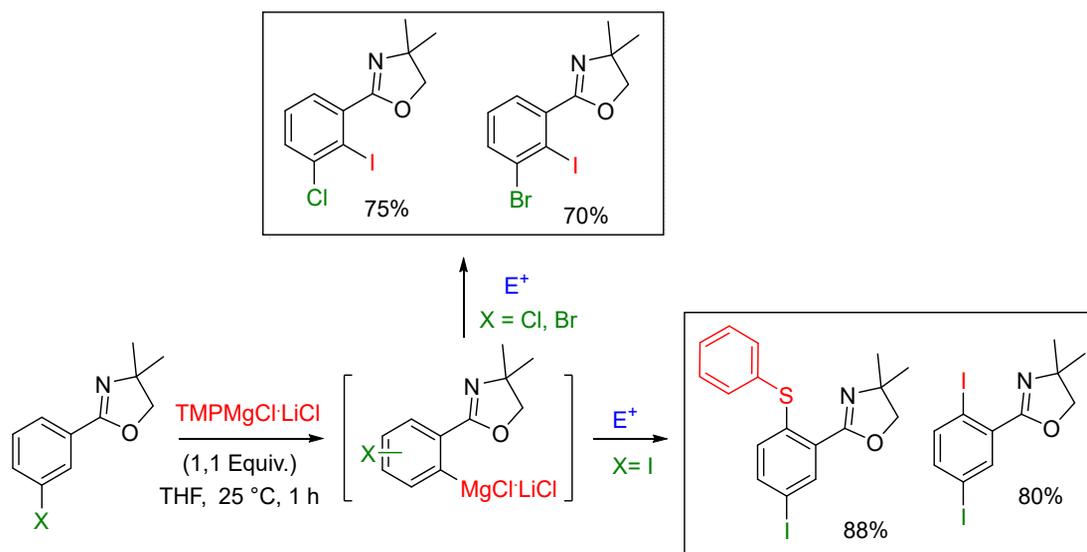
**Esquema 3.** Preparação de cloridrinas funcionalizadas usando o carbenóide  $\text{ClCH}_2\text{MgCl}\cdot\text{LiCl}$ .

## FUNCIONALIZAÇÃO DE FENIL-2-OXAZOLINAS

2-oxazolininas constituem uma ampla família de heterocíclicos de cinco membros de grande utilidade sintética e farmacológica.<sup>24</sup> A grande importância de 2-oxazolininas baseia-se na sua presença em um grande número de compostos biologicamente ativos, bem como sobre a sua aplicação como intermediários em Síntese Orgânica.<sup>25</sup> Nesse contexto, sua estabilidade diante das condições de hidrólise e oxidação as tornam importantes grupos de proteção de ácidos carboxílicos e aminoálcoois. Além disso, 2-oxazolininas são excelentes catalisadores e auxiliares quirais, além de serem usadas como monômeros para a polimerização catiônica via abertura de anel.<sup>26</sup>

A orto-litiação de oxazolininas é uma reação clássica na literatura para funcionalização de anéis aromáticos.<sup>27</sup> Entretanto, suas condições reacionais, que normalmente fazem uso de bases de lítio reativas como *n*-BuLi, são muitas vezes incompatíveis com a presença de grupos funcionais na molécula. Assim, a partir de nosso interesse pelo desenvolvimento de métodos de funcionalização de anéis aromáticos de maneira seletiva e sob condições reacionais brandas, investigamos o uso das bases mistas de Mg/Li e Zn/Li para a orto-funcionalização deste tipo de substrato.<sup>28</sup> Para tanto, inicialmente, escolhemos fenil-2-oxazolininas contendo diferentes halogênios substituindo o anel aromático, pois enquanto eles poderiam contribuir ativando o substrato para a desprotonação, poderiam também trazer informações importantes a respeito de seus efeitos na regiosseletividade do processo. A partir desse estudo, demonstrou-se que halofenil-2-oxazolininas podem ser metaladas sob temperatura ambiente e com altos rendimentos, mesmo com iodo como substituinte, que é altamente suscetível a eliminação nesse tipo de reação. A regiosseletividade da reação é dependente do maior poder orto-dirigente do grupo 2-oxazolinina, sendo que este prevalece aos efeitos indutivos promovidos pelos átomos de halogênios, incluindo o flúor.

Ainda com relação à regiosseletividade dessas reações, efeitos dirigentes dos átomos de cloro e bromo levam de maneira bastante seletiva à desprotonação de hidrogênios da posição orto relativa aos dois grupos, enquanto no caso de iodetos, efeitos estéricos durante a etapa de metalação podem contribuir com a formação de sistemas 1,2,5-trissubstituídos, após a reação com eletrófilos (Esquema 4).

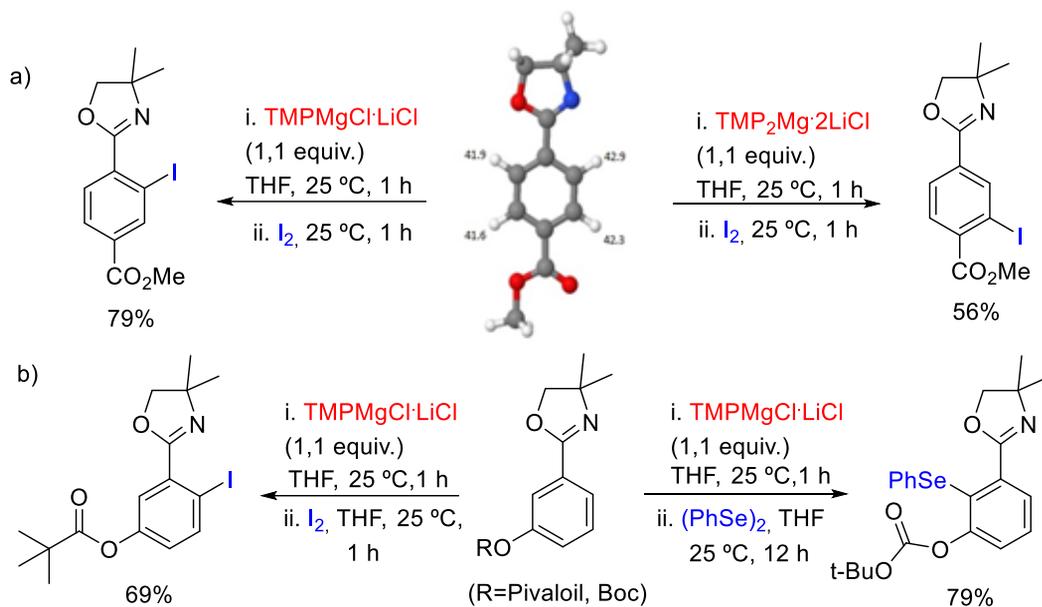


**Esquema 4.** Funcionalização de halofenil-2-oxazolinas empregando  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  e alguns exemplos.

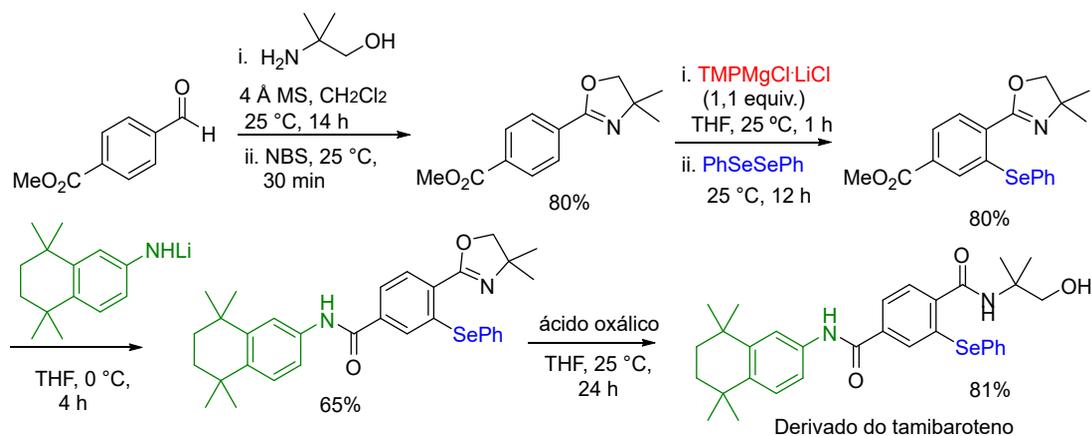
Ao contrário do que ocorre na presença de reagentes organolítico, ésteres são altamente tolerados em reações envolvendo bases mistas de Mg/Li. Esses grupos podem atuar como grupos orto-dirigentes bastante competitivos, mesmo diante de 2-oxazolinas. A partir dessas características, substratos contendo tais grupos funcionais oferecem grandes oportunidades de manipulação de anéis aromáticos através de reações de magnesiação. Nesse sentido, uma descoberta interessante de nosso grupo de pesquisa foi a possibilidade de controlar a regioseletividade de tais reações por meio do uso de diferentes bases.<sup>29</sup> No caso, diante de ésteres convencionais, como benzoatos de metila substituídos com grupos 2-oxazolina, enquanto a reação com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  promove a magnesiação na posição orto ao grupo 2-oxazolina, a base  $\text{TMP}_2\text{Mg}\cdot 2\text{LiCl}$  tem preferência oposta pela posição orto em relação ao grupo éster. Naturalmente, essa regioseletividade complementar é altamente atraente para a química sintética, principalmente pelo fato de que o referido diamideto misto de Mg/Li pode ser facilmente preparado a partir da  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ .

Por meio de estudos computacionais, foi possível estimar a acidez dos hidrogênios envolvidos em ambas as desprotonações. Então, avaliando-se o efeito de proximidade induzido pelo complexo,<sup>30</sup> observou-se que a coordenação da  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  com o grupo 2-oxazolina, que é seguida por uma dramática diminuição do  $\text{p}K_a$  dos hidrogênios da referida posição orto, favorece a desprotonação (Esquema 5, parte a). Já no caso do diamideto, a coordenação se mostra mais rápida com os grupos ésteres do que com a 2-oxazolina. Além disso, com os substituintes derivados de fenóis, é possível ajustar a regioseletividade do processo por meio do uso de ésteres impedidos ou carbonatos, por exemplo (Esquema 5, parte b).

A relevância dessa metodologia é ilustrada na síntese de um derivado estrutural do tamibaroteno, apresentada no Esquema 6, cujo fármaco e análogos tem recebido grande atenção devido ao seu uso no tratamento da leucemia promielocítica aguda.<sup>31</sup>



**Esquema 5.** a) Funcionalização regioseletiva usando diferentes bases mistas de Mg/Li,  $pK_a$  dos hidrogênios aromáticos calculado usando o Gaussian 03; b) Funcionalização regioseletiva de éster e carbonato derivados de fenóis com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ .

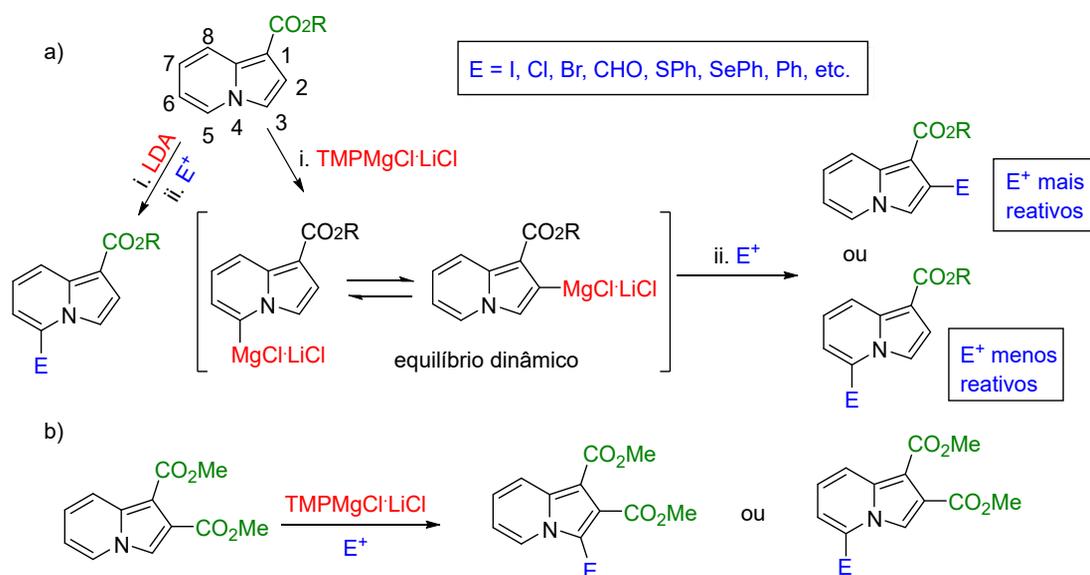


**Esquema 6.** Síntese de um derivado do antitumoral tamibaroteno usando metalação dirigida mediada por  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ .

## FUNCIONALIZAÇÃO DE INDOLIZINAS

O anel piridínico está presente em uma grande quantidade de compostos policíclicos importantes.<sup>32</sup> Entre eles, o anel indolizínico se destaca na química medicinal por ser considerado um bioisómero do indol, além de apresentar resultados promissores contra a tuberculose e estar presente em estruturas de analgésicos, anti-inflamatórios, antivirais e antitumorais.<sup>33</sup> No entanto, apesar de sua relevância, dados na literatura sobre a metalação do anel indolizínico são escassos. Os primeiros estudos sobre a funcionalização dirigida desses compostos foram realizados por pesquisadores da Sanofi Pharma, que utilizaram  $n\text{-BuLi}$  para promover a desprotonação regioseletiva do hidrogênio presente na posição C5 da 2-fenilindolizina.<sup>34</sup> Babaev et al. realizaram alguns estudos adicionais, também utilizando  $n\text{-BuLi}$ , porém apenas alguns substratos pouco funcionalizados foram estudados.<sup>35</sup>

Em 2014, essa química foi revisitada em um estudo de preparação de reagentes organozinco derivados de aril-indolizinas, que puderam ser usados em reações de acoplamento cruzado de Negishi, catalisadas por paládio, dando origem a uma biblioteca de derivados diarílicos com propriedades luminescentes.<sup>36</sup> No caso de indolizinas substituídas com ésteres na posição C1, a aplicação de amidetos de lítio e bases mistas de Mg/Li mostrou-se bastante interessante, pois permitiu a funcionalização regioseletiva desses compostos em bons rendimentos.<sup>37</sup> Também neste caso, observou-se um interessante controle de regioseletividade na funcionalização das posições C2 e C5, de acordo com a base selecionada ou mesmo do eletrófilo escolhido (Esquema 7a). Esse controle pôde ser racionalizado por meio de cálculos dos  $pK_a$  para os hidrogênios aromáticos, utilizando o programa Gaussian 03, que indicaram a preferência dos amidetos de lítio pelo hidrogênio mais ácido do substrato, ao passo que as bases mistas de Mg/Li, entre elas a  $TMPMgCl \cdot LiCl$ , promoveram a metalação de maneira regioseletiva na posição C2 do anel indolizínico. Isto se deve a uma favorável complexação do grupo éster com a base, levando à formação do produto cinético. Além disso, a observação de que a regioseletividade das reações é dependente da reatividade dos eletrófilos<sup>38</sup> corrobora para a existência de um equilíbrio dinâmico entre espécies organometálicas geradas a partir da etapa de desprotonação.



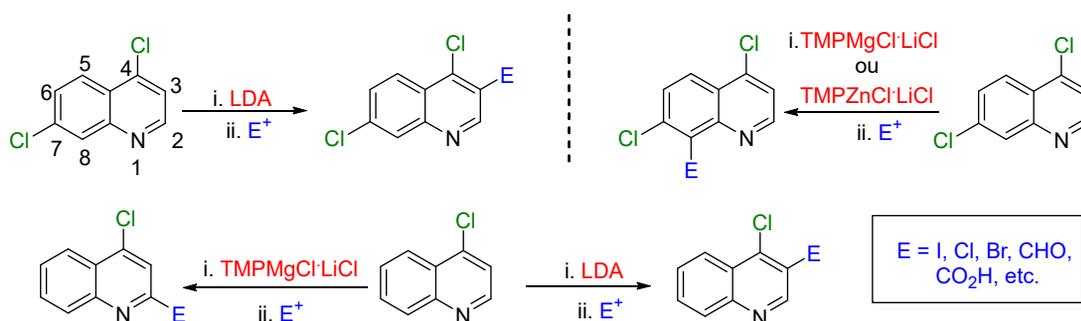
**Esquema 7.** Funcionalização dirigida de indolizinas substituídas com ésteres usando LDA e  $TMPMgCl \cdot LiCl$ .

Quando indolizinas substituídas com ésteres ou grupos ciano nas posições C1 e C2 são utilizadas, observa-se um controle regioseletivo similar. No entanto, o efeito nestes casos pode ser explicado pela maior capacidade de alguns eletrófilos de afetar o complexo base-substrato, favorecendo a formação de produtos termodinâmicos em detrimento dos cinéticos. Assim, constata-se que a estratégia de metalação dirigida é uma opção interessante para a síntese de arilindolizinas funcionalizadas em posições específicas tanto na porção indólica quanto na porção piridínica. Também avaliada, a reação de ativação C-H usando intermediários indolizínicos borilados mostrou-se igualmente importante e complementa o arsenal de ferramentas para funcionalização seletiva das indolizinas aromáticas.<sup>39</sup>

## FUNCIONALIZAÇÃO DE QUINOLINAS

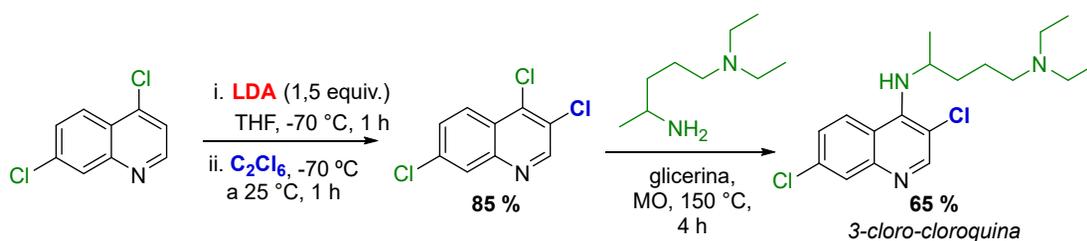
Entre os N-heterociclos, as quinolinas e seus derivados têm sido um dos esqueletos do tipo azanafaleno mais estudados como estrutura privilegiada.<sup>40</sup> Recentemente, alguns trabalhos publicados demonstraram a relevância do uso de quinolinas e seus análogos na busca por novos quimioterápicos, principalmente por meio da inibição de enzimas do tipo tirosina quinase, proteassoma e as envolvidas na polimerização da tubulina e no reparo de DNA, o que é exemplificado pelos fármacos bosutinibe, lenvatinibe, cabozantinibe e neratinibe.<sup>41</sup>

O anel quinolínico é bastante suscetível a ataques de nucleófilos reativos, sendo as posições C2 e C4 particularmente reativas. Quando são utilizados amidetos metálicos sob condições adequadas, a funcionalização deste heterociclo pode resultar em derivados isolados em bons rendimentos e com alta regioseletividade. Entre os substratos quinolínicos, os substituídos com cloro são particularmente importantes e podem ser usados para dirigir metalações seletivas.<sup>42</sup> Por exemplo, no caso da 4,7-dicloroquinolina, reações de litiação ocorrem rapidamente na posição C3, que contém o hidrogênio mais ácido do substrato. Por outro lado, as reações com as bases  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  ou  $\text{TMPZnCl}\cdot\text{LiCl}$  ocorrem na posição C8 com alta eficiência. A regioseletividade apresentada pode ser atribuída à possibilidade de coordenação das bases com o nitrogênio quinolínico. No caso da 4-cloroquinolina, o mesmo efeito de coordenação com  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  e a ausência de ativação extra do hidrogênio H8 dirige a metalação para C2, enquanto para as bases de lítio, como LDA, o hidrogênio H3 é seletivamente abstraído (Esquema 8).



**Esquema 8.** Funcionalização regioseletiva de cloroquinolinas empregando diferentes bases.

De maneira geral, cloroquinolinas funcionalizadas podem ser obtidas em rendimentos de razoáveis a excelentes por meio das estratégias listadas anteriormente. Nesse contexto, enquanto as reações de litiação devem ser realizadas em temperaturas baixas (normalmente abaixo de  $-70^\circ\text{C}$ ), as reações de magnesiação e de zincação são bastante seletivas sob temperatura ambiente. A importância da funcionalização seletiva de cloroquinolinas com amidetos metálicos pode ser ilustrada por sua aplicação na preparação de um análogo do fármaco antimalárico cloroquina. Assim, após uma etapa de litiação da 4,7-dicloroquinolina com LDA, a reação do intermediário organometálico com hexacloroetano gera o derivado triclorado esperado, com 85% de rendimento. A aminação da posição C4 com *N,N*-dietilpentano-1,4-diamina pode ser feita utilizando glicerina como um solvente verde de caráter polar, com 65% de rendimento (Esquema 9).<sup>42</sup>

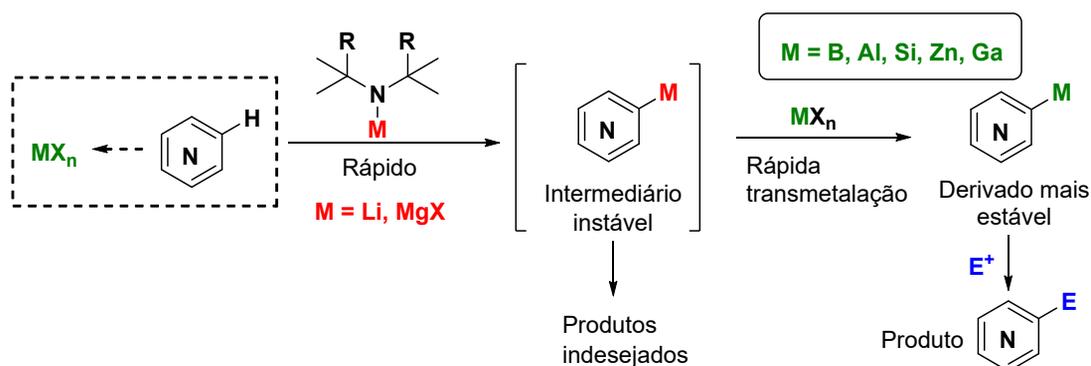


**Esquema 9.** Uso de uma litiação dirigida para obtenção de um análogo do fármaco cloroquina.

## METALAÇÃO SELETIVA DE N-HETEROCICLOS EMPREGANDO “*IN SITU TRAPPING*”

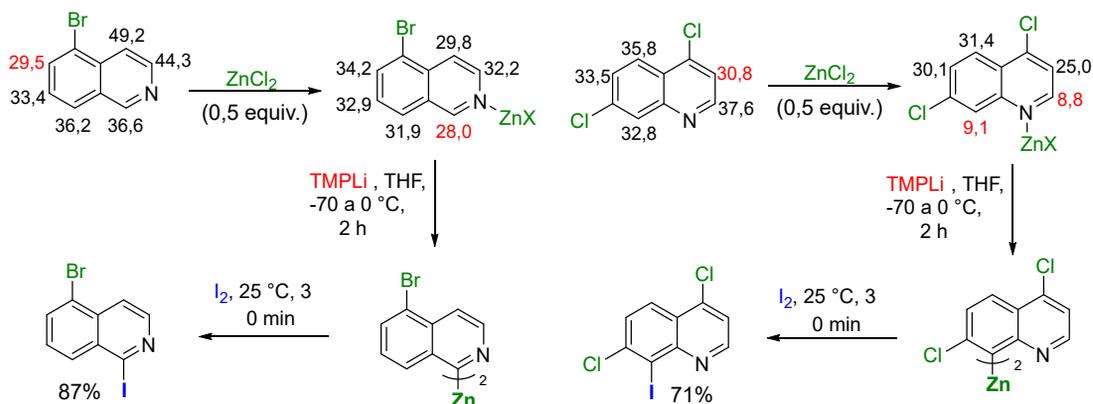
Uma estratégia conveniente para preparar organometálicos a partir de substratos orgânicos sensíveis é conhecida como “*in situ trapping*”, em que reagentes do tipo organolítio e outros organometálicos polares (incluindo intermediários de organomagnésio reativos) são rapidamente interceptados por outros sais metálicos assim que são gerados, resultando em espécies organometálicas mais estáveis.<sup>43</sup>

Além de possibilitar a funcionalização de substratos aromáticos sensíveis via metalação, a estratégia pode auxiliar no controle da regioselectividade da reação por meio da ativação do substrato pelos sais metálicos em solução (Esquema 10).



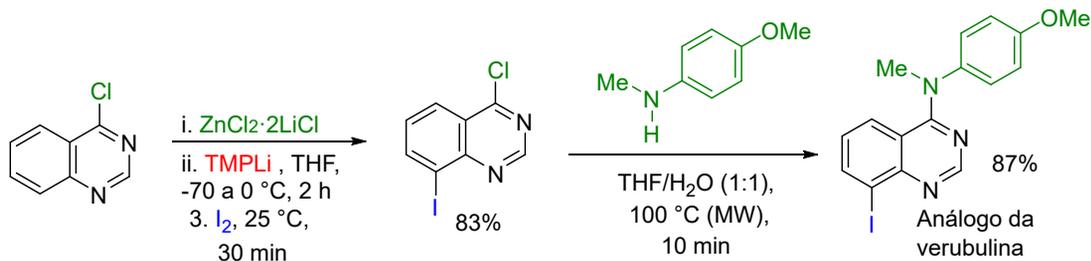
**Esquema 10.** Funcionalização de N-heterociclos usando a estratégia de *in situ trapping*.

A respeito dessa estratégia, a pré-complexação de  $\text{ZnCl}_2$  com o substrato antes da adição dos reagentes organometálicos (TMPLi ou  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ) tem demonstrado resultados promissores no que diz respeito à regioselectividade e à velocidade das reações de metalação. Recentemente, a influência da coordenação do sal de zinco na ativação de determinadas posições de substratos da classe das quinolinas, quinoxalinas, quinazolininas e isoquinolinas foi determinada com o auxílio de cálculos computacionais de  $\text{p}K_a$ .<sup>44</sup> Esse estudo demonstrou que, embora todos os hidrogênios dos substratos tenham sua acidez alterada, hidrogênios vizinhos ao sítio de coordenação são muito mais afetados e tornam-se mais ácidos. Além disso, de acordo com esses cálculos, o efeito do cloreto de zinco se mostra mais efetivo do que o da coordenação da base com o substrato. Vale destacar que, devido à grande estabilidade dos intermediários organozinco gerados, as reações normalmente geram poucos subprodutos e fornecem os produtos em rendimentos variando de razoáveis a bons (Esquema 11).



**Esquema 11.** Funcionalização de N-heterociclos usando a estratégia *in situ trapping* e, em destaque, valores de  $\text{p}K_a$  dos hidrogênios aromáticos, calculados via Gaussian 03, usando  $\text{ZnCl}_2$  como espécie complexante.

Finalmente, a aplicação da estratégia *in situ trapping* na síntese de um análogo do verubulina, uma substância com atividade antitumoral em escala nanomolar,<sup>45</sup> demonstrou o potencial dessa metodologia na obtenção de moléculas bioativas. No caso, a pré-coordenação da 4-cloroquinazolinina com cloreto de zinco possibilitou que o hidrogênio H8 fosse desprotonado de maneira seletiva, permitindo a funcionalização por meio da reação do organozinco gerado com eletrófilos. Em seguida, a partir de uma reação de aminação usando uma mistura de THF e  $\text{H}_2\text{O}$  como solvente, o análogo da verubulina pôde ser obtido com 87% de rendimento (Esquema 12).



**Esquema 12.** Aplicação da estratégia de *in situ trapping* na preparação de um análogo do antitumoral verubulina.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Embora as reações de troca halogênio-metal e de metalação dirigida possam ser consideradas como métodos clássicos de funcionalização de compostos aromáticos e heterocíclicos, nos últimos anos a química dos organometálicos foi profundamente impactada pelo desenvolvimento dos reagentes mistos de magnésio/lítio e zinco/lítio, entre outros. Esses modernos reagentes aliam reatividade e alta seletividade, tendo sido encontradas, recentemente, várias aplicações em Síntese Orgânica, sobretudo na preparação de produtos naturais e de fármacos.<sup>46</sup> Além disso, devido à boa capacidade de coordenação com grupos orto-dirigentes, eles têm se mostrado ferramentas de funcionalização complementares aos reagentes organometálicos convencionais, permitindo a exploração de posições pouco ativadas em substratos aromáticos e heterocíclicos.

Com base em reagentes clássicos, a técnica de *in situ trapping* vem, aos poucos, ganhando atenção da comunidade de química sintética, sobretudo por oferecer, de maneira relativamente simples, a possibilidade de manipulação seletiva de substratos heterocíclicos sensíveis, como quinoxalinas e quinazolinas. Além disso, ferramentas computacionais podem ser usadas para prever sítios de metalação com grande eficiência, trazendo racionalização aos planejamentos sintéticos.

Finalmente, os recentes avanços na química de fluxo contínuo têm permitido a manipulação sintética de intermediários altamente reativos, possibilitando assim novas e modernas aplicações sintéticas de reagentes organometálicos.<sup>47</sup> Esses desenvolvimentos, fundamentais para a implementação de processos reacionais automatizados, terão grande impacto no futuro da Química Orgânica Sintética.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Universidade de São Paulo, pela estrutura e suporte, e às agências de fomento FAPESP, CAPES, CNPq e FINEP, pelo financiamento dos estudos e projetos. Somos também gratos ao Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS), pela colaboração dos docentes e alunos que dele fazem parte, em especial aos pesquisadores Msc. Thiago dos Santos e Dr. Dartagnan de Sá Pires Ferreira, pelas valiosas sugestões ao texto.

## REFERÊNCIAS

1. Knochel, P. Em *Handbook of Functionalized Organometallics*; Knochel, P.; ed.; vol 1. Weinheim: Wiley-VCH, 2005, cap.1.
2. Smith, M. B. *Organic Synthesis*. New York: McGraw-Hill, 1994.
3. Carey, F. A.; Sunderberg, R. A.; *Advanced Organic Chemistry-Part B: Reactions and Synthesis*, 5<sup>th</sup> ed., Springer: New York, 2007.
4. a) Haag, B.; Mosrin, M.; Ila, H.; Malakhov, V.; Knochel, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794; b) Snieckus, V.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879; c) Tezuka, N.; Shimojo, K.; Hirano, K.; Komagawa, S.; Yoshida, K.; Wang, C.; Miyamoto, K.; Saito, T.; Takita, R.; Uchiyama, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9166.
5. a) Mulvey, R. E.; Mongin, F.; Uchiyama, M.; Kon-do, Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802; b) L'Helgoual'ch, J. M.; Seggio, A.; Chevallier, F.; Yonehara, M.; Jeanneau, E.; Uchiyama, M.; Mongin, F.; *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 177 d) Chevallier, F.; Mongin, F.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 595.
6. Mongin, F.; Quéguiner, G.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4059.
7. a) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7681; b) Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1503; c) Rohbogner, C. J.; Wunderlich, S. H.; Clososki, G. C.; Knochel, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1781; d) Rohbogner, C. J.; Wagner, A. J.; Clososki, G. C.; Knochel, P.; *Org. Synth.* **2009**, *86*, 374.
8. Clososki, G. C.; Rohbogner, C. J.; Knochel, P.; WO2008087057 (A1), **2008**.
9. Gilman, H.; Bebb, R. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109.
10. Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253.
11. Krasovskiy, A.; Knochel, P.; *Angew. Chem.* **2004**, *43*, 3333.
12. Elschenbroich, C.; Salzer, A.; *Organometallics - A Concise Introduction*, 2<sup>th</sup> ed., Weinheim: Wiley-VCH, 1992.
13. Wittig, G.; Fuhrmann, G.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1940**, *73*, 1197.
14. a) Santos, F. M.; Batista, J. H. C.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *Synlett* **2015**, *26*, 2795; b) Souza, C. R.; Gonçalves, A. C.; Amaral, M. F. Z. J.; Dos Santos, A. A.; Clososki, G. C.; *Targets Heterocycl. Syst.* **2017**, *20*, 365; c) Bozzini, L. A.; Batista, J. H.; Mello, M. B. M.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4186.
15. Krasovskiy, A.; Krasovskaya, V.; Knochel, P.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *118*, 3024.
16. Rohbogner, C. J.; Wunderlich, S. H.; Clososki, G. C.; Knochel, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 1781.
17. a) Mosrin, M.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1837; a) Rohbogner, C. J.; Wirth, S.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1984. c) Bresser, T.; Mosrin, M.; Monzon, G.; Knochel, P.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4686.
18. Closs, G. L.; Closs, L. E.; *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 431.
19. a) Lhermet, R.; Ahmad, M.; Fressigné, C.; Silvi, B.; Durandetti, M.; Maddaluno, J.; *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10249. b) Pasco, M.; Gilboa, N.; Mejuch, T.; Marek, I.; *Organometallics* **2013**, *32*, 942.
20. Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Lopes, J. L. C.; Clososki, G. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2015**, *26*, 2175.
21. a) Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Soldi, R. A.; Clososki, G. C.; *Synthesis* **2015**, *47*, 1455. b) Nishimura, R. H.; Toledo, F. T.; Lopes, J. L.; Clososki, G. C.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 287.
22. Ferreira, I. M.; Nishimura, R. H.; Ana, B. D. A.; Clososki, G. C.; Yoshioka, S. A.; Porto, A. L.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5062.
23. von Keutz, T.; Cantillo, D.; Kappe, O.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7537.
24. a) Li, Q.; Woods, K. W.; Claiborne, A.; Gwaltney, S. L.; Barr, K. J.; Liu, G.; Warner, R. B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 465; b) Khanum, S. A.; Khanum, N. F.; Shashikanth, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4597; c) Frump, J. A.; *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483.
25. Tan, L. T.; Williamson, R. T.; Gerwick, W. H.; Watts, K. S.; McGough, K.; Jacobs, R. J.; *Org. Chem.* **2000**, *65*, 419.
26. a) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1; b) Johnson, J. S.; Evans, D. A.; *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325; c) Jeong, S. Y.; Nguyen, Q. P. B.; Kim, H. J.; Kim, T. H.; *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 4133; d) Chen, L. A.; Ding, X.; Gong, L.; Meggers, E.; *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 5623; e) Makino, A.; Kobayashi, S.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1251.
27. Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3158-3159.
28. Batista, J. H. C.; dos Santos, F. M.; Bozzini, L. A.; Vessecchi, R.; Oliveira, A. R. M.; Clososki, G. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 967
29. Bozzini, L. A.; dos Santos, T.; Murie, V. E.; Mello, M. B. M.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1204.
30. Smith, T. E.; Mourad, M. S.; Velandar, A. J.; *Heterocycles* **2002**, *57*, 1211.
31. Miwako, I.; Kagechika, H.; *Drugs Today* **2007**, *43*, 563.

32. Patil, P.; Sethy, S. P.; Sameena, T.; Shailaja, K.; *Asian J. Res. Chem.* **2013**, *6*, 888.
33. a) Hazra, A.; Mondal, S.; Maity, A.; Naskar, S.; Saha, S.; Paira, R.; Sahu, K. B.; Paira, P.; Ghosh, S.; Sinha, C.; Samanta, A.; Banerjee, S.; Mondal, N. B.; *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *46*, 2132; b) Lingala, S.; Nerella, R.; Cherukupally, R.; Das, A. K.; *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2011**, *6*, 128; c) Sharma, V.; Kumar, V.; *Med. Res. Chem.* **2014**, *23*, 3593.
34. Rernard, M.; Gubin, J., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4433.
35. a) Kuznetsov, A. G.; Bush, A. A.; Rybakov, V. B.; Babaev, E. V.; *Molecules* **2005**, *10*, 1074; b) Kuznetsov, A. G.; Bush, A. A.; Babaev, E. V.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 749.
36. Amaral, M. F. Z. J.; Deliberto, L. A.; de Souza, C. R.; Naal, R. M. Z. G.; Naal, Z.; Clososki, G. C.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3249.
37. Amaral, M. F. Z. J.; Baumgartner, A. A.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 238.
38. a) Robert, N.; Bonneau, A.-L.; Hoarau, C.; Marsais, F.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6071; b) Fukuda, T.; Ohta, T.; Sudo, E.-i.; Iwao, M.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2734.
39. Bertallo, C. R. de S.; Arroio T. R.; Toledo, F. Z. J. M.; Sadler, S. A.; Vessecchi, R.; Steel, P. G.; Clososki, G. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *31-32*, 5205.
40. Wang, Z.; Hu, J.; Yang, X.; Feng, X.; Li, X.; Huang, L.; Chan, A. S. C.; *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1871.
41. a) Ding, H. X.; Leverett, C. A.; Kyne, R. E.; Liu, K. K.-C.; Sakya, S. M.; Flick, A. C.; O'Donnell, C. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2005; b) Flick, A. C.; Ding, H. X.; Leverett, C. A.; Kyne, R. E.; Liu, K. K.-C.; Fink, S. J.; O'Donnell, C. J.; *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6480; c) Deeks, E. D.; *Drugs* **2017**, *77*, 1695.
42. Murie, V. E.; Nishimura, R. H. V.; Rolim, L. A.; Vessecchi, R.; Lopes, N. P.; Clososki, G. C.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 871.
43. Brikci-Nigassa, N. M.; Bentabed-Ababsa, G.; Erb, W.; Mongin, F.; *Synthesis* **2018**, *50*, 3615.
44. Nishimura, R. H. V.; Murie, V. E.; Vessecchi, R.; Clososki, G. C.; *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 11106.
45. Banerjee, S.; Arnst, K. E.; Wang, Y.; Kumar, G.; Deng, S.; Yang, L.; Li, G.; Yang, J.; White, S. W.; Li, W.; Miller, D. D.; *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1704.
46. Nishimura, R. H. V.; Vaz, A. L. L.; Bozzini, L. A.; Murie, V. E.; Clososki, G. C.; *Tetrahedron* **2019**, *75*, 464.
47. Ketels, M.; Konrad, D. B.; Karaghiosoff, K.; Trauner, D.; Knochel, P.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1666.

## ALQUINOS CALCOGÊNICOS: ESTRUTURAS-CHAVES PARA A CONSTRUÇÃO DE NÚCLEOS QUINOLÍNICOS, PROPARGILAMINAS E ÉSTERES VINIL $\beta$ -BORILADOS VIA REAÇÕES MULTICOMPONENTES

Isadora M. de Oliveira<sup>a</sup> e Hélio A. Stefani<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** alquinos calcogênicos; reações multicomponentes; calcogênios

### INTRODUÇÃO

O ano de 2019 foi eleito pela ONU como o Ano Internacional da Tabela Periódica, quando completou 150 anos da descoberta bem-sucedida do sistema periódico publicado e organizado por Dmitri Ivanovich Mendeleev em 1869.<sup>1a</sup> A Tabela Periódica organizada por Mendeleev, era composta por filas horizontais e em ordem crescente de massa atômica, mostrando que as linhas verticais haviam elementos com propriedades químicas e físicas semelhantes. No entanto, a atual é um pouco diferente, sendo baseada na sequência de números atômicos e ditada pelo número de prótons existentes no átomo.<sup>1b</sup>

A linha vertical 16 (Figura 1), composta pelos elementos oxigênio, selênio, telúrio, polônio e livermório é conhecida como calcogênios e todos possuem 6 elétrons na camada de valência. O termo calcogênio vem do grego “Khalkos”, que significa cobre ou minério, e “genos”, aquilo que dá origem, significando “originário do cobre” ou “que vem do minério”.<sup>2</sup>

PERIODIC TABLE OF THE ELEMENTS

**Figura 1.** Tabela periódica, em destaque a família 16 – calcogênios. (Fonte: [sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/periodic-table-of-elements-names.html](http://sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biology/periodic-table-of-elements-names.html). Acesso em: 18 out de 2020).

Em 1782, na Transilvânia, Franz Müller von Reichenstein descobriu o telúrio, que do latim “*tel-lus*” significa terra, sendo uma impureza dos minérios de ouro.<sup>3a</sup> Já em 1817, o selênio foi identificado por Jöns Jacob Berzelius como subproduto da produção de ácido sulfúrico.<sup>3b</sup> Por muitos anos, esses

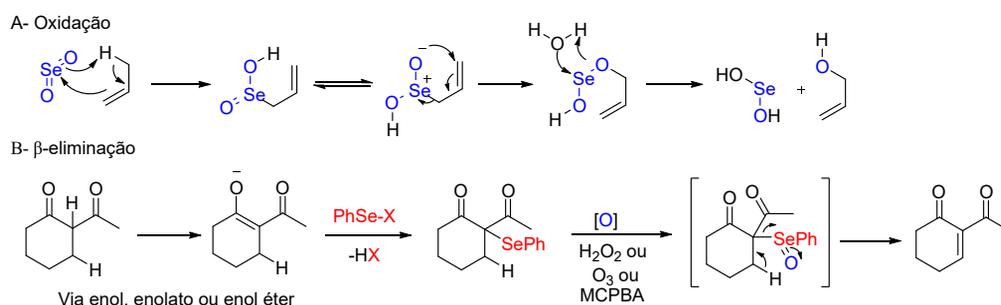
<sup>a</sup> Departamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

dois elementos foram negligenciados por acreditar-se que eles causavam altos efeitos tóxicos aos humanos, entretanto, apenas na década de 1950 verificou-se que o selênio, em quantidades muito pequenas, tornou-se um elemento essencial na dieta animal, porém uma dieta isenta pode trazer sérios danos.<sup>4</sup>

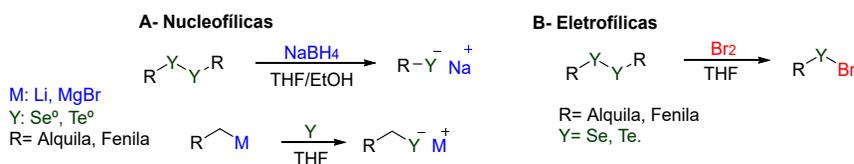
Nos últimos 30 a 40 anos as aplicações desses dois elementos em síntese orgânica ganhou destaque, tornando-se uma alternativa interessante nas diversas classes de compostos que vêm sendo sintetizados. Além disso, possuem grande potencial farmacológico, como, por exemplo, antioxidantes, antitumoral, antivirais, antimicrobianos, anti-hipertensivos e antifúngicos.<sup>5</sup>

Os compostos contendo selênio e telúrio são versáteis e podem ser aplicados como reagentes, em diversas transformações químicas, bem como intermediários sintéticos para a obtenção de moléculas com maiores graus de complexidade e como produtos finais de interesse farmacológico. Em relação aos reagentes de selênio são amplamente utilizados em reações clássicas, como a oxidação de alquenos empregando dióxido de selênio ( $\text{SeO}_2$ ) e a  $\beta$ -eliminação de hidreto usando uma espécie eletrofílica de selênio (Esquema 1).<sup>6</sup>



**Esquema 1.** A- Oxidação de alquenos utilizando dióxido de selênio. B-  $\beta$ -Eliminação de hidreto utilizando  $\text{PhSe-X}$ .

Compostos contendo selênio ou telúrio podem ser obtidos via introdução de espécies nucleofílicas ou eletrofílicas calcogênicas. Os ânions de organosselênio e organotelúrio são nucleófilos eficientes e usualmente são preparados *in situ*, pois são espécies sensíveis ao ar (oxidação).<sup>7</sup> As espécies nucleofílicas podem ser preparadas a partir de disselenetos ou diteluretos de diarila ou dialquila com agentes redutores (por exemplo,  $\text{NaBH}_4$ ),<sup>8</sup> ou a partir da inserção de selênio ou telúrio elementar em reagentes de Grignard ou organolítio (Esquema 2A).<sup>9</sup>



**Esquema 2.** Síntese de espécies eletrofílicas e nucleofílicas de selênio e telúrio.

As espécies eletrofílicas são preparadas via reação entre disselenetos (ou diteluretos) de diarila (ou dialquila) e fontes de halogênios (mais comum com  $\text{Br}_2$  ou  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) (Esquema 2B). Esses compostos são extremamente reativos, pois possuem bons grupos de saída (bromo ou cloro).<sup>10</sup>

No quesito reatividade, os compostos orgânicos contendo selênio e telúrio reagem similarmente, na maioria das vezes, e têm atraído a atenção em síntese orgânica devido ao seu emprego como intermediários em reações de formação de ligações carbono-carbono<sup>11</sup>, carbono-metal, carbono-halogênio e carbono-heteroátomo.<sup>12-14</sup> Além disso, os compostos organosselênio e organotelúrio vêm sendo explorados em reações multicomponentes.<sup>15,16</sup>

As reações multicomponentes (RMC's) são processos convergentes em que três ou mais materiais de partida são adicionados de maneira *one-pot*, formando apenas um produto com a incorporação de todos ou da maior parte dos precursores na molécula final.<sup>17,18</sup>

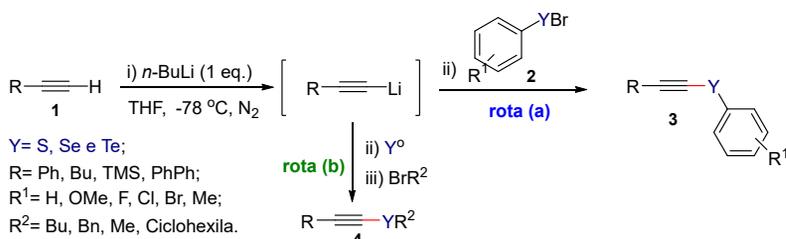
Neste capítulo, serão apresentadas metodologias via reações multicomponentes utilizando alquinos calcogênicos para a obtenção de quinolinas calcogênicas, propargilaminas calcogênicas,

hidroboração de alquinos calcogênicos. A estrutura-chave para a síntese desses compostos são os alquinos calcogênicos, que foram sintetizados via reações de adição de espécies eletrofílicas e nucleofílicas de selênio e telúrio.

## ALQUINOS CALCOGÊNICOS

Alquinos calcogênicos são amplamente utilizados como materiais de partida em diversos núcleos heterocíclicos, o que não significa que suas aplicações em reações químicas tenham se esgotado.

As bibliotecas de alquinos calcogênicos internos e terminais podem ser sintetizadas por duas rotas distintas (Esquema 3, rota **A** e rota **B**).<sup>11</sup> A primeira etapa é a desprotonação do alquino terminal com a utilização de *n*-butil lítio, obtendo assim o acetileto de lítio. Essa reação é realizada em baixas temperaturas, geralmente a  $-78^{\circ}\text{C}$ , com solventes apróticos (tetracloreto de carbono –  $\text{CCl}_4$  ou tetraidrofurano – THF), por aproximadamente uma hora sob atmosfera de nitrogênio ou argônio.

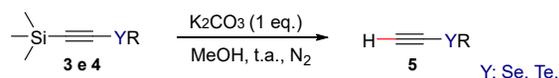


**Esquema 3.** Síntese dos alquinos calcogênicos.

Depois da formação do acetileto de lítio, na rota **A** é adicionada uma espécie eletrofílica de brometo de arila calcogênico, levando à formação dos alquinos calcogênicos **3**. As espécies eletrofílicas de enxofre, selênio e telúrio (compostos **2**) são geradas via reação entre o dicalcogeneto de diarila e bromo em solventes apróticos, tais como: diclorometano, tetracloreto de carbono e THF. Os compostos brometo de fenilselenenila e brometo de feniltiolato são passíveis de isolamento e são obtidos como um sólido roxo e um sólido vermelho, respectivamente. Enquanto os demais são gerados *in situ* e transferidos via cânula para reagirem com o acetileto de lítio.

A outra maneira de sintetizar os compostos acetilênicos funcionalizados é através da adição de enxofre, selênio ou telúrio na forma elementar seguida pela adição de um substrato eletrofílico (brometo de benzila, brometo de butila, brometo de ciclo-hexila ou iodometano) – rota **B** – formando, assim, os alquinos calcogênicos **4**.

Algumas metodologias necessitam de alquinos calcogênicos terminais como precursores, sendo necessário utilizar os alquinos calcogênicos internos contendo o grupo trimetilsilano ( $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ). Esse grupo é passível de sofrer reação de desililação<sup>19</sup>, gerando os alquinos calcogênicos terminais correspondentes. De maneira geral, a reação de destilação dos substratos com carbonato de potássio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) em metanol (MeOH) à temperatura ambiente, leva à desprotonação dos alquinos calcogênicos em excelentes rendimentos e sem formação de subprodutos (Esquema 4).

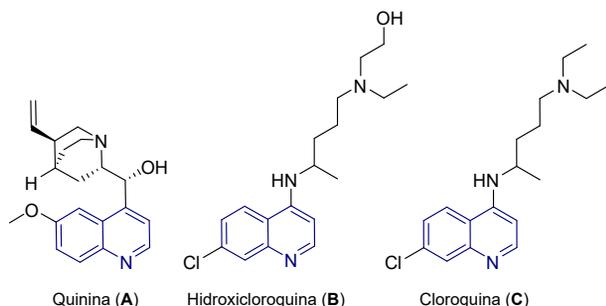


**Esquema 4.** Síntese dos alquinos calcogênicos terminais **5**.

## SÍNTESE DE QUINOLINAS CALCOGÊNICAS 2,4-DISSUBSTITUÍDAS E 2,3,4-TRISSUBSTITUÍDAS

O núcleo quinolínico representa uma importante classe de compostos heterocíclicos presentes em um vasto número de produtos de ocorrência natural e em compostos biologicamente ativos. Entre os fármacos derivados da quinolina mais difundidos entre os antimaláricos pode-se citar a quinina

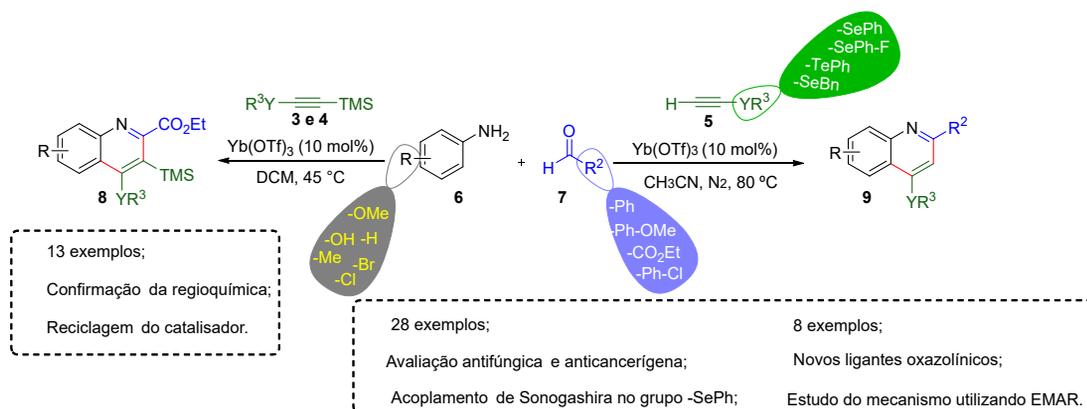
(Figura 2, Estrutura A).<sup>20</sup> Por outro lado, compostos que ganharam destaque em 2020 durante a pandemia de SARS-CoV-2 (Covid-19) foram a hidroxicloroquina e a cloroquina (Figura 2, Estruturas B e C).<sup>21</sup> A importância desse núcleo quinolínico não se resume apenas aos antimaláricos, mas também pode ser evidenciada em um amplo campo de atividades biológicas, entre as quais pode-se citar: antiprotozoária, antituberculostática, anticancerígena, antipsicótica, anti-inflamatória, antioxidante, anti-HIV, antifúngica, antibacteriana, antimicrobiana e também para o tratamento de doenças neurodegenerativas.<sup>22</sup>



**Figura 2.** Derivados do núcleo quinolínico: quinina (A), hidroxicloroquina (B) e cloroquina (C).

Nos últimos anos, o crescente interesse na síntese de novos derivados quinolínicos com diversidade molecular desencadeou o desenvolvimento de uma variedade de metodologias<sup>23</sup> e, nesse contexto, os alquinos têm sido empregados como matéria-prima para a construção desses derivados, uma vez que são de extrema importância.<sup>24</sup>

Tendo em vista o grande potencial dos compostos calcogênicos e dos núcleos quinolínicos, planejou-se unir as características dos dois substratos em uma nova molécula. Desta forma, utilizou-se os alquinos calcogênicos internos e terminais, anilinas com diferentes padrões de substituição e aldeídos, como substratos padrões na presença de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  em DCM (quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas) e  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  e ACN a 80 °C (quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas), resultando em novos derivados de quinolinas calcogênicas (Esquema 5).



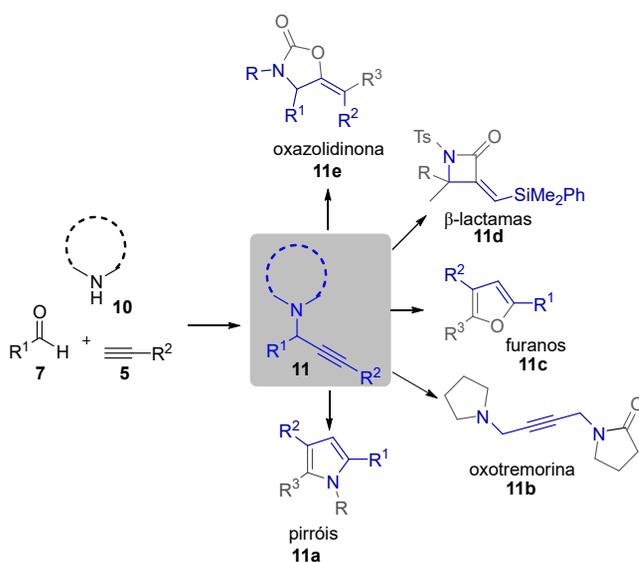
**Esquema 5.** Síntese de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas e 2,3,4-trissubstituídas.

A reação de Povarov mostrou-se um método eficiente para a síntese de bibliotecas de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas e 2,3,4-trissubstituídas. Entre os catalisadores estudados, o que mais se destacou foi o triflato de itérbio  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , e entre as inúmeras vantagens podemos citar: estabilidade, fácil manuseio, além de poder ser utilizado sem a presença de solventes, reutilização desse catalisador, sendo estudado na síntese de quinolinas calcogênicas 2,3,4-trissubstituídas. A biblioteca de quinolinas calcogênicas 2,4-dissubstituídas foi empregada em ensaios biológicos enquanto substâncias anticancerígenas e antifúngicas, mostrando-se promissora.

## SÍNTESE DE PROPARGILAMINAS CALCOGÊNICAS

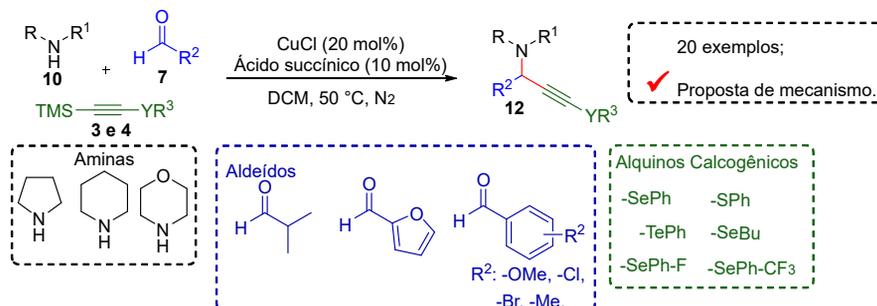
Outra reação multicomponente é o acoplamento A<sup>3</sup> (amina, aldeído e alquino) que é utilizado na síntese de propargilaminas. Esses núcleos são estruturas-chaves de produtos naturais e farmacêuticos, tais como: β-lactamas, análogos de oxotremorina e peptídeos (Figura 3).<sup>25</sup> Do mesmo modo, propargilaminas são estruturas privilegiadas por inibirem enzimas que estão diretamente relacionadas com o Alzheimer.<sup>26</sup>

O acoplamento A<sup>3</sup> é um método aprimorado que permite o uso de catalisadores metálicos, sendo um método mais eficiente e que procede com maior economia atômica, não sendo necessária a utilização de bases fortes para a desprotonação do alquino terminal, formando assim o acetileto metálico. Além de ocorrer a formação da imina ou íon imínio *in situ* a partir da condensação da amina e do aldeído.



**Figura 3.** Derivados de propargilaminas na síntese de compostos biologicamente ativos.

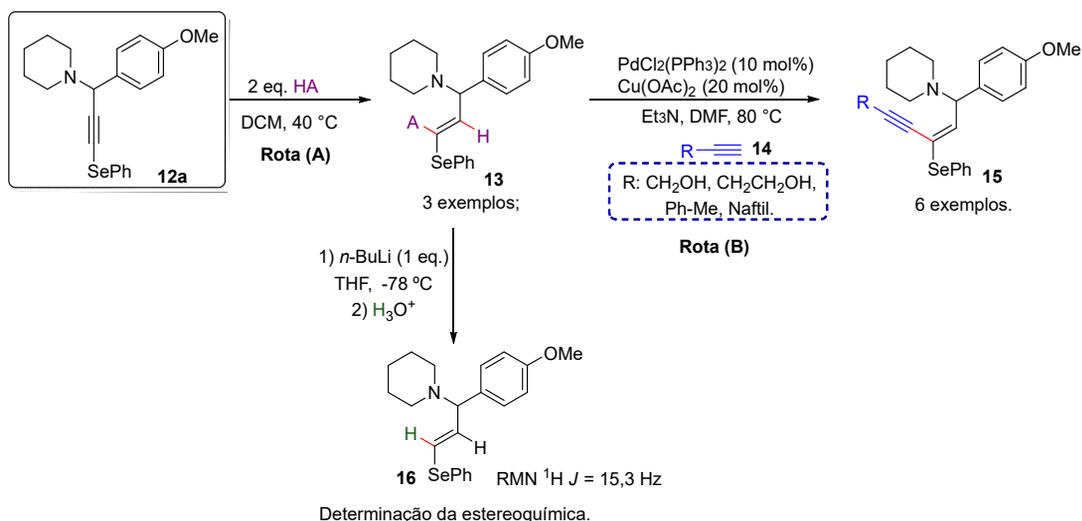
Visando avaliar o espaço químico para a síntese de novos compostos organocalcogênicos (propargilaminas calcogênicas) alguns alquinos calcogênicos internos foram melhor explorados. Utilizando a catálise de cobre foi possível realizar *in situ* a reação de desililação<sup>12</sup> e formar o intermediário acetileto calcogênico de cobre, que na sequência se adiciona ao íon imínio, formando assim a nova biblioteca de propargilaminas calcogênicas (Esquema 6).



**Esquema 6.** Acoplamento A<sup>3</sup> na síntese das propargilaminas calcogênicas.

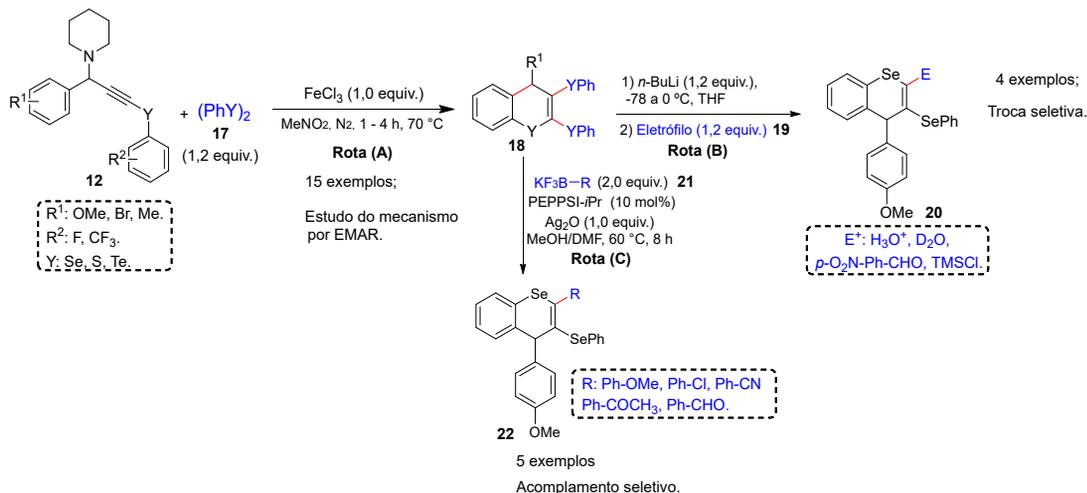
Como dito, as propargilaminas calcogênicas são intermediários sintéticos importantes, sendo esses compostos empregados em diversas reações, como hidroalogenação (Esquema 7, rota **A**), com posterior síntese de eninos calcogênicos (Esquema 7, rota **B**). A regio- e estereosseletividade da hidroalogenação foi determinada com o tratamento do composto proveniente da adição de HI (ácido

iodídrico) a  $-78^{\circ}\text{C}$  com *n*-butil lítio em THF seguido da hidrólise (adição de  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) com retenção de configuração. O isômero foi identificado pelo valor da constante de acoplamento ( $J$ ) pela análise de RMN  $^1\text{H}$ , a qual foi de 15,3 Hz indicando assim a estereoquímica *E*.



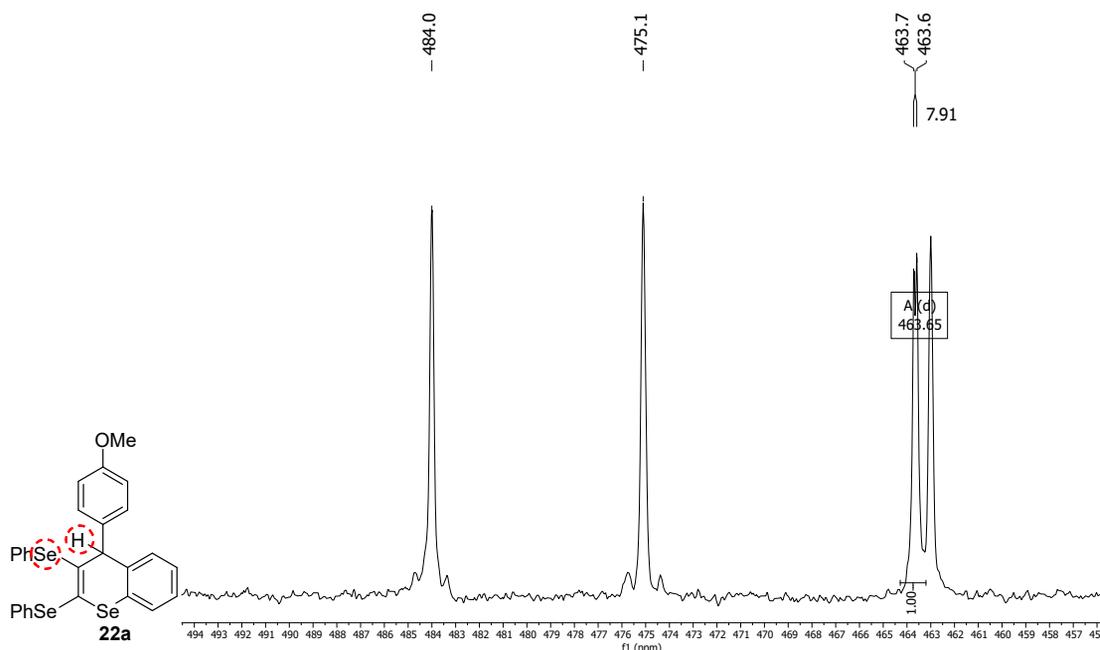
**Esquema 7.** Emprego de propargilaminas calcogênicas em diversas reações de funcionalização.

Propargilaminas calcogênicas foram utilizadas na síntese de 4*H*-cromenos calcogênicos (Esquema 8, rota **A**), que em seguida foram empregadas em reações de troca SePh/Li adicionando diversos eletrófilos (Esquema 7, rota **B**) e na reação de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (Esquema 8, rota **C**), sendo o primeiro protocolo a utilizar o grupo SePh.



**Esquema 8.** Síntese e funcionalização de 4*H*-cromenos calcogênicos.

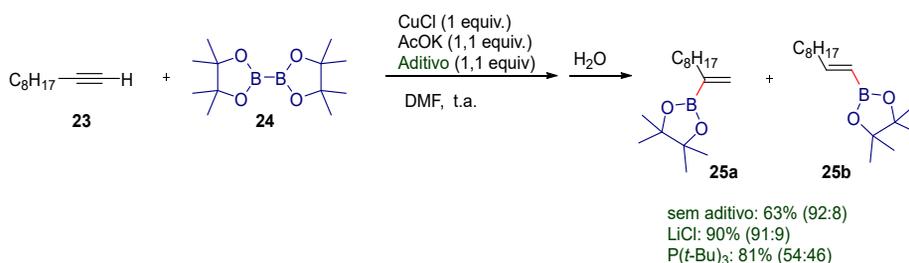
A análise de RMN de  $^{77}\text{Se}$  mostra um aspecto interessante dos 4*H*-cromenos calcogênicos, em que, no espectro, observa-se um duplete em um dos sinais do selênio presente nesses compostos (Figura 4), o que indica o acoplamento entre H-Se. Os ângulos diedrais foram medidos e o valor encontrado foi entre  $103^{\circ}$  e  $110^{\circ}$ , o que não corrobora com os dados da curva de Karplus, pois nessa curva tem-se que quanto mais próximo de  $90^{\circ}$  o ângulo diedral, a constante de acoplamento ( $J$ ) será mais próxima de 0. Já na curva *like*-Karplus, que descreve os acoplamentos calcogênio-hidrogênio, indica que quanto mais próximo de  $90^{\circ}$  o ângulo diedral maior o valor de  $J$ .



**Figura 4.** Espectro de RMN de  $^{77}\text{Se}$  a 57 MHz de um derivado de 4H-cromeno calcogênico em  $\text{CDCl}_3$ .

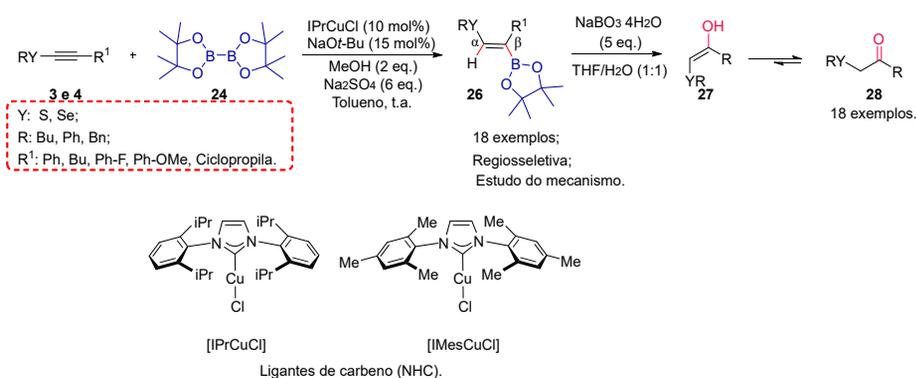
## HIDROBORAÇÃO DE ALQUINOS CALCOGÊNICOS INTERNOS

Alquinos são muito empregados como intermediários na síntese orgânica, como no acoplamento de Sonogashira.<sup>27</sup> A funcionalização mais comum é a C-H em alquinos terminais, devido ao H ser ácido, o que facilita sua remoção. Outras transformações, como as apresentadas neste capítulo, também são realizadas, entretanto a hidroboração vem ganhando destaque, pois ocorre a adição de H-Bpin em uma ligação  $\pi$ .<sup>28</sup> O primeiro trabalho foi desenvolvido por Miyaura et al.<sup>29</sup> em 2000, utilizando alquinos terminais com  $\text{B}_2\text{pin}_2$  como fonte de boro, na presença de quantidades estequiométricas de  $\text{CuCl}$  (cloreto de cobre) e  $\text{AcOK}$  (acetato de potássio) em DMF (*N,N*-dimetilformamida) (Esquema 9).

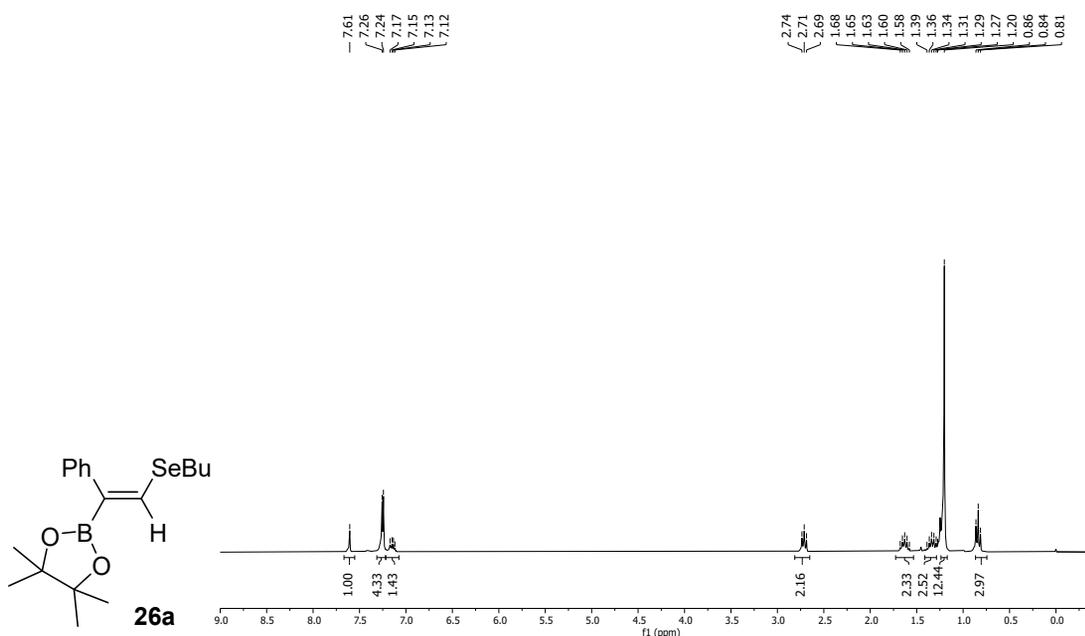


**Esquema 9.** Primeira reação de hidroboração em alquinos desenvolvida por Miyaura et al.

A hidroboração é realizada geralmente em alquinos terminais e condições brandas, sendo usados geralmente catalisadores de cobre, bases volumosas e temperatura ambiente.<sup>30</sup> Por outro lado, são poucas metodologias que utilizam alquinos internos<sup>31</sup> e mais escasso ainda é o uso de alquinos calcogênicos internos. Sendo assim, foi realizada a hidroboração em alquinos calcogênicos internos, de maneira seletiva (Figura 5), com catalisador  $\text{IPrCuCl}$  (que é sintetizado a partir de  $\text{CuCl}$  e  $\text{IPr.HCl}$ ), base  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (*tert*-butóxido de sódio), metanol ( $\text{MeOH}$ ) como aditivo (doador de H e regenerador do catalisador),  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (sulfato de sódio) em tolueno à temperatura ambiente (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntese de ésteres calcogênicos vinil β-borilados e sua funcionalização na síntese de α-calcogenocetonas.



**Figura 5.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300 MHz de um derivado de éster calcogênico vinil β-borilado em CDCl<sub>3</sub>.

Os ésteres calcogênicos vinil β-borilados são interessantes por serem utilizados em diversas reações, como acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura e na síntese de uma série de compostos biologicamente ativos.<sup>32</sup> Aqui, foram utilizados na síntese de α-calcogenocetonas, pois metodologias para a síntese desses compostos ainda requerem condições pouco brandas e é necessário o uso de materiais muito específicos. Portanto, foi utilizada uma condição já descrita na literatura<sup>33</sup> para a oxidação de compostos de boro, em que é necessário o uso de perborato de sódio (NaBO<sub>3</sub>·4H<sub>2</sub>O), uma mistura de solventes THF/H<sub>2</sub>O, sendo que em apenas 1 hora as α-calcogenocetonas foram obtidas.

## CONCLUSÕES

Neste capítulo foram apresentadas metodologias multicomponentes para a síntese e funcionalização de novos compostos contendo enxofre, selênio e telúrio. A primeira reação descrita foi a síntese dos materiais de partida, os quais foram essenciais para a obtenção de todos os novos compostos descritos. Os materiais de partida são os alquinos calcogênicos internos assimétricos e terminais contendo diversos grupos (arila e alquila) e os elementos enxofre, selênio e telúrio na posição α e o grupo TMS (-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) na posição β.

Em um primeiro momento foi possível obter duas classes de núcleos quinolínicos calcogênicos: 2,4-dissubstituídos e 2,3,4-trissubstituídos. Nessas rotas foram utilizados anilinas, aldeídos e os alquinos calcogênicos correspondentes (terminal e interno), sob catálise de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  em dois diferentes solventes: acetonitrila (ACN) e diclorometano (DCM). Os núcleos quinolínicos calcogênicos 2,4-dissubstituídos resultaram em 28 exemplos, que foram enviados para avaliação antifúngica e anticancerígena. Esses compostos foram funcionalizados via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, especificamente na posição 4 (em que está localizado o grupo  $-\text{SePh}$ ), obtendo-se 8 exemplos. Além disso, foi proposto um mecanismo para essa transformação com o auxílio da espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), pois foi utilizado  $\text{PdCl}_2$  e núcleos oxazolínicos como um novo sistema catalítico.

Os núcleos quinolínicos calcogênicos 2,3,4-trissubstituídos adicionaram mais 13 exemplos à biblioteca de novos compostos. A fim de confirmar a regioquímica da reação, foi utilizado TBAF para a remoção do grupo  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ , confirmando a localização na posição 3 do anel. Também tornou-se possível realizar a reciclagem do catalisador  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , pois ao utilizar o solvente diclorometano, o catalisador à temperatura ambiente se torna insolúvel, facilitando a filtração e sua recuperação.

Em relação à síntese de propargilaminas calcogênicas, elas foram obtidas utilizando diversas aminas secundárias cíclicas, aldeídos e alquinos calcogênicos internos, somando mais 20 exemplos. Nessa metodologia, foi desenvolvido um sistema catalítico ( $\text{CuCl}$  – ácido succínico) para que ocorresse a desililação e a formação do calcogênio acetilato de cobre *in situ*, com posterior adição ao íon imínio (condensação *in situ* do aldeído e da amina secundária). Reações de funcionalização desses núcleos também foram realizadas, sendo a primeira reação de hidroalogenação utilizando 3 diferentes ácidos:  $\text{HBr}$ ,  $\text{HI}$  e  $p\text{-TsOH}$ . O produto proveniente do  $\text{HI}$  foi utilizado para a confirmação da estereoquímica da reação e também foi utilizado na síntese de eninos calcogênicos via reação de acoplamento cruzado de Sonogashira, fornecendo 6 exemplos. A outra reação de funcionalização das propargilaminas calcogênicas foi a síntese de 4*H*-cromenos calcogênicos via reação de ciclização com  $\text{FeCl}_3$  e dicalcogenetos de diarila/dialquila, somando mais 15 exemplos. A fim de ampliar a variedade reacional, foi realizada a troca  $-\text{SePh}/\text{Li}$  com posterior adição de diferentes eletrófilos, que forneceram 4 exemplos. Por fim, foram obtidos 5 exemplos ao empregar os 4*H*-cromenos calcogênicos em reações de acoplamento cruzado de Suzuki.

Enfim, foram empregados os alquinos calcogênicos internos em reações de hidroboração sob catálise de  $\text{IPrCuCl}$ ; essa classe de catalisadores mostrou grande seletividade nessas reações, fornecendo apenas um isômero. Com essa metodologia foram obtidos 18 produtos contendo selênio e 7 com enxofre. A fim de mostrar a viabilidade sintética desses compostos, eles foram empregados em reações de oxidação da espécie de boro para a formação de álcoois, obtendo enóis que se convertem rapidamente em  $\alpha$ -calcogenocetonas, resultando em 12  $\alpha$ -selenocetonas e 4  $\alpha$ -tiocetonas, que comprovaram a viabilidade sintética desses compostos.

Essa vasta biblioteca de novos compostos contendo enxofre<sup>34</sup> confirma a grande aplicabilidade e interesse desses compostos calcogênicos na área de síntese orgânica, deixando amplo o espectro de possibilidades para a exploração na síntese de outros compostos e no desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de moléculas de interesse.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pela concessão da bolsa de doutorado e apoio financeiro para a realização desta pesquisa. A todos os colaboradores que ajudaram no desenvolvimento desse projeto.

## REFERÊNCIAS

- (a) <http://www.unesco.org/new/pt/brasil/abou-t-this-office/prizes-and-celebrations/2019-international-year-of-the-periodic-table-of-chemical-elements/> acessada em fevereiro 2020. (b) Toma, H. E.; *Quim. Nova* **2019**, *42*, 468.
- Jensen, W. B.; *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 1063.
- (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Wöhler, F.; *Liebigs Ann. Chem.* **1852**, *84*, 69.
- Comasseto, J. V.; Ferreira, J. T. B.; Do Canto, M. M.; *Quim. Nova* **1979**, *2*, 58.
- Mlochowski, J.; Kloc, K.; Lisiak, R.; Potaczal, P.; Wójtowicz, H.; *Arkivoc* **2007**, (vi), 14.
- Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach* Oxford University Press, Londres, 1999.
- Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2697.
- Pearson, R. G.; Sobel, H.; Songstad, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 319.

9. Miyashita, M.; Suzuki, T.; Hoshino, M.; Yoshikoshi, A.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12469.
10. Arase, A.; Masuda, Y.; *Chem. Lett.* **1976**, 785.
11. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662. (b) Manarin, F.; Gay, R. M.; Schneider, C. C.; Zeni, G.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701. (c) Stefani, H. A.; Leal, D. M.; Manarin, F.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6495.
12. Rhoden, C. R. B.; Zeni, G.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301. (b) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803. (c) Nakamura, M.; Ilies, L.; Otsubo, S.; Nakamura, E.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 944. (d) Reich, H. J.; Bevan, M. J.; Gudmundsson, B. Ö.; Puckett, C. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3436.
13. Stefani, H. A.; Silva, N. C. S.; Vasconcelos, S. N. S.; Manarin, F.; Souza, F. B.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2809.
14. Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244.
15. Shabaan, S.; Ba, L. A.; Abbas, M.; Burkholz, T.; Denkert, A.; Gohr, A.; Wessjohann, L. A.; Sasse, F.; Weber, W.; Jacob, C.; *Chem. Commun.* **2009**, 4702. (b) Cui, F.; Chen, J.; Mo, Z.; Su, S.; Chen, Y.; Ma, X.; Tang, H.; Wang, H.; Pan, Y.; Xu, Y.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 930. (c) Liu, H.; Fang, Y.; Yin, L.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10866.
16. Cui, F.-h.; Chen, J.; Mo, Z.-y.; Su, S.-x.; Chen, Y.-y.; Ma, X.-l.; Tang, H.-t.; Wang, H.-s.; Pan, Y.-m.; Xu, Y.-l.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 925.
17. Bharate, J. B.; Vishwakarma, R. A.; Bharate, S. B.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 42020.
18. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
19. (a) Samanta, P. K.; Banerjee, R.; Richards, R. M.; Biswas, P.; *Appl. Organometal Chem.* **2018**, *32*, 1. (b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
20. Jin, J.; Guidi, S.; Abada, Z.; Amara, Z.; Selva, M.; George, M. W.; Poliakoff, M.; *Green Chem.* **2017**, *19*, 2439. (b) Bao, L.; Liu, J.; Xu, L.; Hu, Z.; Xu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1870. (c) Ahmed, W.; Zhang, S.; Yu, X.; Yamamoto, Y.; Bao, M.; *Green Chem.* **2018**, *20*, 261.
21. <https://www.ems.com.br/esclarecimentos-sobre-o-uso-da-hidroxicloroquina-release,1082.html>, acessada em Outubro 2020.
22. (a) Liu, G.; Qian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Leu, L.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147. (b) Liu, G.; Qian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Liu, L.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147.
23. (a) Huang, H.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5476. (b) Bharate, J. B.; Wani, A.; Sharma, S.; Reja, S. I.; Kumar, M.; Vishwakarma, R.; Kumar, A.; Bharate, S. B.; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6267. (d) Sakai, N.; Tamura, K.; Shimamura, K.; Ikeda, R.; Konakahara, T.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 836.
24. (a) Bao, L.; Liu, J.; Xu, L.; Hu, Z.; Xu, X.; *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1870. (b) Bagdi, A. K.; Santra, S.; Rahman, M.; Majee, A.; Hajra, A.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 24034.
25. (a) Zhang, Q.; Chen, J.; Gao, W.; Ding, J.; Wu, H.; *Appl. Organometal. Chem.* **2010**, *24*, 809. (b) Ju, Y.; Li, C.; Varma, R. S.; *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 891. (c) Di Pietro, O.; Alencar, N.; Esteban, G.; Viayna, E.; Szalaj, N.; Vázquez, J.; Juárez-Jiménez, J.; Sola, I.; Pérez, B.; Solé, M.; Unzeta, M.; Muñoz-Torrero, D.; Luque, F. J.; *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 4835.
26. Peshkov, V.; Pereshivko, O.; Eychen, E. V. V.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3790. (b) Yoo, W.; Zhao, L.; Li, C.; *Aldrichimica Acta* **2011**, 44.
27. Sonogashira, K.; *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 46.
28. Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, T.; *Chem. Lett.* **2000**, 982.
29. Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.
30. (a) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y.; Hoveyda, A. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859. (b) Lee, J.-E.; Kwon, J.; Yun, J.; *Chem. Commun.* **2008**, 733.
31. (a) Moure, A. L.; Arrayás, R. G.; Cárdenas, D. J.; Alonso, I.; Carretero, J. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7219. (b) Armstrong, M. K.; Goodstein, M. B.; Lalic, G.; *J. Am. Chem.* **2018**, *140*, 10233. (c) Cheng, L.-J.; Mankad N. P.; *J. Am. Chem.* **2017**, *139*, 10200.
32. Montevicchio, P. C.; Navacchi, M. L.; Spagnolo, P.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5846.
33. Radomkit, S.; Hoveyda, A. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3387.
34. (a) De Oliveira, I. M.; Vasconcelos, S. S. N.; Barbeiro, C. S.; Correira, T. C.; Shamim, A.; Pimenta, D. C.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Manarin, F.; *New J. Chem.* **2017**, *41*, 9884. (b) De Oliveira, I. M.; Pimenta, D. C.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Manarin, F.; *New J. Chem.* **2018**, *42*, 10118. (c) De Oliveira, I. M.; Darbem, M. P.; Esteves, C. H. A.; Pimenta, D. C.; Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Manarin, F.; *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3907. (d) De Oliveira, I. M.; Esteves, C. H. A.; Darbem, M. P.; Pimenta, D. C.; Zukerman-Schpector, J.; Ferreira, A. G.; Stefani, H. A.; Manarin, F.; *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3163. (e) De Oliveira, I. M.; Esteves, C. H. A.; Darbem, M. P.; Sartorelli, A.; Correira, T. C.; Rodrigues-Oliveira, A. F.; Pimenta, D. C.; Zukerman-Schpector, J.; Manarin, F.; Stefani, H. A.; *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3545.

## ABORDAGENS SINTÉTICAS PARA CRISTAIS LÍQUIDOS CONTENDO N-HETEROCICLOS

Aloir A. Merlo<sup>a</sup>, Eduard Westphal<sup>b</sup> e Hugo Gallardo<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** cristais Líquidos; N-heterociclos; materiais funcionalizados

### INTRODUÇÃO (O INÍCIO DA LINHA DE PESQUISA NO BRASIL)

O grupo de Cristais Líquidos da UFSC iniciou-se com a chegada de três físicos ao Departamento de Física da UFSC, sendo dois norte-americanos, PhD John Dale Gault (1972) e Ted Ray Taylor (1975), e um indiano, PhD Subramania Jayaraman (1973), que passaram a integrar o corpo docente do Curso de Pós-Graduação em Físico-Química e iniciaram as primeiras pesquisas sobre Cristais Líquidos termotrópicos e liotrópicos. Em 1982, com a chegada do professor Hugo Gallardo ao departamento de física (UFSC), deu-se início às pesquisas no Brasil sobre Síntese de Cristais Líquidos Termotrópicos. Em 1996, Hugo transferiu-se para o Departamento de Química e, no ano seguinte (1997), tornou-se Professor titular, onde permanece, até o momento presente, atuando em atividades de pesquisa, extensão e no ensino de graduação e pós-graduação na área de química orgânica. Seu principal interesse em pesquisa são os cristais líquidos, o planejamento molecular de novos cristais líquidos funcionais, a exploração das propriedades desses materiais, com especial ênfase na relação estrutura-atividade, e avaliação das possíveis aplicações. Este capítulo tem como coautores seus ex-alunos de doutorado, o professor doutor Aloir Antonio Merlo (UFRGS), doutor da primeira turma do PPGQ da UFSC, e o professor doutor Eduard Westphal (UFSC), orientando número 16.

### HETEROCICLOS PARA CRISTAIS LÍQUIDOS CALAMÍTICOS E CURVADOS

Antes de apresentarmos nossas contribuições e resultados obtidos ao longo dos últimos anos, é importante ressaltar brevemente algumas premissas fundamentais e relevantes sobre a estrutura básica de cristais líquidos termotrópicos e sua importância no planejamento e sínteses desses cristais líquidos. Um pré-requisito essencial para que uma molécula desenvolva as propriedades de cristal líquido (CL), seja calamítico ou discóticos, é a anisometria das moléculas, isto é, uma de suas dimensões moleculares é muito diferente do que as outras duas. Esse fator estrutural favorece um processo de auto-organização molecular, em que fluidez e organização são simultaneamente observadas, o que é justamente a característica central desses materiais e, por consequência, resulta nas suas propriedades únicas e fascinantes.<sup>1</sup> Por serem sistemas fluidos e dinâmicos, o comportamento mesomórfico de um mesógeno é fortemente dependente da anisometria e de fatores específicos da sua arquitetura molecular, de forma que pequenas alterações na sua estrutura ou geometria molecular podem acarretar mudanças significativas em suas propriedades mesomórficas. Assim, nesse contexto, os heterociclos que contêm átomos como N, O, S e Se, que apresentam diferenças no tamanho, eletronegatividade e polarizabilidade, resultarão em consequências diretas na geometria molecular, polaridade e distribuição da densidade eletrônica das respectivas moléculas. Sendo assim, essas modificações também influenciam significativamente nas propriedades, como no tipo de mesofase, nas temperaturas de transição de fase, constantes dielétricas, birrefringência, ferroeletricidade, entre outras.<sup>1</sup> Considerando a diversidade de metodologias sintéticas disponíveis para a síntese de compostos heterocíclicos, inúmeras combinações de heteroátomos podem ser concebidas para formação de anéis de 5 e 6 membros,

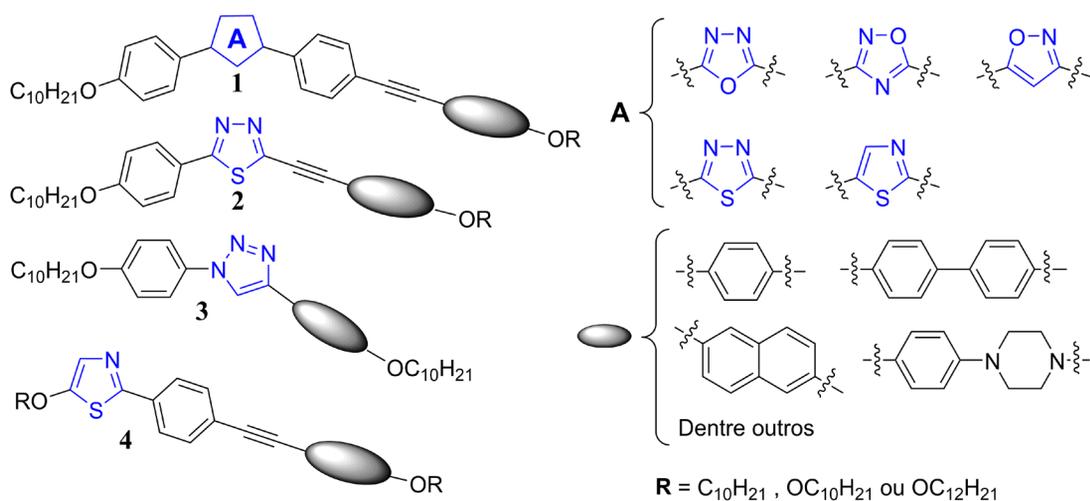
a Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

b Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina

levando a diversos heterociclos com suaves diferença tanto estruturais como eletrônicas, o que nos permite desenvolver materiais feitos sob medida e com propriedades previsíveis.

Existem dois grandes interesses no estudo da síntese de cristais líquidos contendo heterociclos. O primeiro está mais relacionado a uma pesquisa de base e diz respeito ao aprofundamento do conhecimento da relação estrutura x propriedades nesses materiais. Um maior conhecimento sobre esse tema permite um planejamento e desenvolvimento de materiais mais robustos e eficientes. O segundo está mais direcionado à aplicação dos materiais, haja vista que cristais líquidos  $\pi$ -conjugados contendo *N*-heterociclos têm sido objeto de intensos estudos para aplicações na eletrônica orgânica, como em diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs), transistores de efeito de campo orgânico (OFETs), fotovoltaicos (PVs e OPVs), células solares sensibilizadas por corante (DSSCs), emissão de luz polarizada etc.<sup>2</sup>

Um exemplo da grande influência de modificações estruturais sobre as propriedades gerais dos cristais líquidos está representado a seguir (Figura 1). Moléculas semelhantes com pequenas modificações (principalmente no heterociclo central) tiveram suas propriedades alteradas. Por exemplo, na série 1, a alteração do heterociclo 1,3,4-oxadiazol para o 1,2,4-oxadiazol resultou na estabilização de mesofases, menor estabilidade térmica de decomposição e uma considerável redução no rendimento quântico de luminescência, mesmo os compostos sendo isoméricos entre si. Mais informações comparativas entre essas séries (1-4) podem ser encontradas em outro trabalho publicado pelo grupo, em que também foram explorados outros heterociclos e diferentes modificações estruturais, como exemplificado abaixo.<sup>3</sup> Adiante serão apresentadas algumas séries de compostos líquido-cristalinos com base em *N*-heterociclos que vêm sendo desenvolvidos pelos grupos de pesquisa nos últimos anos, sendo o conteúdo subdividido por heterociclo.

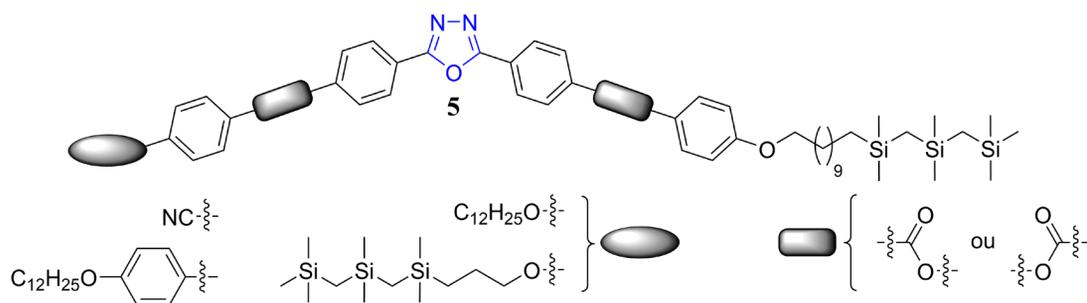


**Figura 1.** Séries de compostos curvados assimétricos luminescentes preparados em trabalhos do grupo de pesquisa.

### 1,3,4-OXADIAZOL

Por sua versatilidade, fácil obtenção, grande estabilidade química e térmica, alta polaridade e por favorecer a luminescência, o heterociclo 1,3,4-oxadiazol tem atraído considerável atenção no planejamento de cristais líquidos nas mais diversas formas.<sup>4</sup> Conforme demonstrado anteriormente (Figura 1), o grupo de pesquisa também tem participado ativamente no desenvolvimento de materiais contendo esse heterociclo em específico, sendo um dos pioneiros no tema e já tendo sido reconhecido pelo enorme número de citações em artigos científicos.<sup>5</sup> Apesar de a maior parte dos trabalhos explorar o 1,3,4-oxadiazol para o preparo de cristais líquidos calamíticos (alongados), muitos estudos têm voltado a atenção para a curvatura inerente ao heterociclo, almejando cristais líquidos dos tipos curvados que são um grande foco atualmente na área. O diferencial é que esses CL curvados apresentam uma

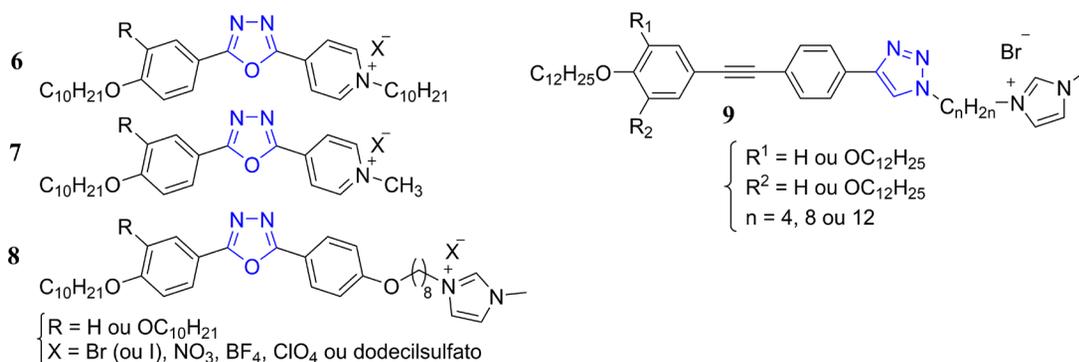
grande e nova variedade de formas de auto-organização, podendo resultar em estruturas macroscopicamente quirais (embora as moléculas em si não sejam quirais), ou mesmo em propriedades ferro e antiferroelétricas em sistemas fluidos. Outro interesse particular no uso do heterociclo nesses materiais é a busca da biaxialidade na mesofase nemática, a qual poderá ser empregada nas próximas tecnologias de *display* com uma resposta de comutação muito mais rápida, em comparação aos nemáticos torcidos dos CL calamíticos, podendo levar a uma redução considerável de custos e aumento de eficiência.<sup>6</sup>



**Figura 2.** Estrutura das moléculas de CL curvados contendo o heterociclo 1,3,4-oxadiazol e grupos carboxilanos.

Buscando aumentar o conhecimento sobre o uso de 1,3,4-oxadiazóis em CL curvados, bem como preencher algumas lacunas existentes na literatura, como a falta de caracterização avançada para alguns compostos tradicionais com comportamentos complexos, foram sintetizadas duas séries de moléculas contendo o heterociclo 1,3,4-oxadiazol em conjunto com grupos carboxilanos (série 5, Figura 2).<sup>7,8</sup> Ainda, modificações sistemáticas na estrutura base foram realizadas a fim de compreender melhor a relação estrutura x propriedades para esses materiais. A partir dos compostos preparados e de uma série de investigações que incluíram Microscopia Óptica de Luz Polarizada (MOLP), Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC), Difractometria de Raios X a Baixo Ângulo (SAXS) empregando radiação síncrotron e investigações eletro-ópticas, pôde-se realizar uma grande contribuição ao entendimento desses compostos, demonstrando novas propriedades e potencialidades para o heterociclo 1,3,4-oxadiazol.

Dentro da classe dos CL, os CL Iônicos são conhecidos por apresentarem características intermediárias aos cristais líquidos e aos líquidos iônicos. Esses materiais chamam a atenção pela variada forma de modulação das propriedades, aplicabilidade em condutores iônicos uni ou bidimensionais, eletrólitos para células fotovoltaicas sensibilizadas por corantes, materiais electrocrômicos etc.<sup>9</sup> Pensando nisso, o grupo de pesquisa empregou o heterociclo 1,3,4-oxadiazol, em conjunto com os heterociclos piridina e imidazol, na obtenção desses materiais (Figura 3).<sup>10</sup> A síntese foi realizada através do preparo inicial do cloreto de ácido carboxílico e tetrazóis, com posterior formação do heterociclo oxadiazólico. Por fim, foi realizada quaternização da piridina ou imidazol (reação de Menshutkin) e troca de contra-íons, quando desejado. Os dados obtidos demonstraram a grande influência da presença de cargas formais explícitas na estrutura, favorecendo a formação de mesofases esmétricas, principalmente a mesofase SmA. Além disso, dependendo da posição da carga, a organização molecular sofreu variações significativas. Cargas mais internas (6) favoreceram camadas com organização molecular aleatória (monocamada), enquanto cargas em posições terminais da estrutura (7 e 8) resultaram na formação de bicamadas. No trabalho, demonstrou-se também a influência da segunda cadeia alifática, que resultou em mudanças significativas de mesofases, e dos contra-íons, que alteraram tanto a estabilidade térmica do material quanto das mesofases e das propriedades fotofísicas. Como exemplo, a presença de cargas conjugadas ao heterociclo alterou o comprimento de onda de emissão de luz do azul ( $\approx 355$  nm) para o esverdeado ( $\approx 530$  nm). Por fim, os resultados mostraram um modelo de estrutura que favoreceu a formação de mesofases do tipo SmC, que são pouco comuns em CL iônicos, sendo posteriormente usadas como estrutura modelo por outros pesquisadores.



**Figura 3.** CL iônicos com base nos heterociclos 1,3,4-oxadiazol e 1,2,3-triazol preparados e investigados pelo grupo.

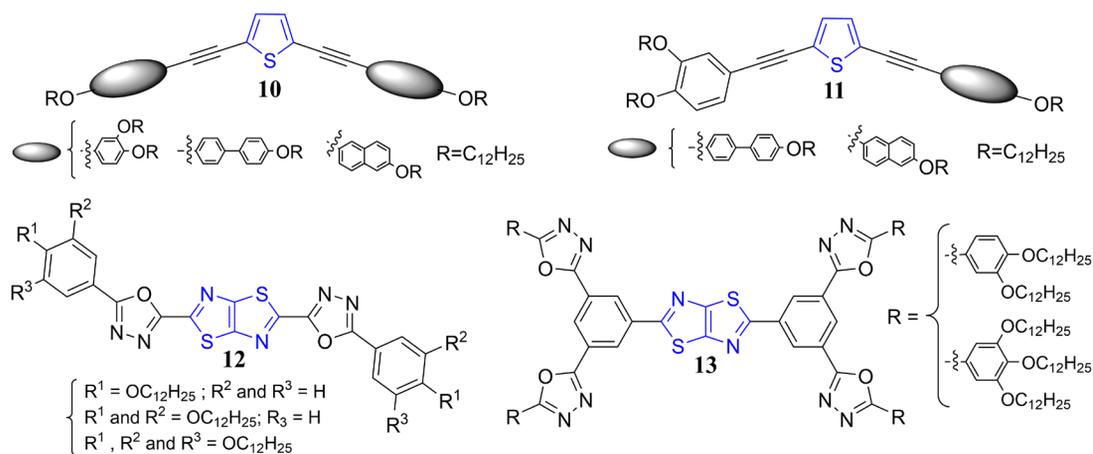
## 1,2,3-TRIAZOL

O heterociclo 1,2,3-triazol resulta em estruturas um pouco mais lineares do que aquelas derivadas do heterociclo 1,3,4-oxadiazol (ângulos de aproximadamente 150° e 134°, respectivamente), além de apresentar um maior momento de dipolo.<sup>3</sup> O heterociclo apresenta diversas potencialidades para aplicações em materiais, além de ser amplamente estudado na produção de moléculas bioativas. No campo de CL, o referido heterociclo já vem sendo explorado pelo grupo de pesquisa a algum tempo, na forma de moléculas alongadas no estilo *hockey stick* (Figura 1).<sup>3,11,12</sup> Sua síntese envolve uma reação regioselectiva do tipo “click” entre aril-azidas e aril-acetilenos, empregando sais de Cu(I) como catalisador em meio de etanol/água na presença de TEA.

Uma adaptação dessa metodologia foi empregada na síntese regioselectiva de 1,2,3-triazóis para a obtenção de novos CL iônicos contendo um variado número de cadeias alifáticas e do tamanho do espaçador alifático entre o centro rígido e a região iônica da estrutura (série 9, Figura 3). A formação do heterociclo se deu pela reação *click* entre aril-acetilenos terminais, contendo variado número de cadeias alifáticas, e  $\alpha,\omega$ -bromoazidas, empregando CuI, EtN(i-Pr)<sub>2</sub> e diclorometano. Por fim, o brometo terminal é usado na reação de Menshutkin com o 1-metilimidazol, resultando nos produtos almeçados. Os resultados obtidos demonstram um comportamento complexo com grande influência do número de longas cadeias alcóxis. Moléculas com uma cadeia alcóxi apresentam mesofases lamelares (esmécticas do tipo bicamada), enquanto três cadeias favorecem um mesomorfismo colunar, onde um conjunto de moléculas se auto-organiza para a formação de um disco, como fatias de uma pizza, sempre com a região iônica (imidazólio) apontando para o centro e as cadeias apolares para as bordas. Já para moléculas com duas cadeias alcóxis, um comportamento mais complexo é observado, com formação de diferentes mesofases colunares e até mesmo cúbicas bicontínuas, conforme estabelecido através das texturas por MOLP e de medidas de SAXS empregando radiação síncrotron.

## TIOFENO e TIAZOLO[5,4-D]TIAZOL

CLs contendo tiofeno, 1,3-triazol ou 1,3,4-tiadiazol como unidades centrais têm contribuição de momentos de dipolo lateral significativos que ajudam a modelar as propriedades físicas dos materiais resultantes (Figura 1).<sup>3,13</sup> De forma semelhante, heterociclos com base apenas no enxofre, como o tiofeno, também apresentam grande importância e utilidade na área de cristais líquidos, principalmente quando empregados como unidade central 2,5-dissubstituída, de forma simétrica e não simétrica, como demonstrado pelo grupo de pesquisa através das séries 10 e 11 (Figura 4).<sup>14</sup> Os braços laterais (benzeno, naftaleno e bifenila) são conectados e conjugados à unidade central através de reações de Sonogashira entre o 2,5-diiodotiofeno e os correspondentes alcino terminais, procedimento que é conhecido pela eficiência na formação de ligações C(sp<sup>2</sup>)-C(sp).<sup>15,16</sup> Os produtos das séries apresentaram resultados promissores, exibindo comportamento líquido-cristalino do tipo esméctico e nemático, bem como uma forte fluorescência azul.



**Figura 4.** Séries de mesógenos contendo heterociclos de 5 membros com base no enxofre, como o tiofeno e o tiazolo[5,4-d]tiazol, sendo o último empregado em conjunto com o 1,3,4-oxadiazol.

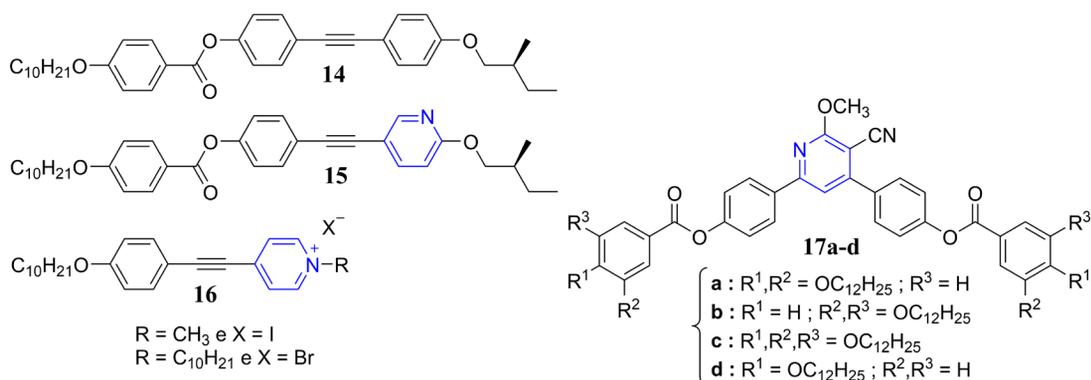
O heterociclo tiazolo[5,4-d]tiazol, por outro lado, fornece um sistema deficiente em elétrons com alta estabilidade oxidativa em comparação aos análogos de tiofeno. Sua estrutura planar, linear e rígida permite um forte empilhamento  $\pi$ - $\pi$  pela sobreposição de orbitais, o que pode proporcionar elevada mobilidade de elétrons e buracos, propriedades cruciais para uma transferência de carga eficiente em aplicações optoeletrônicas.<sup>17</sup> Sua síntese é relativamente simples e realizada através da reação entre ditióxamida e um aldeído aromático adequado.<sup>18</sup> Com base nisso, nosso grupo expandiu o centro rígido molecular, bem como o sistema eletrônico  $\pi$ , através da ligação direta com o heterociclo 1,3,4-oxadiazol, resultando em moléculas lineares ou discóticas (séries 12 e 13, Figura 4), dependendo do padrão de substituição. As moléculas com padrão linear (12) tiveram um mesomorfismo dependente do número de cadeias terminais, passando de esmética para colunar hexagonal com o seu aumento.<sup>19</sup> Já a série discótica (13), contendo as quatro unidades oxadiazólicas, exibiram mesofase do tipo colunar hexagonal com boa estabilidade térmica e intensa fotoluminescência azul. Dados experimentais mostraram ainda que a organização molecular da mesofase foi mantida com o resfriamento à temperatura ambiente, retendo a ordem e o empilhamento  $\pi$  dentro das colunas, que é essencial para o transporte de portadores de carga e aplicação em dispositivos optoeletrônicos.<sup>20</sup>

## PIRIDINA E N-HETEROTOLANO

Heterociclos contendo o anel piridina também são importantes no que tange à síntese e caracterização de CL, pois o anel piridínico diminui a simetria e/ou linearidade molecular quando substituído de forma 2,5, 2,4 etc. Isso tem por consequência afetar as propriedades do material, com a diminuição do ponto de fusão e o favorecimento de mesofases esméticas inclinadas devido à associação dos dipolos presentes no heterociclo no núcleo mesogênico. Materiais dessa natureza são importantes em misturas eutéticas e contribuem para o aumento da estabilidade das mesofases inclinadas e a diminuição do ponto de fusão e da viscosidade.<sup>21</sup>

Unidades fenilpiridina e feniletinilpiridina (*N*-tolanos) (Figura 5) são comuns na composição de núcleos de CL que apresentam mesofases esméticas e as propriedades exigidas para a preparação de dispositivos eletro-ópticos. A inserção de uma ligação tripla em sistemas bifenílicos ou fenilpiridina produz CL com maior anisotropia molecular. Difetilacetilenos da série **14** (tolanos) e piridilacetilenos da série **15** (*N*-tolanos) servem como exemplos da influência da inserção de heteroátomos no comportamento líquido-cristalino.<sup>22,23</sup> Enquanto a molécula **14** apresentou a sequência Cr 88,5 °C SmC 199,5 °C Iso, **15** mostrou as transições Cr 85,6 °C SmC 144,0 °C N 144,7 °C Iso. A redução em 58,4 °C na faixa da mesofase SmC e a diminuição do ponto de fusão são uma consequência da menor simetria observada em **15**. Observou-se ainda a estabilização de mesofases SmA e CrE pela eliminação do grupo carboxilato em análogos de **15**.<sup>24,25</sup>

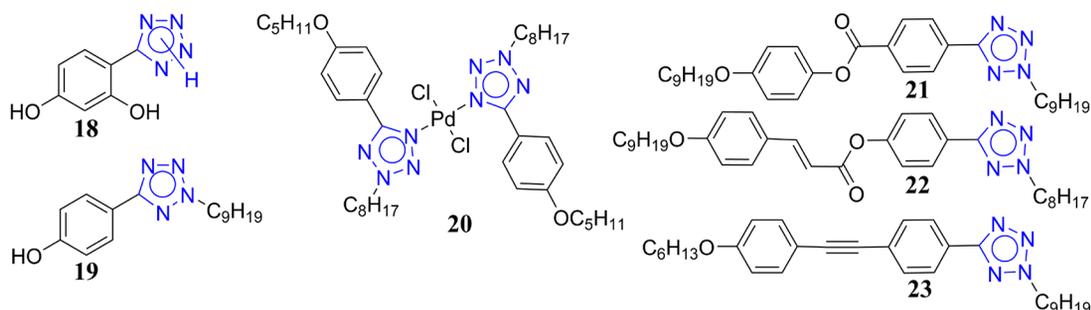
*N*-tolanos mais simétricos, por sua alta linearidade estrutural, também tiveram a sua efetividade avaliada na produção de Cristais Líquidos Iônicos, demonstrando a influência das cargas explícitas sobre as propriedades dos materiais (Figura 5). Enquanto derivados do tolano apresentaram apenas 15 °C de mesomorfismo, ou mesmo a completa ausência dele, as moléculas análogas iônicas chegaram a ter 100 °C de mesomorfismo, com preferência pelas SmA e SmC do tipo bicamada.<sup>26</sup> Além disso, a substituição adequada no anel piridínico também pode ser empregada na síntese de CL curvados, como é o caso das moléculas de metoxicianopiridina apresentadas na Figura 5, os quais foram obtidos a partir da ciclicização de chalconas empregando malononitrila e MeONa em metanol.<sup>27</sup> A grande curvatura promovida pela substituição, aliada à presença de grupos no vértice e um relativo pequeno alongamento molecular (em comparação com CL curvados tradicionais), dificultou a formação de um comportamento líquido-cristalino. Entretanto, o progressivo aumento no número de cadeias alifáticas terminais favoreceu um mesomorfismo colunar à temperatura ambiente, o que é um resultado importante para o planejamento de aplicações e dificilmente obtido para esses materiais.



**Figura 5.** Série de moléculas líquidas cristalinas baseadas na piridina, com aplicação em CL calamíticos, iônicos e curvados.

## TETRAZOL

O tetrazol (Figura 6) é outro núcleo heterocíclico empregado na preparação de moléculas na forma de bastão e discótica, sendo comumente sintetizado a partir da reação (3+2) 1,3-dipolar de ânions azida com nitrilas aromáticas. Os tetrazóis **18** e **19**, entre outros, são representativos no preparo de novos cristais líquidos calamíticos,<sup>28,29</sup> bem como em compostos de coordenação com paládio (**20**), cobre e óxido de vanádio.<sup>30</sup> As formas bastões **21** e **22** revelam a preferência para a formação de mesofase nemática enantiotrópica, enquanto para a estrutura **23**, apenas uma nemática monotrópica (92 °C) foi detectada.<sup>31,32</sup> Além disso, o tetrazol apresenta importância adicional por se tratar de um intermediário-chave no preparo dos heterociclos 1,3,4-oxadiazol e *tris*-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina.



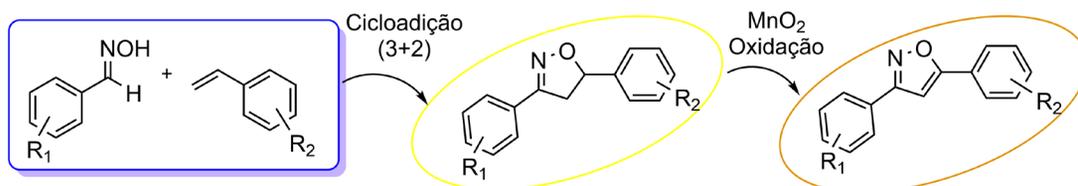
**Figura 6.** Exemplos de intermediários-chave e mesógenos derivados do *N*-heterociclo tetrazol.

## ISOXAZOLINA E ISOXAZOL

No contexto da química dos *N*-heterociclos, destacam-se também duas classes conhecidas como isoxazolininas e isoxazóis.<sup>33</sup> A síntese desses heterociclos é feita através de métodos sintéticos com destaque para as reações de adição aos sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados,  $\beta$ -dicarbonílicos e das reações de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar. A estratégia de preparação de isoxazóis por meio da reação de adição tem como inconveniente a formação de regioisômeros e a baixa diversidade de produtos. Isoxazóis líquido-cristalinos simétricos preparados por essa metodologia foram obtidos com bons rendimentos e com a predominância de mesofase SmC,<sup>34</sup> enquanto isoxazóis não simétricos apresentaram mesofases SmA e nemática.<sup>35</sup>

A metodologia de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar de um óxido de nitrila a alcenos funcionalizados é mais utilizada para a síntese de isoxazolininas. Isoxazóis podem ser diretamente obtidos através da reação de cicloadição a alcinos ou pela oxidação das respectivas isoxazolininas (Figura 7). Enquanto a adição de alcinos produz em geral uma mistura de regioisômeros, a reação de formação da isoxazolinina é quase sempre regioseletiva, com formação predominante do isômero 3,5.<sup>36-38</sup> Na presença de catalisadores de Cu(I), a regioseletividade na reação cicloadição de óxidos de nitrila com alcinos favorece a formação do regioisômero 3,5, como já confirmado pelo grupo de pesquisa.<sup>39,40</sup>

A regioquímica da reação de cicloadição é controlada através das interações entre os orbitais moleculares de fronteira. As reações que são controladas pelo orbital HOMO do dipolarófilo são mais regioseletivas do que aquelas controladas pelo orbital HOMO do dipolo.<sup>41,42</sup> Com isso, e através da seleção apropriada de substituintes inseridos nas posições 3 e 5 da isoxazolinina, uma gama imensa de novas moléculas podem ser sintetizadas, como, por exemplo, compostos anisométricos 3,5-diarilisoaxazolininas, diméricos, com dois substituintes aromáticos unidos por ligações triplas etc., sendo que, dependendo da estrutura, mesofases SmA,<sup>43</sup> SmC e/ou nemática podem ser favorecidas.<sup>44,45</sup>



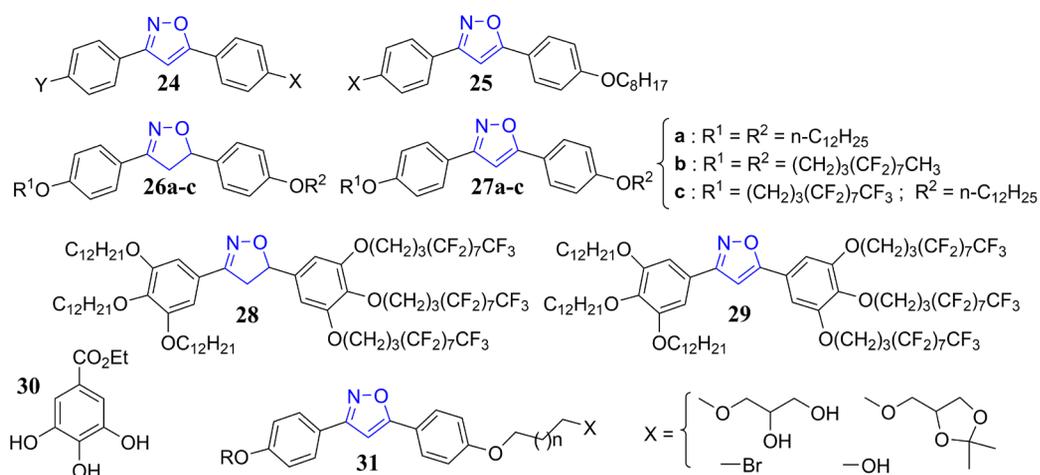
**Figura 7.** Esquema genérico da síntese de isoxazolininas-isoxazóis em duas etapas através da reação de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar seguida da reação de oxidação.

A estratégia de síntese de 3,5-isoxazolininas com posterior oxidação do respectivo heterociclo isoxazol adiciona outras qualidades às rotas sintéticas, que são limitadas quando realizadas através da síntese direta de isoxazóis. A primeira é a diversidade e versatilidade de compostos que podem ser sintetizados. A segunda é a possibilidade de avaliação das propriedades das isoxazolininas em um estágio anterior a sua oxidação nos correspondentes isoxazóis.<sup>46,47</sup> Além disso, a etapa de oxidação converte a dobra molecular fora do plano, associado ao anel isoxazolinina, para uma dobra molecular no plano no anel isoxazol, modificando o momento dipolar do anel e aumentando a anisotropia molecular.<sup>45</sup> Desta forma, essa sequência adição-oxidação do par de moléculas descrita na Figura 7 vem sendo amplamente explorada, conforme pode ser observado pelas séries de compostos apresentadas a seguir. Nelas, a versatilidade da estratégia de síntese de isoxazóis via isoxazolinina provou ser uma forma eficiente de obtenção de compostos líquido-cristalinos com variadas formas de organizações moleculares, apresentando mesofases calamíticas, colunares e também do tipo banana.

As séries de moléculas **24** e **25** (Figura 8) foram sintetizadas com uma ampla variedade de grupos terminais X e Y (F, Br, Cl, Me, NO<sub>2</sub>, alcóxila), demonstrando a eficiência dessa estratégia na preparação de coleções de compostos mesogênicos com a predominância de mesofases SmA, SmC e CrE, além de baixa incidência da mesofase nemática.<sup>48,49</sup> A versatilidade dessa estratégia também foi empregada para a síntese de compostos contendo grupos semiperfluorados (séries **26** e **27**), o que permitiu avaliar o seu impacto nas propriedades mesomórficas e demonstrar com muita clareza o poder desses grupos na formação de mesofases lamelares.<sup>50</sup> Para ambas as séries, apenas mesofases SmC e SmA foram observadas, com faixa de mesomorfismo mais ampla para a série **27** do que para a série **26**, cujo

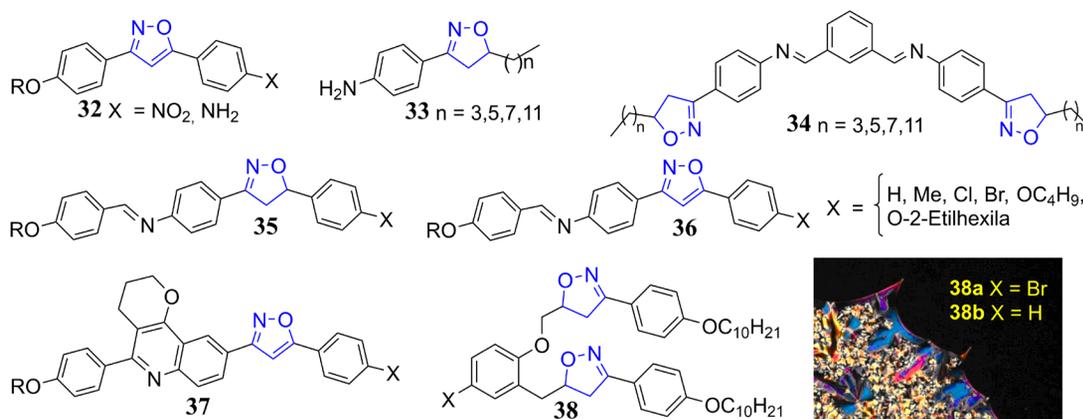
heterociclo apresenta a dobra molecular fora do plano. Ainda, o aumento do número de longas cadeias alifáticas, através da síntese dos homólogos trissubstituído da série **28** e **29** (Figura 8), promoveu a auto-organização em mesofases do tipo hexagonal colunar, demonstrando a oportunidade de síntese de diferentes estruturas moleculares com a formação de mesofases com diferentes morfologias. Um destaque nessa abordagem sintética é o uso de um mesmo reagente para a síntese das duas espécies reativas na reação de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar. Tanto o dipolo quanto o dipolarófilo foram obtidos do mesmo material de partida **30**, o que comprova a versatilidade dessa estratégia sintética.<sup>51</sup>

A inserção de grupos polares nos extremos das longas cadeias flexíveis é uma alternativa interessante de síntese de materiais lamelares e uma oportunidade de avaliação dos efeitos intercadas, isto é, flutuações das camadas que acompanham esses materiais. Esses efeitos são importantes, pois impactam diretamente na produção de dispositivos de cristal líquido à base de compostos esmetogênicos. Esse efeito pôde ser avaliado pela inserção do glicerol na forma de éter de glicerol, como exemplificado pela síntese da estruturas **31** (Figura 8), sendo também uma maneira eficiente de diversificação da natureza dos grupos terminais.<sup>52,53</sup>



**Figura 8.** Série de estruturas líquido-cristalinas baseadas nos heterociclos isoxazolina e isoxazol.

A diversidade sintética da metodologia descrita na Figura 7 foi estendida para a síntese de intermediários avançados (**32**), anilinas (**33**)<sup>54</sup> e iminas (**35** e **36**) (Figura 9). A partir desses derivados, duas importantes linhas de investigação de síntese de cristais líquidos banana (**34**)<sup>55</sup> e de cicloadutos (**37**) via reação de aza-Diels-Alder<sup>56,57</sup> foram implementadas e consolidadas. Ainda, através de uma sequência via rearranjo de Claisen de alilaril éteres seguida da reação de cicloadição (3+2) 1,3-dipolar foi possível sintetizar os diadutos **38a,b**. Para **38b**, as análises revelaram a formação de mesofase colunar retangular,<sup>58</sup> enquanto moléculas lineares formaram mesofase SmA.



**Figura 9.** Série de moléculas contendo os heterociclos isoxazolina ou isoxazol.

## HETEROCICLOS PARA CRISTAIS LÍQUIDOS DISCÓTICOS

Desde a descoberta por Chandrasekhar, em 1977, de que não apenas compostos com estrutura molecular em forma de bastão resultam em comportamento líquido-cristalino, mas que também estruturas moleculares semelhantes a um disco poderiam exibir mesomorfismo, observou-se, em todo o mundo, uma intensa atividade científica pelo desenvolvimento desses novos materiais. O objetivo era atingir uma melhor compreensão sobre os Cristais Líquidos Discóticos (CLDs), conhecendo suas novas formas de auto-organização, possíveis aplicações, aprimorar o entendimento das relações estrutura x propriedade, bem como obter compostos com propriedades físicas e mesomórficas específicas e mais eficientes para essa recém-descoberta classe de materiais.

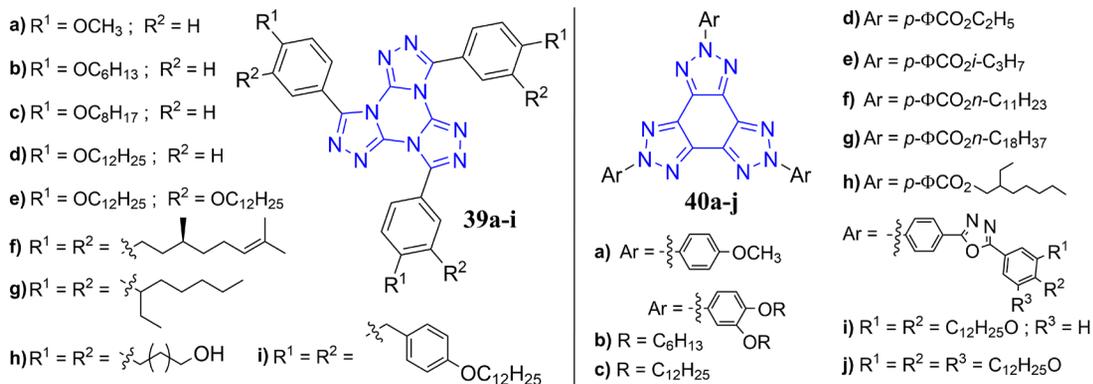
De forma geral, um CLD consiste em um núcleo central anisométrico em forma de disco, geralmente aromático ou heteroaromático, substituído periféricamente por 5 a 9 cadeias de hidrocarbonetos flexíveis (podendo ser menos ou mais). Essas estruturas em forma de disco podem se automontar espontaneamente e formar mesofases colunares (as mais comuns), nemáticas ou lamelares.<sup>59</sup> Por sua forma molecular, normalmente poliaromática, e pelas maneiras em que podem se auto-organizar, os CLDs são nanoestruturas exclusivas com propriedades optoeletrônicas excepcionais, que instigam a comunidade científica no desenvolvimento de novos materiais para aplicações em dispositivos orgânoeletrônicos e optoeletrônicos. Na atualidade, esse é um campo de pesquisa altamente ativo e com potencial extraordinário na geração de novas tecnologias com base em CLDs, como na aplicação em semicondutores orgânicos anisotrópicos, OFETs, OLEDs e OPVs.

Neste contexto, nosso grupo de pesquisa tem contribuído intensamente no desenvolvimento dessa área. Duas das recentes criações envolvem novos núcleos centrais importantes, promissores e com base em *N*-heterociclos policíclicos, com foco principal na aplicação em novos cristais líquidos discóticos luminescentes: as tristriazolotriazina (TTTs) e os *tris*-(*N*-feniltriazol) (TPTs). Um detalhe importante é que aqui serão explorados apenas os resultados obtidos para CLDs cuja unidade central é exclusivamente heteroaromática. Nos últimos anos, diversos trabalhos foram desenvolvidos pelo grupo, em que os heterociclos fazem parte dos braços do CLD, ou seja, ficam na periferia do centro rígido, e não são a unidade central em si.<sup>60-64</sup> Por isso, apesar dos ótimos resultados obtidos, não serão explorados aqui.

### TRIS-[1,2,4]-TRIAZOLO-[1,3,5]-TRIAZINA

O *N*-heterociclo TTT (**39a-i**, Figura 10) constitui um centro  $\pi$ -conjugado formado por 3 anéis coplanares condensados em um anel central, contém 9 átomos de N, apresenta simetria  $C_{3h}$ , e normalmente possui 3 fenilas conectadas ao centro, as quais se encontram levemente torcidas devido ao efeito estérico dos H aromáticos *orto* ao TTT. A sua estrutura permite o empilhamento colunar com eficientes interações  $\pi$ - $\pi$ , necessárias para compostos portadores de carga unidimensionais (1D). Compostos à base da tristriazolotriazina são bastante robustos térmica e quimicamente, e apresentam boas propriedades ópticas para aplicação como emissores de luz em solução e no estado sólido. Além dessas propriedades intrínsecas dos *N*-heterociclo  $\pi$ -conjugado, eles podem facilmente ser funcionalizados para apresentar mesomorfismo colunar, inclusive com pontos de fusão baixos e grande estabilidade.<sup>65-67</sup> A inserção de cadeias alifáticas periféricas simples pode levar a fases colunares e estruturas altamente ordenadas com propriedades excitantes do ponto de vista científico e tecnológico. Prevemos, de fato, que eles possam fornecer uma alternativa interessante a outros centros discóticos com base em *N*-heterociclos, os quais geralmente apresentam mesofases colunares a altas temperaturas, o que dificultam suas aplicações. A síntese do núcleo TTT segue uma metodologia bastante simples, com o aquecimento de feniltetrazóis juntamente de cloreto cianúrico e uma base (normalmente  $K_2CO_3$ ) em butanona.

Com base na gama de compostos já sintetizados com o centro TTT (Série 39, Figura 10), percebe-se que esses compostos apresentam uma forte fluorescência azul em solução e rendimentos quânticos de fluorescência variando de 25 a 47%. Eles também mostraram uma forte fluorescência na fase sólida. Além disso, observa-se uma forte tendência desses compostos de não cristalizarem, o que é mais uma evidência de não agregação no estado sólido. Isso provavelmente advém da torção dos anéis fenila, sendo importante para algumas aplicações dos materiais e, também, para evitar a perda de rendimento quântico de luminescência do estado sólido.



**Figura 10.** Moléculas discóticas baseadas nos centros heterocíclicos *tris*-[1,2,4]-triazolo-[1,3,5]-triazina (**39a-i**) e *tris*-(*N*-feniltriazol) (**40a-j**).

Recentemente, foi informado na literatura que o centro TTT pode sofrer uma tripla isomerização sucessiva do isômero tangencial (TTT apresentado aqui) para o isômero radial, quando aquecidos acima da temperatura de clareamento por 4 a 6 dias.<sup>68</sup> Isso abre uma nova gama de possibilidades para esse *N*-heterociclo.

### TRIS-(*N*-FENILTRIAZOL)

O centro *tris*-(*N*-feniltriazol) (TPT) (**40a-j**, Figura 10) é um heterociclo composto por três anéis coplanares deficientes de elétrons (o heterociclo triazol) condensados através de ligações C-C, onde cada heterociclo possui um substituinte *N*-fenila periférico rico em elétrons. Com simetria  $C_{3h}$ , o heterociclo é isomérico do TTT e, diferentemente dele, apresenta as fenilas dispostas de forma radial, o que diminui o efeito estérico intramolecular e promove a maior planaridade do sistema, resultando em alta capacidade de formação de camadas pelas interações  $\pi$ - $\pi$  stacking,<sup>69</sup> sendo favorável para aplicações em semicondutores orgânicos. As características promissoras desse heterociclo, e o fato de nunca ter sido explorado em CLs, nos levaram ao planejamento de novos CL discóticos, para que a sua viabilidade pudesse ser avaliada nesses materiais e a aplicabilidade em semicondutores orgânicos investigada. Desta forma, nosso grupo foi mais uma vez pioneiro nesse estudo, já tendo preparado uma série de estruturas discóticas derivadas do heterociclo TPT (Figura 10).<sup>70</sup>

Os derivados do *tris*-(*N*-feniltriazol) (**40a-j**) foram sintetizados com algumas adaptações das metodologias descritas na literatura, iniciando pela preparação de arilaminas contendo longas cadeias alcóxi. Em seguida, as aminas foram convertidas nos respectivos sais de diazônio e reagidas com o 1,3,5-triaminobenzeno, resultando em um composto com 3 grupos azo. Por fim, uma etapa de tripla ciclização oxidativa intramolecular usando sulfato de cobre em piridina resultou nos respectivos TPTs com rendimentos variando entre 42 e 66%. Para alguns produtos, novas reações tiveram de ser realizadas para a obtenção das moléculas almeçadas.

O primeiro cristal líquido da série TPT (**40c**) foi publicado em 2017 em que, através de medidas de MOLP, DSC e Difractometria de Raios X realizadas no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron (CNPEM), demonstrou-se que o produto contendo 6 cadeias dodecilóxi apresentou um curto mesomorfismo do tipo colunar hexagonal, apenas no processo de resfriamento.<sup>71</sup> Estudos fotofísicos demonstraram que, em solução de clorofórmio, o produto apresentou emissão na região azul (420 nm), com bom rendimento quântico de luminescência ( $\Phi = 0,72$ ). Apesar da pouca estabilidade da mesofase, os resultados térmicos e fotofísicos foram bastante promissores, de modo que outras modificações estruturais já foram exploradas. Quando heterociclos 1,3,4-oxadiazóis foram conjugados à unidade TPT, um grande incremento na estabilidade das mesofases foi observado, exibindo mesomorfismo da temperatura ambiente até temperaturas acima de 300 °C. Além disso, a maior conjugação no sistema eletrônico  $\pi$  resultou em um deslocamento batocrômico das bandas de absorção e emissão, mantendo um bom rendimento quântico de luminescência.

## AGRADECIMENTOS

Os autores são profundamente agradecidos às instituições e órgãos de fomento que permitiram o pleno desenvolvimento de suas linhas de pesquisa e a obtenção dos resultados aqui apresentados: UFSC, UFRGS, UTFPR, PPGQ-UFSC, PPGQ-UFRGS, PPGQ-UTFPR, CNPq, CAPES, FAPESC, FAPERGS, PROCAD, INCT-catálise, INCT-INEO, CEBIME e CNPEM.

## REFERÊNCIAS

- Goodby, J. W.; Collings, P. J.; Kato, T.; Tschierske, C.; Gleeson, H. F.; Raynes, P., *Handbook of Liquid Crystals, 2<sup>nd</sup> Ed.*, Wiley-VCH, Weinheim 2014.
- Iino, H.; Hanna, J.-i.; *Polym. J.* **2017**, *49*, 23.
- Gallardo, H.; Westphal, E.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 806.
- Han, J.; *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 7779.
- Imrie, C. T.; *Liq. Cryst.* **2016**, *43*, 1901.
- Reddy, R. A.; Tschierske, C.; *J. Mater. Chem.* **2006**, *16*, 907.
- Westphal, E.; Gallardo, H.; Poppe, S.; Prehm, M.; Tschierske, C.; *J. Mol. Liq.* **2019**, *292*, 111362.
- Westphal, E.; Gallardo, H.; Sebastián, N.; Eremin, A.; Prehm, M.; Alaasar, M.; Tschierske, C.; *J. Mater. Chem. C* **2019**, *7*, 3064.
- Goossens, K.; Lava, K.; Bielawski, C. W.; Binne-mans, K.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4643.
- Westphal, E.; Silva, D. H. d.; Molin, F.; Gallardo, H.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6442.
- Conte, G.; Cristiano, R.; Ely, F.; Gallardo, H.; *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 951.
- Cristiano, R.; Santos, D. M. P. d. O.; Conte, G.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2006**, *33*, 997.
- Tuzimoto, P.; Santos, D. M. P. O.; Moreira, T. d. S.; Cristiano, R.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2014**, *41*, 1097.
- Giroto, E.; Behramand, B.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2017**, *44*, 1231.
- Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874.
- Cristiano, R.; Ely, F.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2005**, *32*, 15.
- Bevk, D.; Marin, L.; Lutsen, L.; Vanderzande, D.; Maes, W.; *RSC Adv.* **2013**, *3*, 11418.
- Johnson, J. R.; Ketcham, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2719.
- Santos, A. B. S.; Manfredi, A. M.; Salla, C. A. M.; Farias, G.; Giroto, E.; Eccher, J.; Westphal, E.; Curcio, S. F.; Cazati, T.; Malvestiti, I.; Falcão, E. H. L.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; *J. Mol. Liq.* **2021**, *321*, 114887.
- Santos, A. B. d. S.; Giroto, E.; Salla, C. A. M.; Malvestiti, I.; Falcão, E. H. L.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2021**, *48*, 182.
- Kelly, S. M.; Fünfschilling, J.; Villiger, A.; *Liq. Cryst.* **1993**, *14*, 1169.
- Merlo, A. A.; Braun, J. E.; Vasconcelos, U.; Ely, F.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2000**, *27*, 657.
- Vasconcelos, U. B.; Dalmolin, E.; Merlo, A. A.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1027.
- Vasconcelos, U. B.; Merlo, A. A.; *Synthesis* **2006**, *2006*, 1141.
- Vasconcelos, U. B.; Schrader, A.; Vilela, G. D.; Borges, A. C. A.; Merlo, A. A.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4619.
- Filippi, N. G.; Mezalira, D. Z.; Ovalle, S.; Westphal, E.; *Liq. Cryst.* **2016**, *43*, 2163.
- Coelho, R. L.; Westphal, E.; Mezalira, D. Z.; Gallardo, H.; *Liq. Cryst.* **2017**, *44*, 405.
- Tariq, M.; Hameed, S.; Magnago, R. F.; Bechtold, I. H.; Merlo, A. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1275.
- Meyer, E.; Zucco, C.; Gallardo, H.; *J. Mater. Chem.* **1998**, *8*, 1351.
- Gallardo, H.; Beghini, I. M.; Neves, A.; Vencato, I.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 274.
- Tariq, M.; Hameed, S.; Bechtold, I. H.; Bortoluzzi, A. J.; Merlo, A. A.; *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 5583.
- da Rosa, R. R.; Tariq, M.; Weber, C. S. B.; Hameed, S.; Silva, S.; Merlo, A. A.; *Liq. Cryst.* **2016**, *43*, 1659.
- Kotian, S. Y.; Mohan, C. D.; Merlo, A. A.; Rangappa, S.; Nayak, S. C.; Rai, K. M. L.; Rangappa, K. S.; *J. Mol. Liq.* **2020**, *297*, 111686.
- Bartulin, J.; Martinez, R.; Müller, H. J.; Fan, Z. X.; Haase, W.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1992**, *220*, 67.
- Gallardo, H.; Zucco, C.; Da Silva, L.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2002**, *373*, 181.
- Huisgen, R.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
- Martin, W. B.; Kateley, L. J.; Wisner, D. C.; Brummond, C. A.; *J. Chem. Educ.* **2002**, *79*, 225.
- Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 889.
- Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
- Vieira, A. A.; Bryk, F. R.; Conte, G.; Bortoluzzi, A. J.; Gallardo, H.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 905.
- Tavares, A.; Vilela, G. D.; Toldo, J.; Gonçalves, P. F. B.; Eccher, J.; Bechtold, I. H.; Sampaio, A. R.; Viscovini, R. C.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A.; *Liq. Cryst.* **2012**, *39*, 175.
- Lopes, L. D.; Bortoluzzi, A. J.; Prampolini, G.; dos Santos, F. P.; Livotto, P. R.; Merlo, A. A.; *J. Fluorine Chem.* **2018**, *211*, 24.

43. Tavares, A.; Ritter, O. M. S.; Vasconcelos, U. B.; Arruda, B. C.; Schrader, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A.; *Liq. Cryst.* **2010**, *37*, 159.
44. Tavares, A.; Livotto, P. R.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1742.
45. Tavares, A.; Toldo, J. M.; Vilela, G. D.; Gonçalves, P. F. B.; Bechtold, I. H.; Kitney, S. P.; Kelly, S. M.; Merlo, A. A.; *New J. Chem.* **2016**, *40*, 393.
46. Ritter, O. M. S.; Giacomelli, F. C.; Passo, J. A.; da Silveira, N. P.; Merlo, A. A.; *Polym. Bull.* **2006**, *56*, 549.
47. Passo, J. A.; Vilela, G. D.; Schneider, P. H.; Ritter, O. M. S.; Merlo, A. A.; *Liq. Cryst.* **2008**, *35*, 833.
48. Vilela, G. D.; da Rosa, R. R.; Schneider, P. H.; Bechtold, I. H.; Eccher, J.; Merlo, A. A.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6569.
49. da Rosa, R. R.; Brose, I. S.; Vilela, G. D.; Merlo, A. A.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2015**, *612*, 158.
50. Lopes, L. D.; Merlo, A. A.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2015**, *612*, 149.
51. Lopes, L. D.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2014.
52. Sales, E. S.; dos Santos, G. M.; Mandle, R. J.; Costa, W. C.; Bechtold, I. H.; Gonçalves, I. L.; Eifler-Lima, V. L.; Merlo, A. A.; *ChemPhysChem* **2020**, *21*, 1408.
53. Sales, E. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2020.
54. Weber, C. S. B.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2020.
55. Rosa, R. R. d.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2018.
56. Fritsch, L.; Baptista, L. A.; Bechtold, I. H.; Araújo, G.; Mandle, R. J.; Merlo, A. A.; *J. Mol. Liq.* **2020**, *298*, 111750.
57. Fritsch, L.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, 2020.
58. Fritsch, L.; Mandle, R. J.; Merlo, A. A.; Resumo da 42ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Joinville, Brasil, 2019.
59. Wöhrle, T.; Wurzbach, I.; Kirres, J.; Kostidou, A.; Kapernaum, N.; Litterscheidt, J.; Haenle, J. C.; Staffeld, P.; Baro, A.; Giesselmann, F.; Laschat, S.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 1139.
60. Westphal, E.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; *Macromolecules* **2010**, *43*, 1319.
61. Gallardo, H.; Ferreira, M.; Vieira, A. A.; Westphal, E.; Molin, F.; Eccher, J.; Bechtold, I. H.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9491.
62. Westphal, E.; Prehm, M.; Bechtold, I. H.; Tschierske, C.; Gallardo, H.; *J. Mater. Chem. C* **2013**, *1*, 8011.
63. Ferreira, M.; Westphal, E.; Ballottin, M. V.; Bechtold, I. H.; Bortoluzzi, A. J.; Mezalira, D. Z.; Gallardo, H.; *New J. Chem.* **2017**, *41*, 11766.
64. Giroto, E.; Eccher, J.; Vieira, A. A.; Bechtold, I. H.; Gallardo, H.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3355.
65. Cristiano, R.; Gallardo, H.; Bortoluzzi, A. J.; Bechtold, I. H.; Campos, C. E. M.; Longo, R. L.; *Chem. Commun.* **2008**, *41*, 5134.
66. Cristiano, R.; Eccher, J.; Bechtold, I. H.; Tironi, C. N.; Vieira, A. A.; Molin, F.; Gallardo, H.; *Langmuir* **2012**, *28*, 11590.
67. Glang, S.; Rieth, T.; Borchmann, D.; Fortunati, I.; Signorini, R.; Detert, H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3116.
68. Rieth, T.; Röder, N.; Lehmann, M.; Detert, H.; *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 93.
69. Skomski, D.; Jo, J.; Tempas, C. D.; Kim, S.; Lee, D.; Tait, S. L.; *Langmuir* **2014**, *30*, 10050.
70. Neto, C. A. R.; *Tese de doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2019.
71. Ratto, C.; Westphal, E.; de Campos, C. E. M.; Gallardo, H.; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2017**, *657*, 147.

## BIOCATÁLISE: UMA FERRAMENTA SINTÉTICA SURFANDO NAS ONDAS DA EVOLUÇÃO TECNOLÓGICA

Cintia D. F. Milagre e Humberto M. S. Milagre<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** enzimas; química verde; química sustentável

*Este capítulo é dedicado ao Prof. Dr. José Augusto Rosário Rodrigues por seu pioneirismo e suas contribuições na área de biocatálise no Brasil. Um Rosário, dois Milagre*

### INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, a química orgânica sintética tem se beneficiado enormemente com o uso dos mais diversos tipos de catalisadores. Dentro do arsenal de catalisadores disponíveis se encontram os biocatalisadores: sistemas biológicos ou parte deles, como por exemplo as enzimas de ocorrência natural (enzimas selvagens), enzimas recombinantes, enzimas modificadas geneticamente, extratos celulares, células íntegras e, em menor escala, outros componentes como RNA e anticorpos com função catalítica.<sup>1</sup> A utilização desses biocatalisadores para a conversão de substratos naturais e não naturais visando à síntese de moléculas com maior complexidade estrutural é conhecida como biocatálise. Nesses processos, o biocatalisador transforma um substrato de estrutura química definida no produto desejado, diferente do que acontece nos processos fermentativos, conhecidos desde o início da civilização, nos quais o produto de interesse é sintetizado a partir de uma mistura complexa de nutrientes.<sup>2</sup>

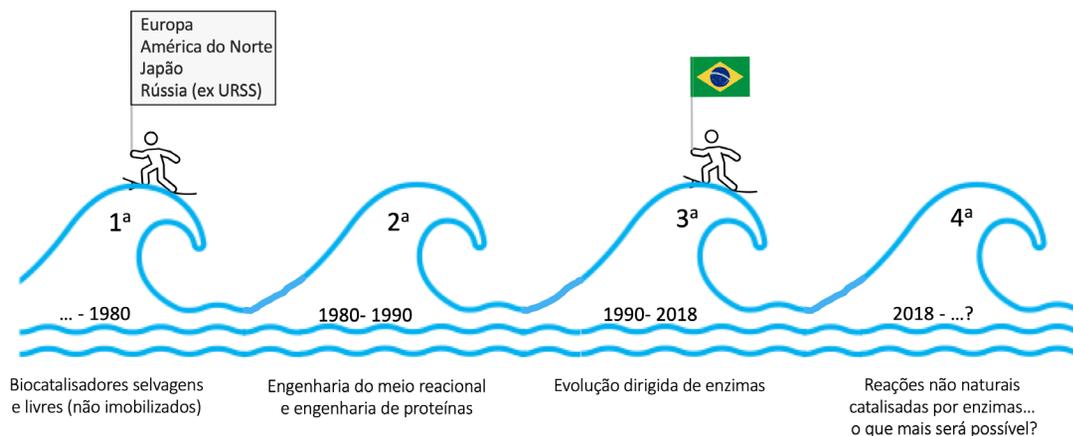
A biocatálise é uma área de atuação interdisciplinar e, como tal, demanda a interação de cientistas com as mais diversas formações, tais como: química, biologia e engenharias, oferecendo assim oportunidades para inovação. No início dos anos 1980, a biocatálise ofereceu aos jovens químicos da época, previamente treinados em química orgânica sintética e química bio-orgânica, a promessa fascinante de serem capazes de explorar a eficiência e seletividade das enzimas, os catalisadores naturais, em reações de síntese orgânica. Naquela época, os 12 princípios da química verde ainda não haviam sido estabelecidos e o termo desenvolvimento sustentável era pouco conhecido.<sup>3</sup> Atualmente, a biocatálise é reconhecida como uma área que atende a vários dos princípios da química verde e contribui para uma química mais sustentável, com inúmeros processos já sendo conduzidos industrialmente e que continuam a expandir na indústria farmacêutica, nos setores de química fina e especialidades, e que, nos últimos anos, vem ganhando espaço no setor da química de *commodities*.<sup>4</sup>

Do início de seu desenvolvimento até os dias atuais, a biocatálise acompanha o desenvolvimento tecnológico, sendo cada um desses períodos de progresso científico descritos como “ondas da biocatálise”, uma expressão cunhada por Bornscheuer et al. em seu artigo seminal publicado no periódico *Nature*, termo que passou a ser adotado pela comunidade científica da área (Figura 1).<sup>5</sup>

A primeira onda se deu há mais de um século quando os cientistas reconheceram que componentes celulares poderiam ser aplicados em transformações químicas. Um dos exemplos clássicos desta primeira onda da biocatálise foi a utilização de extrato de amêndoas (*Prunus amygdalus*), em 1908, por Rosenthaler, para catalisar a adição enantiosseletiva de cianeto a benzaldeído na síntese assimétrica da (*R*)-mandelonitrila. Os extratos dessas amêndoas contêm a enzima hidroxinitrila liase (*R*)-seletiva, responsável por catalisar tal reação. Essa foi a primeira adição de cianeto a benzaldeído catalisada

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista

enzimaticamente e de maneira estereosseletiva reportada na literatura.<sup>6</sup> Vários outros exemplos envolveram o uso de células de *Saccharomyces cerevisiae* (que continham as enzimas álcool desidrogenases) para a redução de cetonas pró-quirais visando ao preparo de intermediários sintéticos como o precursor da (1*R*,2*S*)-efedrina, entre outros. As principais limitações do uso da biocatálise nessa época eram a baixa disponibilidade e estabilidade dos biocatalisadores.



**Figura 1.** Ondas de evolução tecnológica da biocatálise.

Tais limitações começaram a ser suplantadas no início dos anos 1980, durante a segunda onda da biocatálise, através da utilização das técnicas de engenharia do meio reacional e engenharia genética. A engenharia do meio reacional se refere às estratégias de manipulação do meio de reação para otimização do processo. Nessa época, tiveram início o uso de técnicas de imobilização de células e enzimas, uso de cossolventes orgânicos e uso de meios reacionais não convencionais. A imobilização dos biocatalisadores permitiu o seu reúso, o aumento de sua estabilidade e a diminuição de custos do processo como um todo, enquanto o uso de cossolventes orgânicos possibilitou o aumento da solubilidade dos substratos no meio aquoso em que as reações aconteciam, e ainda, foi comprovado que as atividades enzimáticas eram mantidas em meios não convencionais, em especial nos sistemas bifásicos água-solvente orgânico. A engenharia do meio reacional permitiu que os cientistas comesçassem a observar a promiscuidade enzimática, ou seja, a habilidade que algumas enzimas possuem de catalisar diferentes reações. Simultaneamente, o desenvolvimento de tecnologias genéticas permitiu a clonagem e expressão de enzimas, possibilitando o aumento de produção desses biocatalisadores e, conseqüentemente, sua maior disponibilidade. As modificações nas sequências primárias das enzimas, utilizando técnicas de mutagênese, ampliaram o escopo de substratos não naturais em diferentes reações e a incorporação de etapas catalisadas enzimaticamente em rotas sintéticas começa a ganhar mais espaço nos planejamentos retrossintéticos.

A terceira onda da biocatálise se inicia a partir dos trabalhos de vanguarda de Frances Arnold e Pim Stemmer que combinam técnicas de biologia molecular (*DNA shuffling*, *ep*-PCR, entre outras) com o desenvolvimento de triagens enzimáticas de alta eficiência que resultam na possibilidade de realizar processos de evolução Darwiniana *in vitro*, conhecidos popularmente como evolução dirigida de enzimas. Esse foi um marco científico reconhecido internacionalmente pela concessão do Prêmio Nobel de Química, em 2018, a Frances Arnold, laureada devido ao seu pioneirismo no uso de evolução dirigida para a engenharia de enzimas. Enquanto nos anos 1990 Europa, Japão, EUA e Rússia (uma das ex-repúblicas da União Soviética) entraram na terceira onda, o Brasil começou a nuclear os primeiros grupos de pesquisa em biocatálise com as pesquisas em nível de desenvolvimento tecnológico correspondentes à primeira e segunda ondas. O artigo de revisão *Biocatalysis and biotransformation in Brazil: an overview*, publicado por Birolli et al. apresenta um panorama das pesquisas nessa área no Brasil.<sup>7</sup>

Nos dias atuais, estamos apreciando o surgimento da quarta onda da biocatálise. Em 2018, durante o 13º Congresso Internacional de Biocatálise e Biotransformação, o Biotrans 2018, foi discutido que, com o desenvolvimento e a consagração dos métodos de biologia molecular, sequenciamentos de

genomas de forma rápida e barata, ensaios enzimáticos de ultra eficiência, suporte das metodologias de bioinformática e modelagem computacional, estamos adentrando a quarta onda da biocatálise, caracterizada pela possibilidade real de criar novas enzimas, recriar enzimas já conhecidas e, principalmente, utilizar essas enzimas em reações “não naturais”, ou seja, em reações orgânicas que ainda não foram observadas na natureza, como, por exemplo, as reações de ciclopropanação.<sup>8,9</sup>

Nas últimas três décadas, grande parte dos desafios na área de biocatálise foram abordados e resolvidos, permitindo que o sonho de construir biocatalisadores adaptados para as reações orgânicas de interesse se tornasse realidade. As técnicas de biologia molecular usadas para produzir e desenhar enzimas, em sinergia com o desenvolvimento de processos em reatores de fluxo contínuo, reações em cascata e as estratégias de engenharia do meio reacional, têm atendido, em muitos casos, as demandas da síntese orgânica moderna. A alta seletividade e sustentabilidade ambiental e econômica das reações catalisadas enzimaticamente viabilizaram o escalonamento de processos que agora são rotina na produção industrial de intermediários sintéticos e produtos finais. Para exemplificar a participação dos processos biocatalíticos aplicados à síntese assimétrica em escala industrial, vale a pena ler o artigo de revisão *Biocatalysis as Useful Tool in Asymmetric Synthesis: An Assessment of Recently Granted Patents (2014-2019)*.<sup>10</sup> Nesta revisão foram compiladas em torno de 200 patentes concedidas (não apenas depositadas!) no período entre 2014 e 2019, focando especificamente no uso de biocatalisadores aplicados à síntese assimétrica.

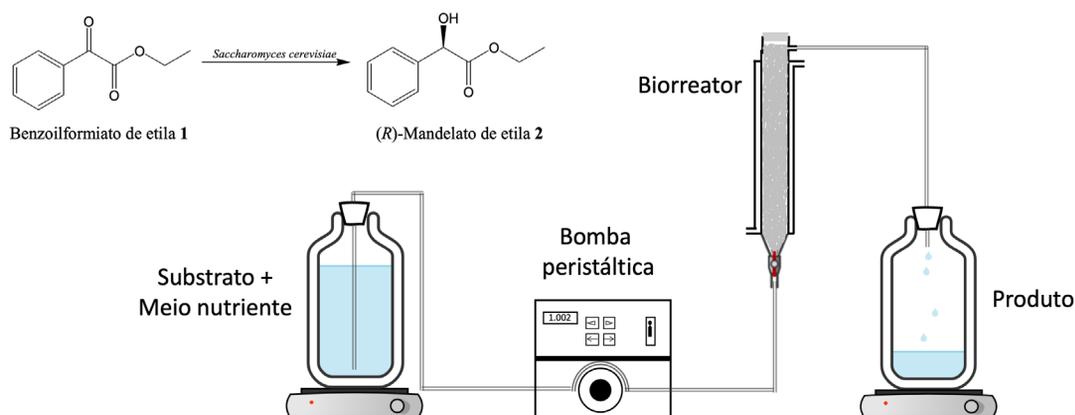
## LABIOSIN

Como exposto anteriormente, a biocatálise teve início no Brasil nos anos 1990. No Instituto de Química da UNICAMP, o grupo de pesquisa, coordenado pelos professores José Augusto e Paulo Moran, iniciou suas pesquisas em biocatálise no início dessa década utilizando a levedura *Saccharomyces cerevisiae* para o desenvolvimento de metodologias catalíticas e enantiosseletivas de redução de cetonas pró-quirais.<sup>11,12</sup> A partir desses resultados, foram realizados trabalhos de engenharia do meio reacional focando na imobilização de células de *Saccharomyces cerevisiae* em diferentes matrizes inorgânicas (montmorilonita e crisotila)<sup>13-17</sup> e reações em regime de fluxo contínuo em larga escala.<sup>18</sup> O sucesso desses estudos levou à aprovação, em 1 de junho de 1999, do Projeto Temático FAPESP “Aplicação de biocatálise em síntese orgânica”, coordenado pelo Prof. José Augusto Rosário Rodrigues, do qual os professores Anita J. Marsaioli e Paulo J. S. Moran compunham o time de pesquisadores principais que resultou na criação do LABIOSIN – Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, localizado no bloco K do IQ-UNICAMP. Os objetivos desse projeto eram a produção de intermediários sintéticos homogêneos, contendo um ou mais elementos estereogênicos, através de processos enzimáticos e, para tal, seria realizada uma triagem de microrganismos armazenados em coleções de culturas brasileiras bem como isolados da biodiversidade para detectar as enzimas de interesse pertencentes às classes das mono-oxigenases, oxidorreduções, hidrolases e haloperoxidases.<sup>19</sup>

Nesse contexto, um dos objetivos específicos foi o estudo da biorredução do benzoilformiato de etila (1) para a obtenção do (*R*)-mandelato de etila (2) mediada pela levedura *Saccharomyces cerevisiae* (Figura 2). O principal parâmetro investigado nesse trabalho foi a imobilização do biocatalisador nas matrizes  $\kappa$ -carragena, pectina, alginato de cálcio, lentikats®, poliuretano e vermiculita.<sup>20</sup> A matriz que apresentou a melhor compatibilidade com o biocatalisador nas condições reacionais desejadas foi o alginato de cálcio. Como o alginato forma um gel ionotrópico, ele pode ser extrusado em diferentes formas geométricas, tais como: fibras e esferas. Isto é importante, pois cada uma destas formas se adequa de maneira distinta, dependendo do tipo de biorreator (tanque ou coluna) no qual a reação é conduzida. Um dos problemas encontrados durante esse estudo foi o lixiviamento do biocatalisador durante os vários ciclos de seu reuso. Para contornar esse problema, foi desenvolvido um sistema de imobilização em fibras de duas camadas, no qual o biocatalisador ficava aprisionado na camada interior (alginato + células) que era revestida por uma camada externa exclusivamente composta por alginato.

A redução assimétrica do benzoilformiato de etila (1) foi realizada em regime de fluxo contínuo em um reator de leito fixo em condições aeróbicas e com alimentação de glicose como doador de elétrons para a regeneração do cofator NaD(P)H requerido pelas enzimas álcool desidrogenases (Figura 2). Este sistema de imobilização evitou o lixiviamento de células do biocatalisador e o produto

desejado (*R*)-mandelato de etila (**2**) foi obtido com rendimento isolado de 82%, com conversões de redução variando de 92 a 97%, produtividade volumétrica de 0,12 mmol/(L h) e excesso enantiomérico de 92% durante oito dias de operação contínua.



**Figura 2.** Representação esquemática do sistema em regime de fluxo contínuo para a biorredução de **1**.

As células de *Saccharomyces cerevisiae* foram imobilizadas não só em fibras de duas camadas de alginato de cálcio, como mostrado anteriormente, mas também em esferas de duas camadas de alginato. As esferas são formas geométricas melhores que as fibras quando o objetivo é o emprego dos biocatalisadores imobilizados em biorreatores do tipo tanque agitado. Nesse estudo, as células de *Saccharomyces cerevisiae* imobilizadas em esferas de duas camadas de alginato foram utilizadas na etapa de redução enantiosseletiva na rota quimioenzimática para a síntese de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidróxiácidos, síntons para a síntese do taxol e fenilnorstatina, como apresentado no Esquema 1.<sup>21</sup> A primeira etapa desta rota consistiu na bromação de  $\alpha$ -cetoésteres para fornecer os respectivos 3-bromo-2-oxoalcanoatos de etila que foram reduzidos pela levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A etapa de biorredução foi o ponto crucial da rota, pois os dois centros estereogênicos, contíguos dos *syn*-(2*R*,3*S*)- $\beta$ -bromo- $\alpha$ -hidroxiésteres, foram obtidos com excelente diastereo e enantiosseletividade e em alto rendimento.<sup>22</sup>

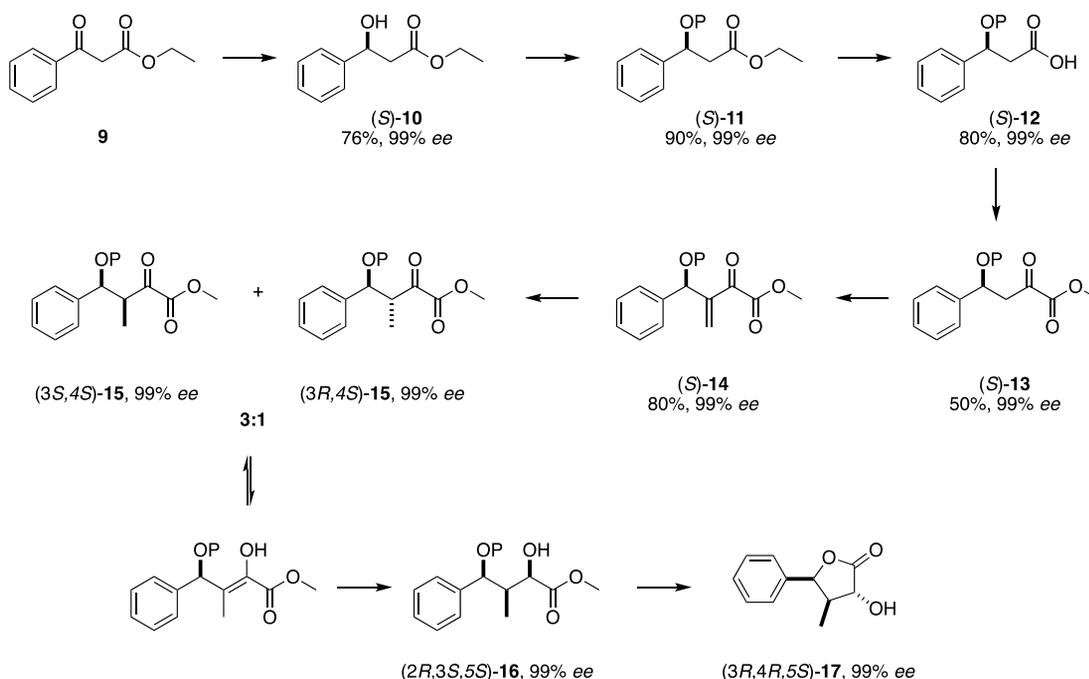
A elevada estereosseletividade observada foi resultado da resolução cinética dinâmica que ocorreu devido à liberação controlada do substrato para o biocatalisador, em função dos efeitos de transferência de massa do substrato nas duas camadas da matriz de imobilização. De modo a preservar a configuração *syn*, essas bromoidrinas quirais recém-sintetizadas foram ciclizadas nos respectivos epóxidos. Na sequência, os epóxidos foram transformados em oxazolidinas e finalmente abertos por meio de hidrólise ácida gerando os *syn*-(2*S*,3*S*)- $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxiésteres em altos rendimentos e excesso enantiomérico (*ee*). O desenvolvimento dessa metodologia para a obtenção de  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidroxiésteres a partir de  $\alpha$ -cetoésteres foi eficiente além de gerar intermediários sintéticos 2,3-epóxiésteres e 2-oxazolidinas que são heterociclos de grande interesse na síntese orgânica.

Outro exemplo foi a síntese enantio- e diastereosseletiva de um análogo do resíduo *N*-terminal da nikkomicina B que contém três centros assimétricos contíguos, e para tal foram desenvolvidas duas rotas lineares distintas a partir de materiais de partida diferentes (rota A e rota B).<sup>23</sup> As etapas-chave em ambas as rotas consistiram na redução de compostos carbonílicos  $\alpha$ - $\gamma$  e  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados conforme destacado na Figura 3. Enquanto a rota A gerou exclusivamente o esqueleto com configuração 3*R*,4*R*,5*S* (98% *ee*, 11,5% de rendimento global em 7 etapas), pela rota B foi obtido o esqueleto com configuração 3*R*,4*R*,5*S* e 3*R*,4*S*,5*R* (razão diastereoisomérica 1:12, 98% *ee*, 20% de rendimento global em 6 etapas).

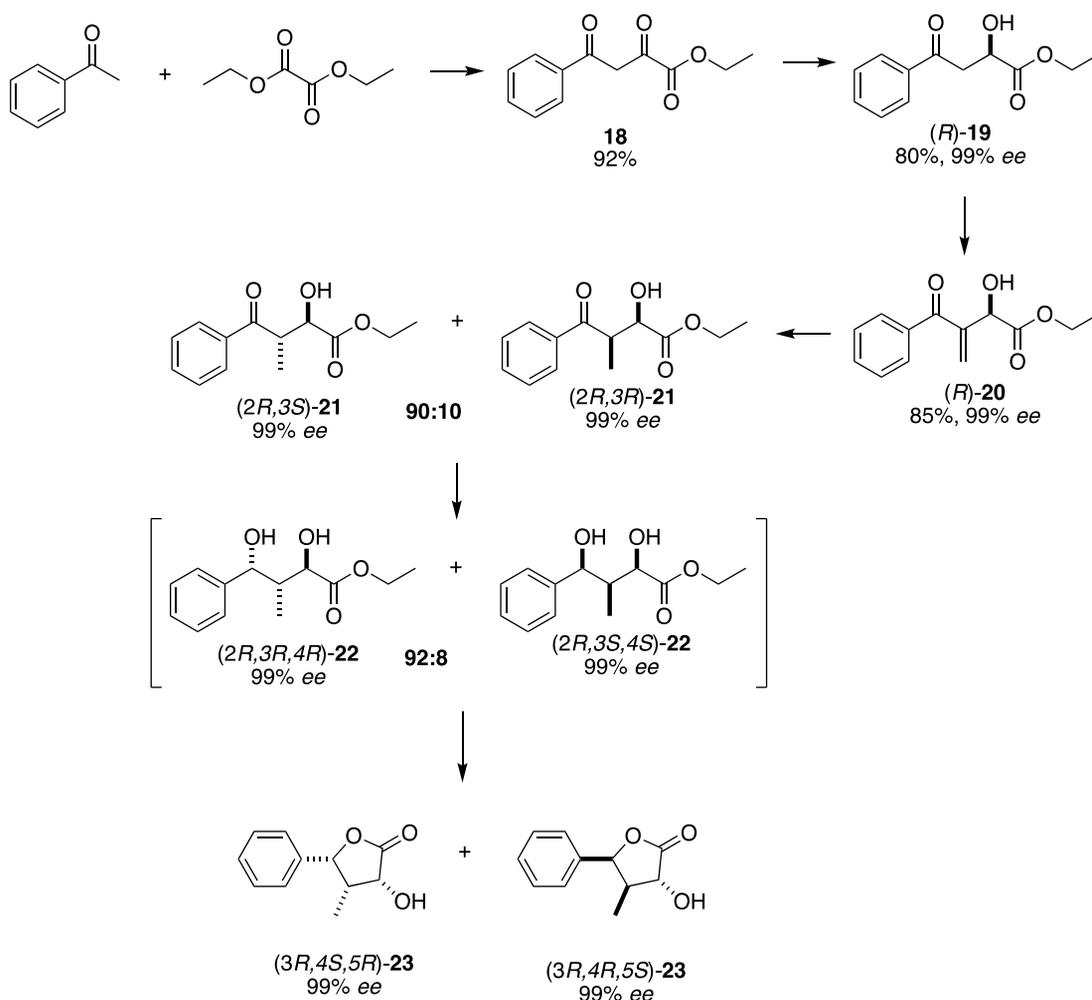


dos três substratos foi selecionada uma levedura diferente com base no melhor perfil de eficiência enzimática. Após a otimização das condições reacionais, a biorredução do benzoilacetato de etila (**9**) foi catalisada pela levedura *Pichia kluyveri* imobilizada em alginato de cálcio, o que propiciou o seu reúso e inibiu a formação de produtos laterais. Esta reação foi conduzida em escala multigramas em um biorreator do tipo tanque agitado, no qual foram produzidas bateladas de 1 g/dia do produto desejado com 98% de rendimento e 99% *ee* a favor do enantiômero *S*, totalizando a produção de 10 g do material quiral para dar sequência à rota sintética proposta. A instalação do primeiro centro estereogênico no início da rota sintética é desejável, pois economiza custos e tempo. As etapas subsequentes que envolveram a proteção da hidroxila quiral, hidrólise do éster e homologação da cadeia carbônica foram bem-sucedidas e a integridade estereoquímica da molécula foi preservada ao longo da rota sintética, conforme comparação com os padrões racêmicos sintetizados anteriormente. Durante a etapa da reação de  $\alpha$ -metilenação de  $\alpha$ ,  $\beta$ , e  $\gamma$ -cetoésteres foram realizados estudos mecanísticos via espectrometria de massas que contribuíram para a otimização das condições reacionais e possibilitaram o aumento da conversão dos materiais de partida no produto desejado de 70% para 99%.<sup>25</sup> A etapa seguinte vislumbrava a biorredução quimio e estereosseletiva do  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -cetoéster recém-sintetizado utilizando leveduras, porém todas as tentativas foram improdutivas. Entretanto, o grupo protetor TBDMS desempenhou excelente indução quiral e a redução da ligação dupla C=C catalisada por Pd/C foi bastante estereosseletiva, gerando um único isômero do  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -metil- $\gamma$ -hidroxi-fenilbutanoato de etila que, após ciclização espontânea durante a etapa de desproteção do TBDMS, forneceu a lactona com configuração *2R,3R,4S* com 99% de *ee*.

Enquanto na rota A foi obtida exclusivamente a lactona com configuração *3R,4R,5S*, na rota B (Esquema 3) foram obtidas as lactonas *3R,4R,5S* e *3R,4S,5R*, nas proporções de 8:92, respectivamente. As etapas-chave envolveram duas reduções quimio e enantiosseletivas: (i) do 2,4-dioxifenilbutanoato de etila (**18**), que foi realizada com sucesso utilizando a levedura *Saccharomyces cerevisiae* livre em sistema bifásico (água-éter etílico) e (ii) do  $\beta$ -metileno- $\alpha$ -hidroxi-4-oxo éster (**20**), que foi reduzido com razão diastereoisomérica 9:1 (*anti:syn*) e *ee* > 99% com a levedura *Rhodotorula glutinis*. A etapa seguinte, envolvendo a redução da carbonila benzílica com  $n\text{Bu}_4\text{NBH}_4$ , forneceu os produtos anti-Felkin com manutenção da razão diastereoisomérica do material de partida e *ee* > 99%. A formação das respectivas lactonas ocorreu simultaneamente à redução da carbonila devido à ciclização favorável do anel de 5 membros.



**Esquema 2.** Rota A para a síntese do análogo do resíduo N-terminal da nikkomicina B.



**Esquema 3.** Rota B para a síntese do análogo do resíduo N-terminal da nikkomicina B.

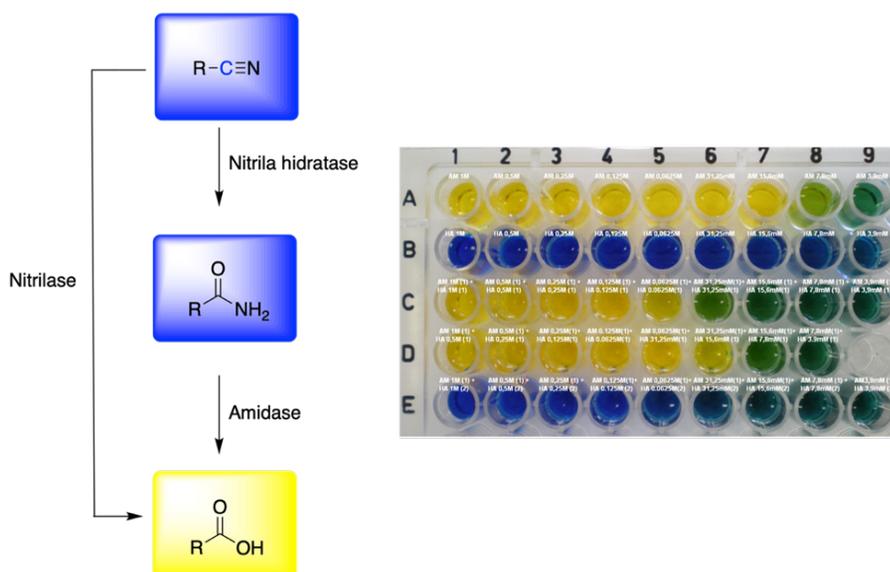
Durante o período de vigência do projeto temático mencionado anteriormente, foram geradas cerca de 17 teses de doutorado, 7 dissertações de mestrado, várias orientações de iniciação científica e 3 supervisões de pós-doutorado cujos resultados foram publicados em cerca de 32 artigos científicos em periódicos de circulação nacional e internacional, com seleta política editorial, e mais de uma centena de trabalhos apresentados em reuniões científicas nacionais e internacionais na forma de pôsteres e apresentações orais. A formação de recursos humanos qualificados nesta área de pesquisa, ainda incipiente no Brasil, possibilitou a nucleação e disseminação de grupos de pesquisa em biocatálise em todo o território nacional.

## MILAGRE LAB

O legado deixado pelos pioneiros da biocatálise no IQ-UNICAMP se propagou, entre outros, com a fundação, em 2013, do Milagre Lab no Instituto de Química da UNESP, em Araraquara, coordenado pelos professores Cintia Milagre e Humberto Milagre.<sup>26</sup> As linhas de pesquisa do Milagre Lab se baseiam no desenvolvimento de metodologias sintéticas químio, regio e estereosseletivas que atendam aos preceitos da química verde utilizando a biocatálise como principal ferramenta para a produção de intermediários sintéticos de interesse comercial. Enquanto a linha de pesquisa coordenada pela professora Cintia se concentra principalmente na busca e otimização de novos biocatalisadores através de triagens enzimáticas e aprimoramento de enzimas por técnicas de mutagênese para a produção de sítions quirais,<sup>27,28</sup> a linha de pesquisa coordenada pelo professor Humberto Milagre se baseia no

desenvolvimento de novos processos quimioenzimáticos de resolução cinética dinâmica (RCD) para a obtenção principalmente de álcoois e aminas quirais.

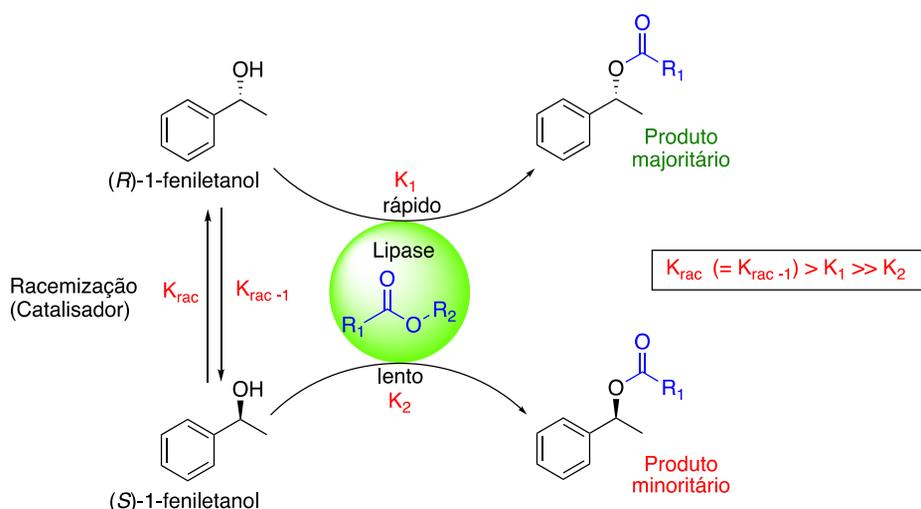
Uma das enzimas alvo de estudo no Milagre Lab são as nitrila hidratases, enzimas que catalisam a conversão de nitrilas em amidas. Os sistemas naturais, como as células microbianas, são multienzimáticos e, em muitos casos, além da presença das nitrila hidratases encontram-se presentes também as enzimas amidases que convertem as amidas em ácidos carboxílicos e as enzimas nitrilases que convertem as nitrilas diretamente em ácidos carboxílicos. Ou seja, quando é fornecido ao microrganismo uma nitrila como substrato e é formado o respectivo ácido carboxílico nem sempre é trivial inferir sobre qual atividade enzimática está presente; afinal, quem catalisou esta reação foi uma nitrilase ou a cascata enzimática nitrila hidratase-amidase? A fim de solucionar este problema, foi desenvolvido no Milagre Lab um ensaio enzimático de alta eficiência capaz de diferenciar entre essas duas possibilidades (Figura 4). Esse ensaio enzimático colorimétrico, com base na utilização de um inibidor enzimático de amidases, pode ser conduzido em microescala utilizando as tradicionais placas de 96 ou mesmo as de 384 poços e facilmente transferido para sistemas automatizados, otimizando o tempo de análise das triagens enzimáticas e diminuindo a quantidade de resíduos gerados nesse processo.<sup>29</sup> A partir desse ensaio enzimático, foi possível catalogar a coleção de microrganismos do Milagre Lab que foram isolados de solos brasileiros impactados e não impactados com herbicidas benzonitrilados. Esses microrganismos têm sido utilizados em diferentes projetos em andamento no grupo assim como microrganismos pertencentes às coleções de culturas e que são produtores da enzima nitrila hidratase para a otimização de sistemas de clonagem e sua expressão heteróloga em *E. coli* e posterior mutagênese.



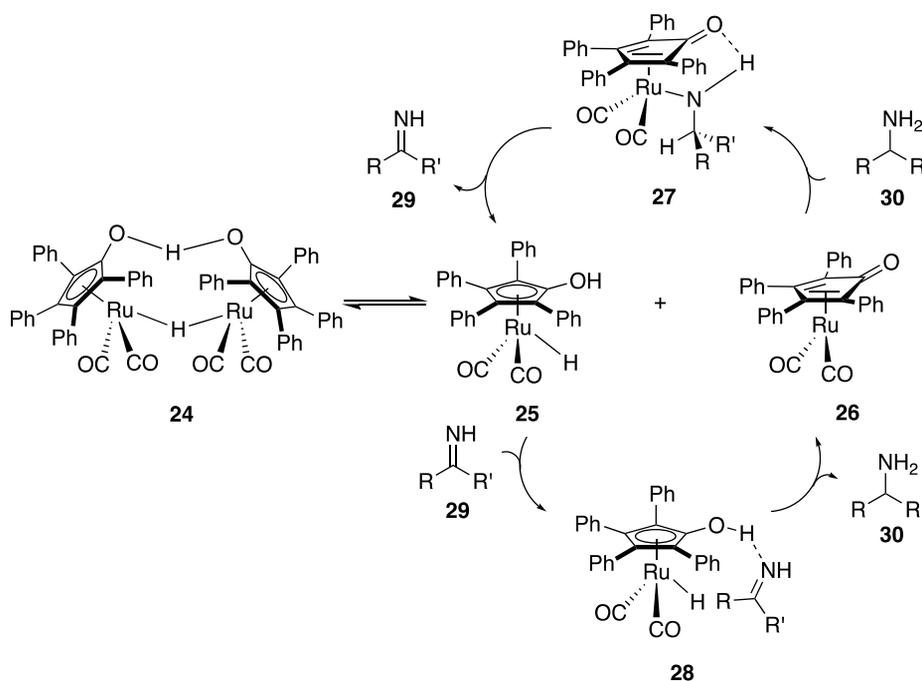
**Figura 4.** Ensaio para a triagem enzimática de alta eficiência capaz de diferenciar nitrilases e nitrilases hidratases.

Outras enzimas de grande interesse no Milagre Lab são as hidrolases (lipases e esterases). Esses biocatalisadores têm sido utilizados em conjunto com catalisadores metálicos ou organometálicos no desenvolvimento de metodologias de RCD. Nesses sistemas catalíticos a enzima é responsável pela etapa enantiosseletiva da reação e o catalisador químico pela etapa de racemização, conforme apresentado no Esquema 5.

O estudo da RCD quimioenzimática de aminas e álcoois secundários, utilizando o catalisador de Shvo e a lipase B de *Candida antarctica* (CAL-B) realizado em nosso grupo, forneceu resultados importantes que contribuíram para a elucidação da etapa de transferência de hidrogênio nesse mecanismo reacional.<sup>30</sup> O Esquema 6 apresenta o mecanismo de racemização de aminas secundárias mediada pelo catalisador de Shvo onde a transferência de hidrogênio ocorre dentro da esfera de coordenação do rutênio. Os principais intermediários envolvidos nessa etapa de transferência de hidrogênio foram interceptados e monitorados continuamente por espectrometria de massa de ionização por *eletrospray* (ESI-MS) e caracterizados por sua fragmentação via ESI-MS/MS.<sup>28</sup>



**Esquema 5.** Representação esquemática da resolução cinética dinâmica (RCD) quimioenzimática.



**Esquema 6.** Mecanismo de racemização de aminas secundárias mediada pelo catalisador de Shvo.

Na busca por catalisadores mais sustentáveis, tanto do ponto de vista ambiental quanto do econômico, realizamos um estudo minucioso sobre a RCD de álcoois benzílicos e seus derivados utilizando o sistema lipase B de *Candida antarctica* (CAL-B)/VOSO<sub>4</sub>, conforme apresentado no Esquema 7.<sup>31</sup> Nesse estudo foi desenvolvido um protocolo robusto e ambientalmente amigável para a RCD de álcoois secundários aromáticos e heteroaromáticos obtendo-se altas conversões, altos valores de *ee* e, mais importante, alta seletividade. A reciclabilidade do sistema CAL-B/VOSO<sub>4</sub> foi investigada pela primeira vez, e esse sistema catalítico permaneceu ativo por 5 ciclos de RCD. Para aumentar ainda mais a reciclagem, os catalisadores foram compartimentalizados através da separação física do VOSO<sub>4</sub> e da CAL-B, empregando um tubo (de teflon ou polipropileno), que permitiu 8 ciclos de reação sem perda de desempenho ou seletividade. Além de impedir a perda de desempenho dos catalisadores, devido à interação entre eles, o tubo facilitou a remoção dos catalisadores durante a reação e sua reutilização. Além disso, essa metodologia provou ser robusta para experimentos em um aumento de escala.<sup>28</sup>



**Esquema 7.** RCDQ de álcoois benzílicos e seus derivados utilizando o sistema CAL-B/ $\text{VOSO}_4$

## PERSPECTIVAS

Conforme pode ser observado, a biocatálise tem sido uma estratégia cada vez mais considerada nos planejamentos retró sintéticos. Essa é uma tendência a se expandir, pois tem dado passos significativos em direção à indústria química, por ser uma alternativa poderosa que combina a química sustentável com alta eficiência e seletividade.

Enquanto em vários países a biocatálise surfa na quarta onda tecnológica, impulsionada pela integração de técnicas avançadas de genética molecular e bioinformática utilizadas para descobrir novas enzimas ou até mesmo criar novas funções enzimáticas que não estavam presentes na natureza, no Brasil precisamos avançar nesse sentido. Entretanto, os grupos de pesquisas nacionais têm contribuído com o desenvolvimento de processos em cascatas enzimáticas, imobilização de biocatalisadores, uso de meios não convencionais, tecnologias de reatores em regime de fluxo e sistemas compartimentalizados.

O principal setor de utilização de processos biocatalíticos tem sido a indústria farmacêutica e de química fina, entretanto, é na síntese de produtos de menor valor agregado que estão os maiores desafios para o futuro.

Apesar dos inúmeros e inquestionáveis casos de sucesso, do ponto de vista da otimização dos biocatalisadores, ainda há obstáculos a serem vencidos que incluem a previsão dos efeitos sobre a produção de enzimas recombinantes ao aumentar a escala de laboratório para escala industrial e a falta de capacidade de cultivar a maioria (99 %) dos microrganismos existentes no planeta em laboratórios. É sabido que a maioria das enzimas envolvidas no metabolismo de plantas e bactérias ainda são desconhecidas ou não foram sequer caracterizadas em termos de suas propriedades bioquímicas. Isso sem mencionar alguns desafios importantes na bioquímica fundamental das enzimas como a necessidade de melhor compreensão do enovelamento das proteínas, entender qualitativamente o efeito hidrofóbico e quantitativamente os efeitos dos solventes orgânicos nas biomoléculas, além da necessidade de conhecimento profundo sobre os mecanismos de catálise enzimática.

No que se refere às questões sociais é preciso trabalhar na parte de divulgação científica para que haja a aceitação pública sobre o uso de organismos geneticamente modificados para diversos fins.

Quando esses desafios forem vencidos, o número de processos bem-sucedidos de biocatálise aumentará, pois permitirá a previsão precisa das estruturas das enzimas e o efeito das mudanças nas sequências ou nas condições reacionais sobre essas estruturas. Aí então seremos capazes de prever como os substratos se ligam às enzimas e são transformados em produtos, levando a uma melhor engenharia enzimática e poderemos ainda revisar enzimas conhecidas para catalisar reações específicas. Por último, mas não menos importante, um melhor planejamento de rotas enzimáticas, através de análises retró sintéticas e integração mais frequente de rotas quimioenzimáticas na síntese orgânica, é uma meta adicional altamente desejável.

## AGRADECIMENTOS

Os autores expressam sua gratidão aos contribuintes brasileiros e às Universidades Públicas a saber: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Universidade Estadual Paulista (UNESP), pela possibilidade de receberem a formação acadêmico-científica e cidadã, e exercerem suas atividades profissionais. Agradecem também às agências de fomento CNPq, CAPES, FAPEMIG e FAPESP, pelas bolsas e auxílios concedidos, e à CAPES, pela manutenção do Portal de Periódicos.

## REFERÊNCIAS

1. Faber, K.; *Biotransformations in Organic Chemistry*, 7<sup>th</sup> ed., Springer: New York, 2018.
2. Santacoloma, P. A.; Sin, G.; Gernaey, K. V.; Woodley, J. M.; *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 203.
3. Sheldon, R. A.; Brady, D.; *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2859.
4. Woodley, J. M.; *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, *21*, 22.
5. Bornscheuer, U. T.; Huisman, G. W.; Kazlauskas, R. J.; Lutz, S.; Moore, J. C.; Robins, K.; *Nature* **2012**, *485*, 185.
6. Rosenthaler, L.; Durch; *Biochem Z* **1908**, *14*, 238.
7. Birolli, W. G.; Ferreira, I. M.; Alvarenga, N.; Santos, D. A.; Matos, I. L.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M.; *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 481.
8. Poppe, L.; Vértessy, B. G.; *ChemBioChem* **2018**, *19*, 284.
9. Bornscheuer, U. T.; *Phil. Trans. R. Soc. A* **2017**, *376*, 20170063.
10. María, P. D.; Gonzalo, G.; Alcántara, A. R.; *Catalysts* **2019**, *9*, 802.
11. Brenelli, E. C. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 261.
12. Carvalho, M.; Okamoto, M. T.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2073.
13. Aleixo, L. M.; Carvalho, M.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1637.
14. Kreutz, O. C.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *15*, 2649.
15. Sorrilha, A. E. P. M.; Marques, M.; Joekes, I.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 191.
16. Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; Joekes, I.; Brenelli, E. C. S.; Leite, R. A.; *Biocatalysis* **1994**, *9*, 321.
17. Patrocínio, A. F.; Corrêa Jr., I. R.; Moran, P. J. S.; *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1999**, 3133.
18. Wendhausen Jr., R.; Moran, P. J. S.; Joekes, I.; Rodrigues, J. A. R.; *J. Mol. Catal. B Enzym.* **1998**, *5*, 69.
19. <https://bv.fapesp.br/pt/auxilios/1260/biocatalise-em-sintese-organica/> acessada em Dezembro de 2020.
20. Milagre, H. M. S.; Milagre C. D. F.; Moran, P. J. S.; Santana, M. H. A.; Rodrigues, J. A. R.; *Enzyme Microb. Technol.* **2005**, *37*, 121.
21. Rodrigues, J. A. R.; Milagre H. M. S.; Milagre, C. D. F.; Moran, P. J. S.; *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3099.
22. Milagre, H. M. S.; Milagre C. D. F.; Moran, P. J. S.; Santana, M. H. A.; Rodrigues, J. A. R.; *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 611.
23. Milagre, C. D. F.; Milagre, H. M. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1410.
24. Milagre, C. D. F.; Milagre, H. M. S.; Moran, P. J. S.; Rodrigues, J. A. R.; *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2009**, *56*, 55.
25. Milagre, C. D. F.; Milagre, H. M. S.; Santos, L. S.; Lopes M. L. A.; Moran, P. J. S.; Eberlin, M. N.; Rodrigues, J. A. R.; *J. Mass Spectrom.* **2007**, *42*, 1287.
26. <https://www.iq.unesp.br/#!/pesquisa/laboratorios/biocatalise-e-biotransformacoes/> acessada em janeiro de 2021.
27. Lazaro, B.; Villa, J. A.; Santin, O.; Cabezas, M.; Milagre, C. D. F.; de la Cruz, F.; Moncalian, G.; *PLOS ONE* **2017**, *12*, 1.
28. Teixeira, I. S.; Milagre, C. D. F.; *Quim. Nova* **2020**, *43*, 773.
29. Angelini, L. M. L.; Silva, A. R. M.; Rocco, L. F. C.; Milagre C. D. F.; *Braz. J. Microbiol.* **2015**, *46*, 113.
30. Vaz, B. G.; Milagre, C. D. F.; Eberlin, M. N.; Milagre, H. M. S.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6695.
31. Almeida, L. A.; Marcondes, T. H.; Milagre, C. D. F.; Milagre H. M. S.; *ChemCatChem* **2020**, *12*, 2858.



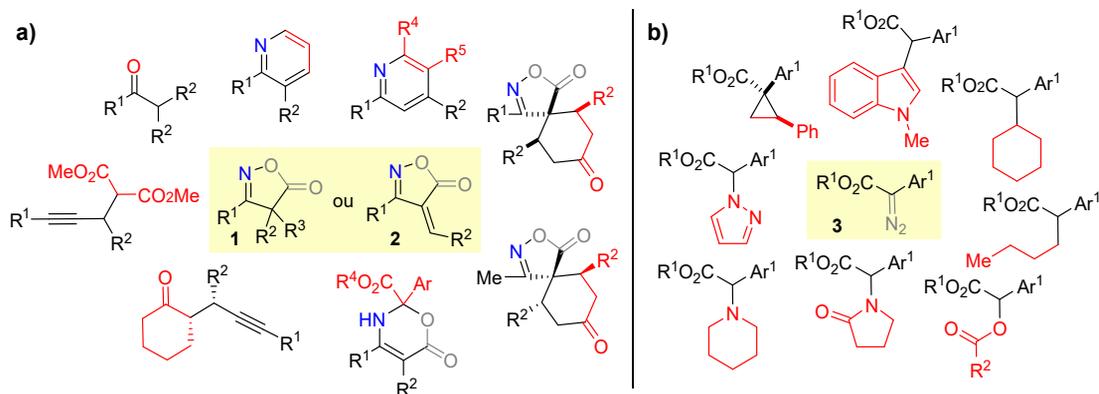
## CRIAÇÃO DO GRUPO JURBERG E DESENVOLVIMENTO DE SUAS PESQUISAS EM CATÁLISE HOMOGÊNEA, QUÍMICA DE HETEROCICLOS E FOTOQUÍMICA COM LUZ VISÍVEL

Igor D. Jurberg<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** síntese orgânica; heterociclos; fotoquímica

### INTRODUÇÃO

O objetivo deste capítulo é apresentar a pesquisa em química orgânica que temos desenvolvido em meu grupo de pesquisas (o “grupo Jurberg”) desde a sua criação até o momento (dezembro de 2020). A criação do grupo de pesquisas envolve naturalmente a história do seu fundador. Como uma breve descrição de biografia, somente para fins de contextualização, acredito que vale mencionar alguns fatos relevantes: nasci no Rio de Janeiro, onde vivi 19 anos da minha vida. Entretanto, com a oportunidade de estudar na Europa, me mudei para Paris, França, onde obtive minha educação superior na École Polytechnique (graduação em Engenharia – “Promo X2003”; mestrado e doutorado em Química Orgânica com a supervisão dos Profs. Fabien Gagosz – atualmente na Universidade de Ottawa, Canadá – e Samir Zard). Realizei um pós-doutoramento no Instituto Max-Planck para Pesquisa do Carvão, Mülheim an der Ruhr, Alemanha, com a supervisão do Prof. Nuno Maulide (atualmente na Universidade de Viena, Áustria); seguido por um outro pós-doutoramento no Instituto Catalão de Investigação Química, Tarragona, Espanha, com a supervisão do Prof. Paolo Melchiorre. Após nove anos na Europa (sete anos na França, um ano na Alemanha e um ano na Espanha), retornei ao meu país de origem, mas em uma cidade diferente, Campinas, iniciando em 2013 minhas atividades como docente e pesquisador independente no Instituto de Química da Unicamp, onde me encontro hoje. Desde a minha contratação no IQ-Unicamp, tenho realizado pesquisas em síntese orgânica com focos em três grandes áreas, que algumas vezes se sobrepõem: i) catálise homogênea; ii) química de heterociclos; e iii) fotoquímica com luz visível. Em particular, nesses últimos sete anos do meu grupo de pesquisas, temos nos dedicado particularmente a métodos sintéticos empregando isoxazol-5-onas **1** ou **2** (Figura 1a) e fotoquímica com luz visível de arildiazoacetatos **3** (Figura 1b).



**Figura 1.** Apresentação das principais áreas de pesquisa do grupo Jurberg até o presente momento (dezembro 2020): **a)** química de isoxazol-5-onas, **1** ou **2**; **b)** fotoquímica com luz visível de arildiazoacetatos **3**.

Adicionalmente, meu grupo de pesquisas tem participado em uma variedade de colaborações com grupos do Brasil (Unicamp: Taícia Fill,<sup>1</sup> Cátia Ornelas,<sup>2</sup> Rodrigo Cormanich,<sup>3</sup> Ronaldo Pilli, Fabio Gozzo, Marcelo Ganzarolli,<sup>4</sup> René Nome, Marcos Eberlin,<sup>5</sup> Leandro Wang, Raphael Nagao, Pablo Fernández, Luciana de Oliveira,<sup>6</sup> UFSCar: Marcio Paixão,<sup>7</sup> Marco A. B. Ferreira,<sup>8</sup> USP: Roberto Berlinck<sup>1b</sup>) e de outros países (EUA, U. Emory: Huw Davies;<sup>9</sup> Alemanha, U. Aachen: Rene Koenigs;<sup>10</sup> Áustria, U. de Viena: Leticia González<sup>5</sup> e Nuno Maulide;<sup>5</sup> Colômbia, U. los Andes: Diego Gamba-Sánchez<sup>11</sup>) com trabalhos que já foram publicados e outros que estão em desenvolvimento no momento em que este manuscrito está sendo escrito. Nessas colaborações, além da química associada aos nossos principais interesses em pesquisa, participamos também do desenvolvimento de pesquisas ligadas ao estudo de mecanismos reacionais de outras transformações,<sup>5</sup> produtos naturais<sup>1,6</sup> e sínteses totais.<sup>11</sup> Alguns artigos de revisão também foram escritos como frutos dessas colaborações.<sup>1b,7,10</sup>

Neste capítulo, irei apresentar uma seleção dos principais resultados de pesquisa do grupo Jurberg, acompanhada de comentários sobre as contribuições dos membros do grupo.

### **IT IS ALWAYS DAY ONE**

Começar algo novo em um lugar novo implica sempre precisar vencer diferentes desafios. Nesse contexto, uma enorme quantidade de trabalho foi necessária para submeter meus primeiros projetos de pesquisa às principais agências de fomento do estado e do país (FAPESP e CNPq, respectivamente), visando equipar minimamente um laboratório de pesquisas que me foi entregue vazio (sem equipamentos ou capelas); fazer a publicidade do grupo para atrair novos alunos e, ao mesmo tempo, iniciar sozinho as atividades de pesquisas do grupo. Enquanto os alunos não entravam no grupo e sem a previsão de quando isso ocorreria, esse início *solo* permitiu tirar o grupo de sua inércia inicial. Embora eu tenha sido contratado em maio de 2013, aproximadamente durante o período de junho de 2013 até dezembro 2013, fui recebido no laboratório do Prof. Luiz Carlos Dias (IQ-Unicamp), que gentilmente deixou que eu testasse minhas ideias iniciais usando sua infraestrutura de pesquisa (laboratório, equipamentos e vidrarias) e seus reagentes químicos – e a quem eu sou muito grato por essa generosidade! Finalmente, somente em 2014 tive condições para iniciar minhas atividades de pesquisa no meu próprio laboratório, com uma equipe constituída inicialmente por um técnico, o José Ricardo Pereira, e uma aluna de iniciação científica, a Naylil M. R. Capreti.

Com uma dinâmica lenta de início e recursos bastante limitados para investir no laboratório, tentei me motivar na época com uma citação famosa do presidente americano John F. Kennedy, que adaptado para o meu contexto seria algo como: “Não pergunte à sua Universidade o que ela pode fazer por você, mas o que você pode fazer pela sua Universidade”, que, entendida no contexto em que foi originalmente pronunciada, nos leva a pensar em dar antes de receber. Assim, comecei a trabalhar no IQ-Unicamp com o que estava disponível, tentando contribuir como era possível.

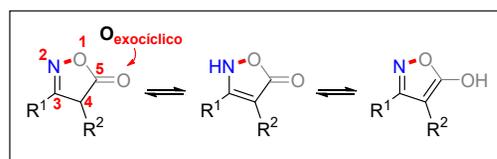
Na minha opinião, um laboratório de pesquisas tem muitos aspectos semelhantes a uma empresa. Essa empresa pode prosperar com alunos, colaborações de dentro e fora da universidade, financiamentos a projetos, equipamentos, ter uma infraestrutura moderna, criar um ambiente vibrante onde seus integrantes se sentem acolhidos, podem se expressar e têm oportunidades de desenvolvimento profissional, ou não. A empresa também pode ter uma série de lacunas em vários desses aspectos e viver saltando de problema em problema, sempre apagando incêndios. Nesse sentido, “*it is always day one*” é um jargão do mundo empresarial que serve para nos lembrar que estamos sempre começando e, apesar de qualquer sucesso alcançado, grande ou pequeno, estamos sempre flertando com a situação oposta, que é o fracasso, *i.e.*, as coisas não saírem como desejamos ou darmos algum passo em falso. Portanto, devemos sempre estar vigilantes e fortemente engajados.

## REALIZAÇÕES DO GRUPO JURBERG ATÉ O PRESENTE MOMENTO, 2020

### TRANSFORMAÇÕES COM HETEROCICLOS

#### QUÍMICA DE ISOXAZOL-5-ONAS

Iniciei minhas atividades de pesquisa, em 2013, trabalhando com a química de isoxazol-5-onas, estudando reações com esses heterociclos por aproximadamente cinco anos. De um ponto de vista estrutural, esses heterociclos são fascinantes porque possuem um arranjo incomum de átomos, o que reflete em reatividades não convencionais e pouco exploradas: i) a ligação C<sub>4</sub>-H é ácida, porque o ânion resultante após desprotonação é aromático; ii) a isoxazol-5-ona é um pró-nucleófilo, possuindo 3 sítios nucleofílicos potenciais (N<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou o O exocíclico); iii) a ligação N-O é fraca e pode ser quebrada com facilidade, levando à formação de produtos de inserção na ligação N-O ou iv), reações descarboxilativas são possíveis, levando à formação de intermediários do tipo imina ou enamina (ou espécies metalóides correspondentes), que podem reagir com diferentes parceiros (Figura 2).



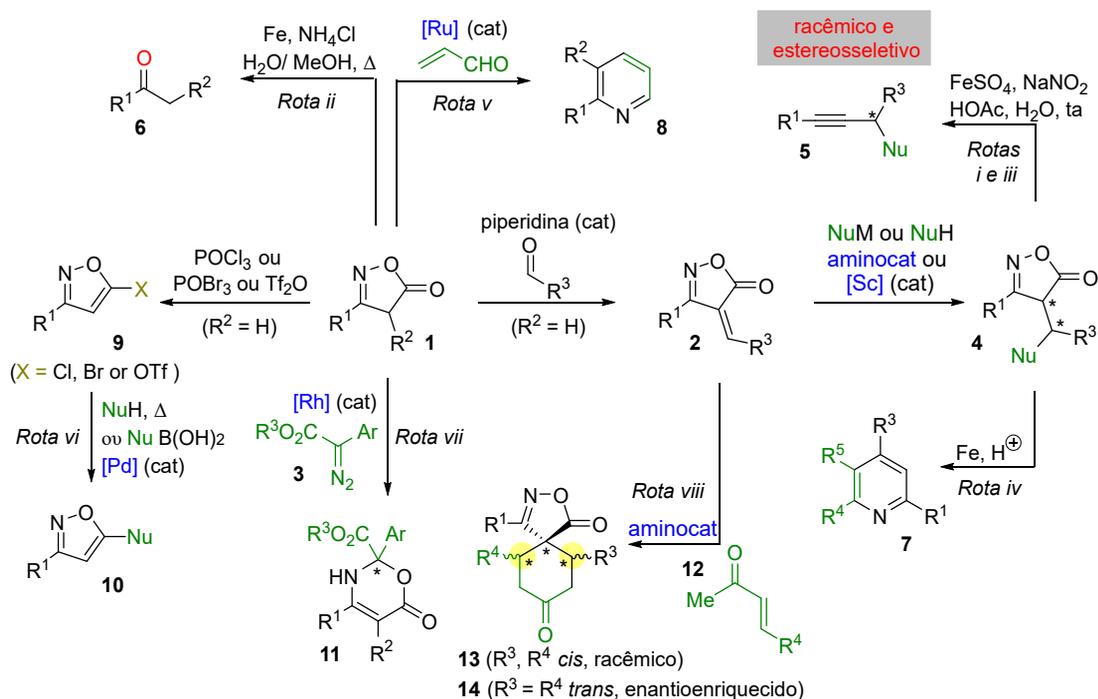
#### Características notáveis:

- i) C<sub>4</sub>-H é uma ligação ácida
- ii) pró-nucleófilo, com 3 sítios nucleofílicos potenciais: N<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou O<sub>exocíclico</sub>
- iii) Ligação N-O fraca
- iv) Perda de CO<sub>2</sub> é possível

**Figura 2.** Principais aspectos sobre a reatividade de isoxazol-5-onas.

Essas diferentes reatividades foram exploradas pelo meu grupo e por outros grupos de pesquisa para sintetizar uma grande variedade de moléculas orgânicas.<sup>12</sup>

Em 2015, publicamos o primeiro trabalho do grupo, em que demonstramos que 4-alkilidenoisoxazolonas **2** são aceptores de Michael, competentes para diversos nucleófilos de carbono (C-nucleófilos), que podem ser adicionados de maneira racêmica via catálise com Sc(OTf)<sub>3</sub>, sendo convertidos em seguida aos alcinos internos correspondentes **5** via clivagem nitrosativa (Rota i, Esquema 1),<sup>13,14</sup> ou que isoxazol-5-onas **1** podem ser convertidas nas cetonas correspondentes **6** empregando uma mistura de Fe com NH<sub>4</sub>Cl em H<sub>2</sub>O/ MeOH, com aquecimento (Rota ii, Esquema 1).<sup>14</sup> Nos anos posteriores, outros trabalhos do grupo nessa área envolveram uma estratégia altamente estereosseletiva (produzindo elevados rd e ee) para a síntese de pent-4-in-1-onas (um tipo específico de alcinos do tipo **5**) empregando um derivado da Quinidina como aminocatalisador para a adição de Michael de cetonas sobre 4-alkilidenoisoxazol-5-onas **2**, seguido por tratamento nitrosativo do intermediário obtido<sup>15</sup> (Rota iii, Esquema 1); uma estratégia sintética em duas etapas de adição de cetonas em 4-alkilidenoisoxazol-5-onas **2** empregando *o*-anisidina como aminocatalisador, seguido de uma etapa de redução empregando Fe e o ácido 3,5-dimetoxibenzoico para produzir uma sequência reacional de eventos de clivagem da ligação N-O, descarboxilação e condensação intramolecular, terminando pela oxidação a partir do oxigênio do ar para fornecer as piridinas 2,3,4,6-tetrassubstituídas correspondentes **7**<sup>16</sup> (Rota iv, Esquema 1). Piridinas 2,3-dissubstituídas **8** também podem ser sintetizadas empregando uma única etapa a partir de isoxazol-5-onas **1** e acroleína na presença de quantidades catalíticas de RuCl<sub>3</sub> e PPh<sub>3</sub><sup>17</sup> (Rota v, Esquema 1). Isoxazóis 3,5-dissubstituídos **10** podem ser acessados a partir da sequência reacional de duas etapas envolvendo a transformação da isoxazol-5-ona **1** na presença de POX<sub>3</sub> (X = Cl ou Br) ou Tf<sub>2</sub>O, seguido de substituições nucleofílicas (via S<sub>N</sub>Ar) do intermediário obtido **9** com álcoois, tióis e aminas; ou acoplamentos cruzados empregando catalisadores à base de Pd e alcinos terminais (Sonogashira) ou ácidos borônicos (Suzuki)<sup>3a</sup> (Rota vi, Esquema 1). Adicionalmente, a inserção de arildiazoacetatos **3** pode ser realizada em isoxazol-5-onas **1** de maneira direta empregando Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> como catalisador ou de maneira indireta empregando duas etapas *one-pot*, através da reação do arildiazoacetato **3** com *p*-TsOH, seguido pela adição da isoxazol-5-ona **1** e Et<sub>3</sub>N, e aquecimento, para fornecer 2,3-di-hidro-6H-1,3-oxazin-6-onas **11**<sup>9a</sup> (Rota vii, Esquema 1). Finalmente, estratégias de espirociclicização entre 4-alkilidenoisoxazol-5-onas **2** e metil vinil cetonas **12** podem ser controladas a partir de condições que favoreçam um controle termodinâmico para fornecer o produto racêmico 6,10-*cis* **13**; ou controle cinético para fornecer o produto enantiomericamente enriquecido 6,10-*trans* **14**<sup>8</sup> (Rota viii, Esquema 1).

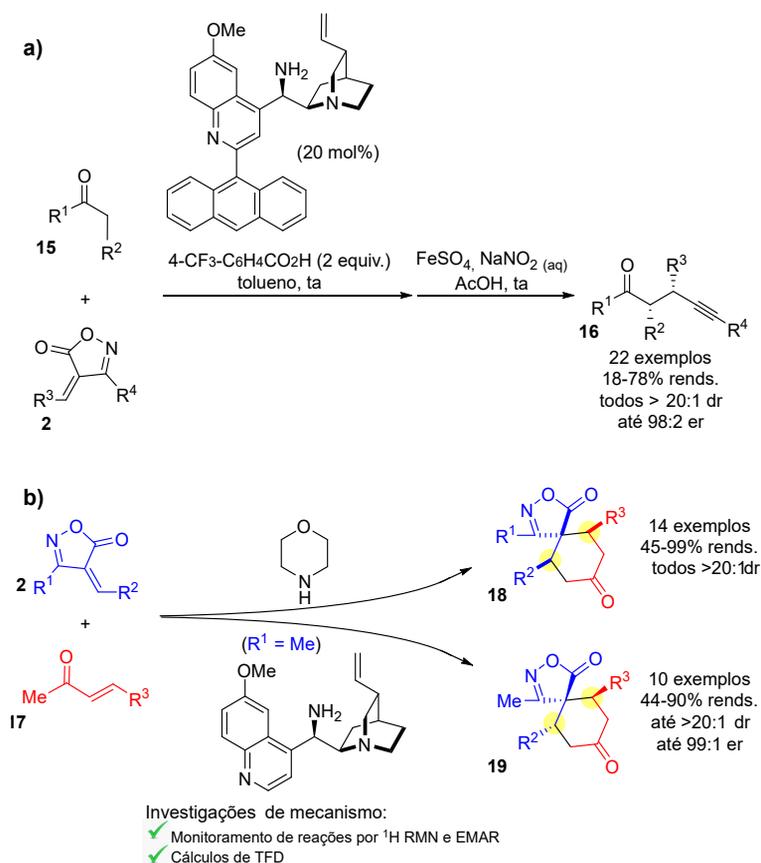


**Esquema 1.** Visão geral das novas transformações envolvendo isoxazol-5-onas desenvolvidas pelo grupo Jurberg(2014-2020).

Entre os trabalhos brevemente mencionados anteriormente, podemos destacar dois deles empregando estratégias de organocatálise assimétrica, que foram escolhidos como capas dos jornais onde foram publicados. O primeiro desses trabalhos foi publicado em 2017, mas iniciado em 2015, quando o grupo ainda não contava com um número mais expressivo de alunos (somente em 2016, tínhamos a entrada de uma primeira aluna de doutorado no grupo, a Amanda F. da Silva, que iniciou o seu trabalho com a química de isoxazol-5-onas). Em meados de 2015, o grupo Jurberg possuía três alunos de iniciação científica, Naylil M. R. Capreti, Camila Sartori e Marcelo Duarte; e um mestrando, o Mateus L. Stivanin, que estavam trabalhando no projeto de piridinas 2,3,4,6-tetrassubstituídas **7**, que também foi publicado em 2017.<sup>16</sup>

Nesse contexto, eu me ocupei pessoalmente de desenvolver um projeto de organocatálise assimétrica no laboratório, desenvolvendo um protocolo em duas etapas para adição aminocatalisada de cetonas **15** em 4-alkilidenoisoxazol-5-onas **2**, seguido pelo tratamento nitrosativo do intermediário obtido, assim levando à formação das cetonas  $\alpha$ -propargiladas **16** (um caso específico de alcinos **5**) com elevados rd e ee<sup>15</sup> (Esquema 2a).

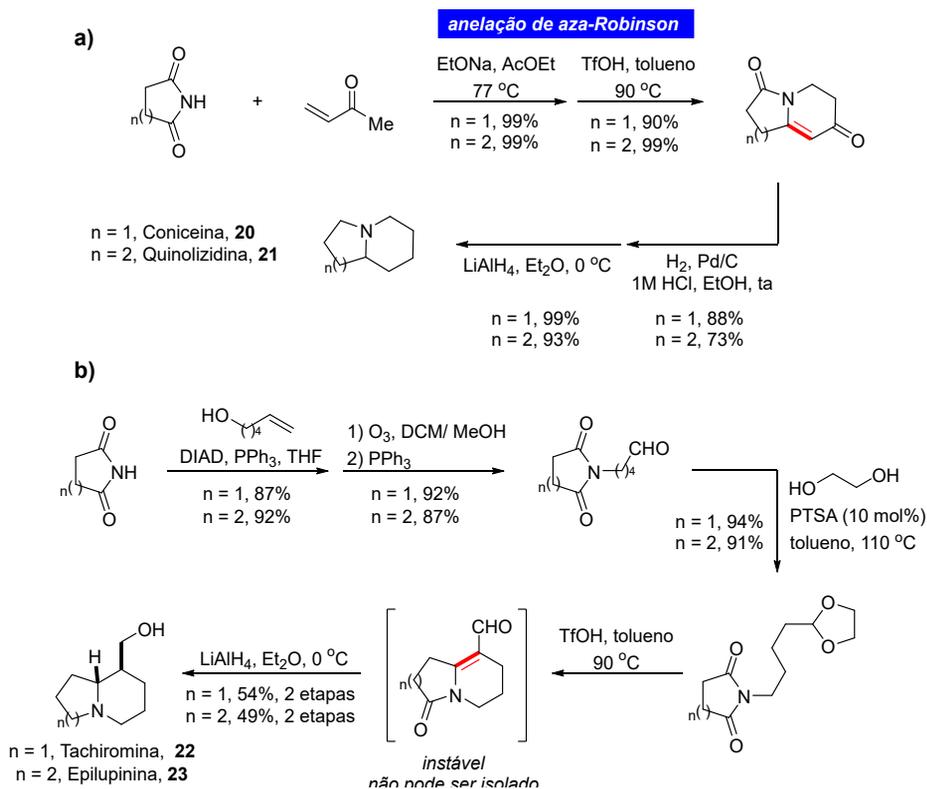
O segundo projeto do grupo em organocatálise assimétrica foi publicado em 2020.<sup>8</sup> Esse trabalho foi realizado experimentalmente pela doutoranda Amanda F. da Silva, contando com a colaboração do doutorando Ives Leonarczyk, orientando do Prof. Marco A. B. Ferreira (UFSCar, SP), que realizou os cálculos teóricos do trabalho por meio da Teoria do Funcional de Densidade (TFD) para complementar a racionalização dos mecanismos das reações. Nesse estudo, desenvolvemos protocolos aminocatalisados diastereodivergentes, levando à formação de espiroisoxazol-5-onas racêmicas 6,10-*cis* **18** ou enantioenriquecidas 6,10-*trans* **19** a partir de 4-alkilidenoisoxazol-5-onas **2** e metil vinil cetonas **17**, e racionalizamos as condições reacionais e elementos estruturais das moléculas que são importantes para controlar essas seletividades<sup>8</sup> (Esquema 2b).



**Esquema 2.** Trabalhos em organocatálise assimétrica do grupo, que foram também destacados como capas dos jornais onde foram publicados. **a)** Síntese estereosseletiva de cetonas  $\alpha$ -propargiladas **16** **b)** Síntese diastereodivergente de espiroisoxazol-5-onas racêmicas 6,10-*cis* **18** e enantioenriquecidas 6,10-*trans* **19**, incluindo um estudo detalhado sobre condições reacionais e elementos estruturais das moléculas envolvidas que controlam essas seletividades.

#### SÍNTESE TOTAL DE ALCALOIDES DA FAMÍLIA DAS IZIDINAS

No período de agosto de 2017 a julho de 2018, recebemos o doutorando Yovanny Quevedo-Acosta, proveniente da Universidad de los Andes (Bogotá, Colômbia), orientando do Prof. Diego A. Gamba-Sánchez e co-orientado por mim. Aproveitando a chegada do Yovanny e dando continuidade ao desejo de expandir a atuação do grupo em outras áreas da síntese orgânica, iniciamos um projeto visando à síntese total de membros da família de alcaloides das Izidinas. Esse projeto se insere no interesse inicial do grupo na química de heterociclos e permitiu termos um enfoque de síntese orgânica orientado para alvos sintéticos específicos, o que é uma maneira diferente de trabalhar (em relação ao desenvolvimento de novos métodos sintéticos). Nesse contexto, o projeto foi iniciado e parcialmente realizado no meu laboratório no Brasil e continuado no laboratório do Prof. Gamba-Sánchez na Colômbia, com o retorno do Yovanny ao seu país de origem. Assim, 4 produtos naturais, Coniceína **20**, Quinolizidina **21**, Tachiromina **22** e Epilupina **23**, bem como o esqueleto central de alcalóides do tipo Valmerina (não é mostrado aqui), foram sintetizados. Todos esses alvos foram acessados a partir de uma nova estratégia de condensação aldólica entre aldeídos mascarados como acetais ou cetonas e imidas empregando TFOH como um promotor estoiquiométrico<sup>11</sup> (Esquema 3).



**Esquema 3.** Uma colaboração internacional com o grupo do Prof. Diego Gamba-Sanchez (U. los Andes, Bogotá, Colômbia) permitiu recebermos o doutorando Yovanny Quevedo-Acosta para realizar um projeto de síntese total de alcaloides da família das Izidinas através de uma estratégia de condensação aldólica entre aldeídos mascarados como acetais ou cetonas e imidas, sendo promovida por TfOH. Essa estratégia permitiu a síntese dos produtos naturais **a)** Coniceína **20** e Quinolizidina **21**; e **b)** Tachiromina **22** e Epilupinina **23**.

## FOTOQUÍMICA COM LUZ VISÍVEL

### FOTÓLISE DE ARILDIAZOACETATOS

Em 2017, passei dois períodos de dois meses como professor visitante no laboratório do Prof. Huw Davies, na Universidade de Emory, EUA, financiado pela Fundação Fulbright, que foram muito produtivos. Durante a minha primeira visita, realizei um projeto aliando a química de isoxazol-5-onas com a de arildiazoacetatos (esse trabalho não é apresentado em maiores detalhes aqui);<sup>9a</sup> durante a minha segunda visita, um outro projeto explorando a fotoquímica de arildiazoacetatos **3** empregando luz azul foi realizado (esse projeto é discutido em maiores detalhes a seguir).<sup>9b</sup> Nesse segundo estudo, nós reconhecemos que arildiazoacetatos **3** são compostos altamente conjugados que podem realizar uma transição eletrônica  $n - \pi^{*18}$  quando irradiados no comprimento de onda de aproximadamente 450 nm, podendo assim absorver a luz azul e sofrer fotólise, consequentemente levando à formação de carbenos livres **24** (Figura 3). A comparação entre os espectros de absorção UV/Vis dos diazo compostos **3a-3d** sugere que a presença de um grupo doador é importante para que o diazo composto tenha a capacidade de absorver na faixa da luz azul, porque o diazo composto **3c** contendo apenas um grupo retirador de elétrons (*i.e.* um grupo éster) absorve em um comprimento de onda um pouco mais próximo da região UV e o diazo composto **3d** possuindo dois grupos retiradores de elétrons (*i.e.* dois grupos ésteres) absorve ainda mais próximo da região UV (*i.e.* **3c** e **3d** apresentam deslocamentos hipsocrômicos mais pronunciados em relação ao **3a** e **3b** a partir da remoção de grupos doadores de elétrons e à inclusão de grupos retiradores de elétrons). Em boa concordância com essas observações, as reações de inserção C-H entre o cicloexano e os diazo compostos **3a-3d** empregando a irradiação com luz azul exibem rendimentos para os produtos correspondentes **28a-28d** que se correlacionam bem com a habilidade desses diazo compostos absorverem a luz azul (Esquema 4).

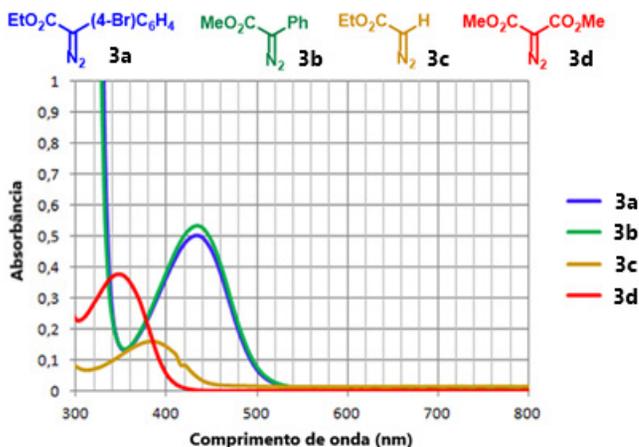
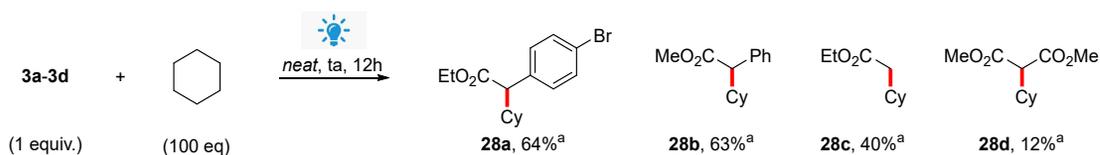
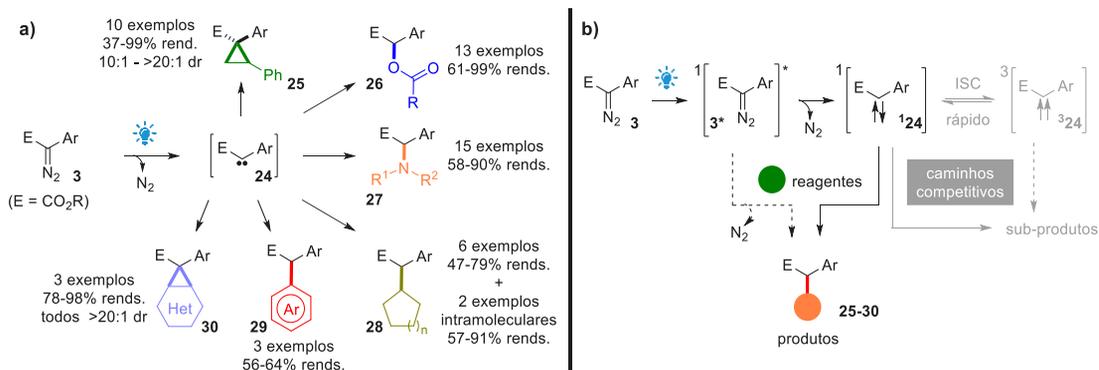


Figura 3. Espectro UV/Vis de uma seleção de diazo compostos **3a-3d**.



Esquema 4. Reações de inserção C-H entre os diazo compostos **3a-3d** e ciclohexano mostram uma boa correlação entre os rendimentos dos produtos obtidos **28a-28d** e a habilidade de cada um deles em absorver a luz azul. <sup>a</sup>Rendimento estimado por RMN <sup>1</sup>H a partir do bruto reacional empregando 1,3,5-trimetoxibenzeno como referência interna.

Esse método brando de gerar carbenos **24** a partir da luz azul possibilita reações suaves entre essas espécies altamente reativas e outras moléculas, tais como: estireno, ácidos carboxílicos, aminas, alcanos cíclicos e arenos, que podem interceptá-los para fornecer diversos tipos de compostos, como reportado por Jurberg e Davies<sup>9b</sup> (Esquema 5a). O mecanismo dessas reações é proposto e pode ocorrer através de uma excitação do arildiazoacetato **3**, produzindo **3\***, que pode evoluir levando à extrusão de N<sub>2</sub> com a concomitante formação do carbeno **24** (presumidamente em sua forma singlete<sup>19</sup>). Esse intermediário pode ser interceptado por diferentes reagentes, como ilustrado pela síntese dos compostos **25-30**. Nesse cenário, há a potencial competição de cruzamento entre sistemas ISC (*intersystem crossing*) convertendo carbenos singletes em tripletes (Esquema 5b).<sup>19</sup> Adicionalmente, mecanismos competitivos que não envolvem carbenos já foram propostos em contextos específicos. Por exemplo, reações de inserção de ligações O-H mais ácidas (e.g. álcoois fluorados<sup>20</sup> e fenóis<sup>21</sup>) em arildiazoacetatos foram reivindicadas como procedendo via um mecanismo de transferência de próton fotoinduzida.



Esquema 5. **a)** Escopo das reações investigadas no estudo seminal de Jurberg e Davies. **b)** Mecanismo reacional proposto para a interceptação de carbenos livres **24** gerados a partir da fotólise de arildiazoacetatos **3** com luz azul.

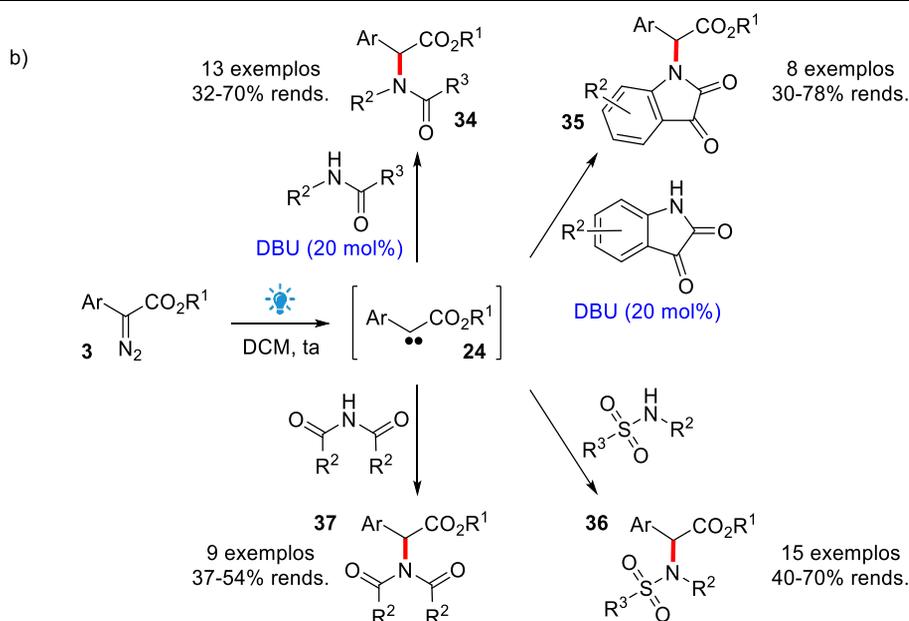
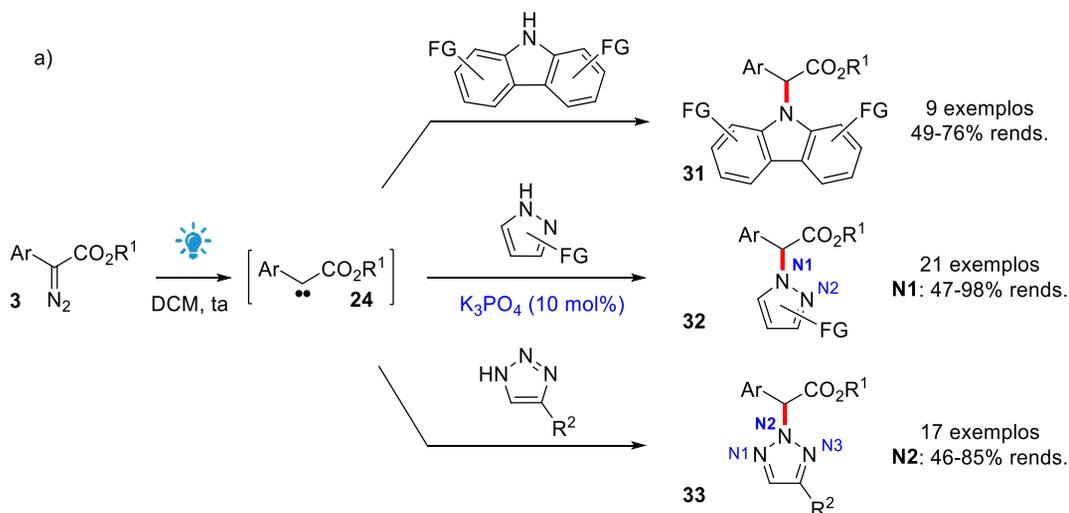
Posteriormente a essa observação seminal mostrando que arildiazoacetatos **3** podem gerar carbenos **24** sobre a irradiação com luz azul (e, portanto, que não precisavam da luz UV, como os outros diazo compostos em geral, de acordo com a reatividade estabelecida em décadas anteriores<sup>22</sup>), essa área começou a atrair outros pesquisadores e diversos trabalhos apareceram nos últimos dois anos.<sup>10,23</sup>

Em meados de 2018, Mateus L. Stivanin foi o primeiro aluno que defendeu o seu Mestrado pelo grupo Jurberg e retornou ao nosso grupo em 2019 para fazer o seu Doutorado. Em 2019, tivemos também o ingresso de Marcelo Duarte e Caio Yu dos Santos como candidatos ao Mestrado, assim se juntando aos membros já presentes Amanda F. da Silva (doutoranda), Alessandra A. G. Fernandes (doutoranda) e Samuel Thurow (pesquisador de pós-doutorado). Neste momento, nossos interesses em pesquisa, que inicialmente foram dedicados majoritariamente à química de isoxazol-5-onas, agora foram alterados completamente para a fotoquímica de arildiazoacetatos empregando luz azul.

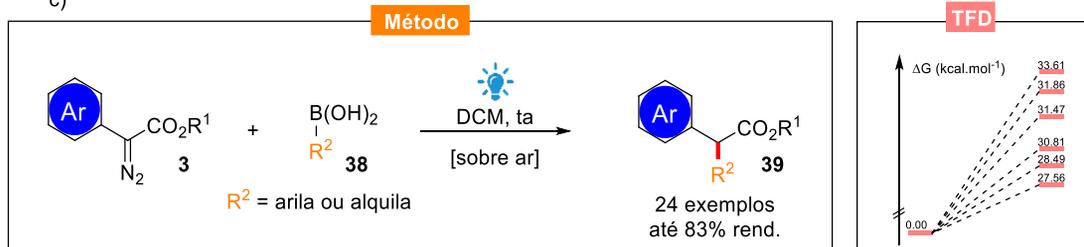
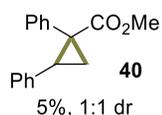
Neste contexto, mais recentemente, o grupo Jurberg desenvolveu protocolos para inserções N-H de aza-arenos (Esquema 6a),<sup>24</sup> inserções N-H de amidas, isatinas, sulfonamidas e imidas (Esquema 6b)<sup>25</sup> e acoplamentos cruzados C-C de ácidos borônicos (Esquema 6c) com arildiazoacetatos.<sup>3b</sup> Outros trabalhos nesta área foram também iniciados nesse período, mas não são descritos aqui porque os resultados ainda não foram publicados. (Esses trabalhos contam também com a participação de novos membros que ingressaram recentemente no grupo: o pesquisador de pós-doutorado Rafael C. Gallo – orientado pelo Prof. Fabio Gozzo, IQ-Unicamp, e coorientado por mim; e os doutorandos Luiz Paulo M. O. Leão e Laiéli Munaretto).

Considerando o estudo realizado para inserções N-H dos aza-arenos carbazóis, pirazóis e 1,2,3-triazóis em arildiazoacetatos, observa-se que regioisômeros são obtidos quando o heterociclo possui mais de um N disponível. No caso dos pirazóis, o uso de uma quantidade catalítica de  $K_3PO_4$  permite o aumento do rendimento da transformação, presumidamente por facilitar eventos de trocas de prótons,<sup>26</sup> que são necessárias a partir do ílídio de nitrogênio intermediário formado (Esquema 6a). Esse mesmo efeito positivo relativo ao emprego de uma quantidade catalítica de base foi notado quando inserções N-H de amidas e isatinas em arildiazoacetatos foram realizadas na presença de 20 mol% de DBU. Em contraste, sulfonamidas e imidas, que são compostos contendo ligações N-H mais ácidas, não exibiram melhores rendimentos mesmo na presença de diversas bases (Esquema 6b).

Adicionalmente, desenvolvemos um protocolo para o acoplamento C-C entre ácidos borônicos **38** e arildiazoacetatos **3**. Nesse caso, o acoplamento mostrou funcionar termicamente (reação no escuro) de maneira satisfatória em alguns poucos casos particulares em que grupos doadores de elétrons estão presentes nos anéis aromáticos dos arildiazoacetatos **3** e/ou grupos retiradores de elétrons estão presentes no anel aromático dos ácidos borônicos **38**. Cálculos de TFD foram realizados em colaboração com o grupo do Prof. Rodrigo Cormanich (IQ-Unicamp, SP) e mostram que as barreiras energéticas são menores nesses casos em relação aos substratos que não possuem esses grupos. Nesse contexto, experimentos de controle sugerem que a reação térmica, quando ocorre, envolve também a formação de carbenos como intermediários, como pôde ser inferido a partir da reação de acoplamento C-C realizado no escuro na presença de estireno como solvente, em que o ciclopropano **40** pode ser isolado em 5% de rendimento e 1:1 rd. Por outro lado, de maneira impressionante, este acoplamento C-C apresenta um escopo muito maior quando realizado sobre a irradiação da luz azul, permitindo, assim, o isolamento de 24 exemplos em rendimentos de 30 a 83%. Finalmente, aplicações sintéticas empregando o éster 2,2-difenilacetato de metila permitiram o acesso às moléculas biologicamente ativas (agentes anticolinérgicos) Adifenina **41**, Aprofeno **42** e Benactizina **43** (Esquema 6c).



c)

**Experimentos de Controle****Aplicações Sintéticas**

**Esquema 6.** Reações fotoquímicas empregando luz azul para: **a)** inserções N-H de aza-areno em arildiazoacetatos; **b)** inserções N-H de amidas, isatinas, sulfonamidas e imidas em arildiazoacetatos; e **c)** acoplamento C-C entre ácidos borônicos e arildiazoacetatos.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Acredito que todos os pesquisadores do Brasil, químicos e não químicos, vão concordar que muito foi feito nas últimas décadas pela pesquisa brasileira. Todos temos muito orgulho dos avanços realizados. Com isso dito, entretanto, acredito também que podemos todos reconhecer que muito ainda resta a ser feito. Mesmo conscientes de todos os avanços realizados, que são frutos de muita dedicação, perseverança e frequentemente sacrifícios (“Se podemos ver mais longe é porque estamos sobre os ombros de gigantes”, adaptado de Isaac Newton), não podemos parar de buscar avanços cada vez maiores. Para isso, na minha opinião, é importante termos uma visão a longo prazo do que precisa ser feito e uma comunidade científica unida, em que os pesquisadores se apoiem mutuamente. Isso não significa deixar de lado o senso crítico, mas ter a visão da importância de se realizar críticas construtivas – e não apenas críticas por críticas. Apesar das dificuldades individuais que todos enfrentamos em diferentes extensões, uma visão unificada de pesquisa no país e apoio continuado a todos os membros, pautadas em valores, como objetividade, ética, respeito, honestidade e imparcialidade (*i.e.*, profissionalismo), são importantes em avaliações de mérito para promoções e decisões de financiamento. Essas decisões alimentam pessoas e pessoas alimentam projetos. Para isso, é igualmente importante termos um montante nacional de recursos que leve em consideração a grandeza que a pesquisa científica deve ter em um país que ambiciona ser economicamente forte. Como toda visão de grandeza, para que ela possa se tornar realidade, é necessário haver muitas colaborações – ninguém consegue fazer nada grande sozinho. Assim, nesse caso, as colaborações devem transcender os laboratórios e o meio acadêmico; e envolver agentes políticos que sejam capazes de advogar em favor dos benefícios que uma ciência forte pode trazer para um país: i) educação das pessoas – tecnicamente, mas também emocionalmente, que tomem melhores decisões, de maneira mais racional e menos emocional; ii) criação de novas profissões e manutenção de profissões já existentes, fornecendo pessoas altamente qualificadas para o mercado de trabalho; e iii) criação de novas tecnologias e a manutenção das já existentes.

De maneira mais específica, com relação à comunidade de síntese orgânica no Brasil, nós ainda somos muito poucos. Certamente, devemos continuar o esforço atual de todos os profissionais da área para estimular de maneira mais ampla o crescimento contínuo da química orgânica no país. O meu entendimento é que esse crescimento deve envolver o fortalecimento da indústria química, incluindo setores ligados a energia, farmacêutica, agroquímica, cosméticos, materiais etc., para que consigam realizar suas ambições localmente, mas também consigam se integrar de maneira cada vez mais eficiente no ecossistema internacional, assim desenvolvendo parcerias e sendo competitivas para ganhar uma fatia maior do mercado global. O fortalecimento da Indústria Química gera crescimento econômico, o que gera maior arrecadação de impostos pelo governo e maior demanda da própria indústria por trabalhadores qualificados, assim servindo de mola propulsora para estimular o governo a investir mais em ciência e estudantes a se dedicarem mais a essa área, visando a uma carreira empolgante: desafiadora e com altos salários. Não se pode acreditar que Academia e Indústria Química possam coexistir de maneira independente. São engrenagens que precisam operar juntas para o desenvolvimento do país, um alimentando o outro mutuamente, criando assim condições, de maneira quase simultânea, para o crescimento da outra parte: a Academia gera muitas ideias que podem criar novas oportunidades de negócios do absoluto zero ou soluções para setores já existentes da Indústria, e/ou permitindo testá-las de forma econômica em pequena escala; enquanto a Indústria consegue absorver os profissionais formados, que passará a guiá-los para um maior crescimento, e gerar, simultaneamente, mais riqueza para o país.

De maneira mais específica, no que se refere ao grupo de pesquisas Jurberg, eu gostaria de acreditar que estamos dando nossa contribuição para a educação em química orgânica de alguns jovens desse país que poderão desempenhar atividades importantes relacionadas a essa área, no Brasil ou no exterior; na Academia ou na Indústria. Com relação às nossas atividades de pesquisa, nossos objetivos futuros envolvem continuar a estudar transformações fotoquímicas empregando arildiazacetatos, mas vamos também estudar outros sistemas que podem potencialmente produzir intermediários reativos quando irradiados pela luz visível. Temos interesse em síntese total e temos realizado algumas colaborações em projetos envolvendo a química de produtos naturais nos últimos anos, que devem se intensificar brevemente. Por outro lado, estamos sempre atentos a potenciais oportunidades de colaboração com a Indústria, buscando a transferência de conhecimento ou tecnologias quando possível, e assim contribuir de maneira ainda mais direta para o desenvolvimento da Sociedade.

## AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos mais profundos aos membros do grupo Jurberg, do passado e presente, cujos nomes aparecem ao longo deste texto e nas referências citadas, por sua dedicação e entusiasmo. Igualmente, agradecimentos sinceros devem ser prestados ao IQ – Unicamp, pela estrutura de trabalho; e às agências de fomento CNPq, Capes, Fapesp e Fundação Fulbright, cujos financiamentos foram essenciais para o desenvolvimento dos projetos de pesquisa aqui descritos.

## REFERÊNCIAS

1. a) Fill, T. P.; Pallini, H. F.; Din, Z. U.; Jurberg, I. D.; Silva, J. V.; Rodrigues-Filho, E.; *Bioorg. Chem.*, **2018**, *81*, 367. b) Berlinck, R. G. S.; Bernardi, D. I.; Fill, T. P.; Fernandes, A. A. G.; Jurberg, I. D.; *Nat. Prod. Rep.*, **2021**, *38*, 586.
2. Bertuzzi, D.; Becher, T.; Capreti, N. M. R.; Almeida, J.; Jurberg, I. D.; Megiatto Jr., J. D.; Ornelas, C.; *Global Challenges*, **2018**, *2*, 1800046.
3. a) Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada Jr., C. Y.; Suzukawa, V.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 3022. b) da Silva, A. F.; Afonso, M. A. S.; Cormanich, R. A.; Jurberg, I. D.; *Chem. Eur. J.*; **2020**, *26*, 5648.
4. Thurow, S.; Fernandes, A. A. G.; Quevedo-Acosta, Y.; Oliveira, M. F.; Oliveira, M. G.; Jurberg, I. D.; *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 6909.
5. Maryasin, B.; Kaldre, D.; Galaverna, R.; Klose, I.; Ruider, S.; Drescher, M.; Kählig, H.; Gonzalez, L.; Eberlin, M.; Jurberg, I. D.; Maulide, N.; *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 4124.
6. Sigrist, R.; Luhavaya, H.; McKinnie, S. M. K.; da Silva, A. F.; Jurberg, I. D.; Moore, B. S.; de Oliveira, L. G.; *ACS Chem. Biol.*, **2020**, *15*, 1067.
7. Lima, C.; Lima, T.; Duarte, M.; Jurberg, I. D.; Paixão, M. W.; *ACS Catalysis*, **2016**, *6*, 1389.
8. da Silva, A. F.; Leonarczyk, I. A.; Ferreira, M. A. B.; Jurberg, I. D.; *Org. Chem. Frontiers*, **2020**, *7*, 3599.
9. a) Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L.; *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 5158. b) Jurberg, I. D.; Davies, H. M. L.; *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 5112.
10. Yang, Z.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; Koenigs, R. M.; *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, *49*, 6833.
11. Quevedo-Acosta, Y.; Jurberg, I. D.; Gamba-Sánchez, D.; *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 239.
12. Para revisões do grupo sobre o tema, veja: a) da Silva, A. F.; Fernandes, A. A. G.; Thurow, S.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; *Synthesis*, **2018**, *50*, 2473. b) Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Thurow, S.; Okada Jr., C. Y.; Jurberg, I. D.; *Targets in Heterocyclic Systems*, **2019**, 409. Attanazi, O. A.; Merino, P.; Spinelli, D. Eds. Sociedade Italiana de Química.
13. Inicialmente descrita como uma descoberta acidental de S. L. Abidi em 1985 e posteriormente desenvolvida pelo grupo de S. Z. Zard na década de 1990, uma clivagem nitrosativa de isoxazol-5-onas dissubstituídas fornecem os alcinos internos correspondentes. Para o trabalho seminal de Abidi, veja: a) Abidi, S. L. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1222. b) Abidi, S. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 267. c) Abidi, S. L.; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2687. Para uma seleção de desenvolvimentos realizados pelo grupo Zard, veja: d) Zard, S. Z.; *Chem. Commun.*, **2002**, 1555. e) Boivin, J.; Pillot, E.; Williams, A.; Roger, W.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3333. f) Boivin, J.; El Kaïm, L.; Ferro, P. G.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5321. g) Boivin, J.; Huppé, S.; Zard, S. Z.; *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8735. h) Dias-Jurberg, I.; Gagosz, F.; Zard, S. Z.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 416.
14. Capreti, N. M. R.; Jurberg, I. D.; *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2490.
15. Jurberg, I. D.; *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 9716.
16. Stivanin, M. L.; Duarte, M.; Sartori, C.; Capreti, N. M. R.; Angolini, C. F. F.; Jurberg, I. D.; *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 10319.
17. Fernandes, A. A. G.; Stivanin, M. L.; Jurberg, I. D.; *ChemistrySelect*, **2019**, *4*, 3360.
18. Li, Y.-Z.; Schuster, G. B.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4460.
19. Wang, J.-L.; Likhovtorik I.; Platz, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 2883.
20. Jana, S.; Yang, F.; Li, C.; Empel, C.; Ho, J.; Koenigs, R. M.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 5562.
21. Empel, C.; Jana, S.; Pei, C.; Nguyen, T. V.; Koenigs, R. M.; *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 7225.
22. a) Candeias; N. R.; Afonso, C. A. M.; *Curr. Org. Chem.*, **2009**, *13*, 763-787. b) Galkina, O. S.; Rodina, L. L.; *Russ. Chem. Rev.*, **2016**, *85*, 537.
23. Ciszewski, Ł. W.; Rybicka-Jasińska, K.; Gryko, D.; *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 432.
24. Stivanin, M. L.; Fernandes, A. A. G.; da Silva, A. F.; Okada Jr., C. Y.; Jurberg, I. D.; *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 1106.
25. Okada Jr., C. Y.; dos Santos, C. Y.; Jurberg, I. D.; *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131316.
26. a) Saito, H.; Morita, D.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S.; *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 6662. b) Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11483. c) Ren, Y.-Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L.; *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 3087.



## EXPLORANDO OS BENEFÍCIOS DA QUÍMICA EM FLUXO CONTÍNUO EM SÍNTESE ORGÂNICA

Renan de Souza Galaverna e Julio Cezar Pastre<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** química em fluxo; síntese orgânica; microrreatores contínuos

### INTRODUÇÃO

À medida que a ciência avança, também aumenta nossa necessidade de aproveitar adequadamente as novas tecnologias, fazendo uma maior integração de todas as disciplinas buscando melhorar a qualidade de vida em nossa sociedade moderna. Tendo em vista que a química é uma disciplina que impulsiona a inovação e a mudança para a melhoria de todos, esse setor vem igualmente se beneficiando do desenvolvimento tecnológico, especialmente a subárea da síntese orgânica. Nos dias atuais, tecnologias facilitadoras (do inglês, *enabling technologies*), incluindo banhos de ultrassom (sonoquímica), fornos de micro-ondas (MAOS – síntese orgânica assistida por micro-ondas), moinhos de bolas (mecanoquímica) e microrreatores contínuos (química em fluxo contínuo), vêm sendo incorporadas, mudando a forma de se produzir moléculas.<sup>1-3</sup>

Em química orgânica sintética, tecnologias com base em sistemas microfluídicos emergiram e vêm impactando a realização de transformações químicas, uma vez que as pequenas dimensões dos reatores fornecem controle preciso sobre os principais parâmetros reacionais. De fato, a comunidade envolvida com a química em fluxo contínuo tem demonstrado que é possível substituir os reatores tradicionais de fundo redondo por microrreatores contínuos. Nesse contexto, muitos artigos de revisão destacam as contribuições e o amadurecimento dessa tecnologia no campo da síntese orgânica.<sup>4-12</sup>

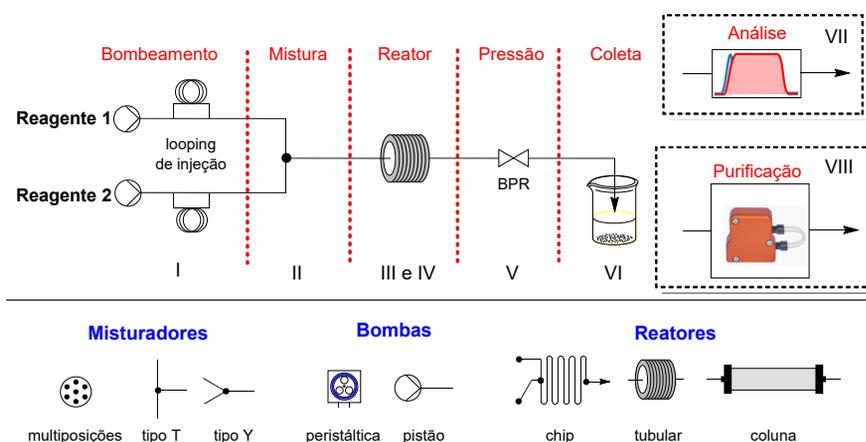
Um dos desafios dessa área, e constantemente discutido, é a diferença de interesses entre a indústria e a academia. Os interesses industriais são amplamente fundados no custo. Consequentemente, o gerenciamento de energia é um elemento-chave na indústria química.<sup>13,14</sup> Assim, um processo em fluxo contínuo que traz reduções de gasto energético pode ser particularmente interessante do ponto de vista industrial, mas é pouco relevante para um estudo acadêmico, cujo interesse normalmente se concentra no rendimento, conversão e seletividade do processo reacional.

A química em fluxo contínuo, direcionada para a síntese multietapas<sup>8</sup> ou processos sintéticos *end-to-end* para a produção de ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs)<sup>11</sup>, é atualmente uma área atraente e que traz ótimas oportunidades para redução de custos de um modo geral. No entanto, tempo e recursos precisam ser alocados pelas indústrias químicas a fim de substituir os processos já existentes em batelada para o regime contínuo. Citando alguns exemplos, a multinacional britânica GlaxoSmithKline (GSK) está atualmente colhendo os frutos de um investimento de US\$ 50 milhões para o desenvolvimento de uma tecnologia contínua que visa à produção de um importante IFA usado em medicamentos respiratórios. Nesse processo, os estágios finais de cristalização, filtração e secagem ainda são executados em batelada.<sup>15</sup> Outra multinacional que tem investido nesse campo é a empresa Eli Lilly. No ano de 2017, químicos dessa empresa demonstraram a síntese em fluxo contínuo de um quimioterápico candidato a fármaco.<sup>16</sup> Foram preparados 24 kg (3 kg/dia) de monolactato de prexasertib monohidratado em oito operações unitárias contínuas usando pequenos reatores contínuos, extratores, evaporadores, cristalizadores e filtros em capelas normais de laboratório. De modo geral, o processo contínuo proporcionou melhor desempenho e segurança em relação ao processo em batelada e, igualmente, atendeu às normas de boas práticas laboratoriais. Nesse sentido, a adoção do processamento contínuo tem sido incentivada pelas agências reguladoras.<sup>17,18</sup> Em 2017, a FDA (sigla em inglês para Food and Drug Administration Agency) aprovou a primeira mudança de um processo em batelada para o regime contínuo. O medicamento da vez foi o Prezista, utilizado para tratar infecções

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

pelo vírus do HIV. Agências reguladoras europeias e japonesas também estão avaliando a mudança de protocolos em batelada para fluxo contínuo.<sup>15</sup>

Indubitavelmente, a disponibilidade de equipamentos comerciais para a execução de reações em escala laboratorial contribuiu para a popularização da química em fluxo (ou do processamento contínuo) no meio acadêmico. A química em fluxo é uma tecnologia modular que fornece ferramentas para os químicos orgânicos sintéticos. Uma configuração de fluxo contínuo hipotética para aplicações sintéticas pode ser dividida em oito zonas básicas: **i)** bombeamento; **ii)** mistura; **iii)** reator; **iv)** temperatura; **v)** pressão; **vi)** coleta; **vii)** análise e **viii)** purificação (Figura 1). Primeiro, um sistema de bombeamento de fluidos se faz necessário para alimentar com precisão os reagentes no sistema e, igualmente, controlar o tempo de residência da reação (**i**). Bombas do tipo pistão, peristálticas ou seringa, são utilizadas para esse propósito. No próximo módulo, tem-se a mistura das correntes líquidas antes de sua entrada na unidade do reator, onde a reação química ocorre (**ii**). Misturadores do tipo T e Y são os mais comuns na química em fluxo, porém misturadores estáticos também são empregados para melhorar a eficiência da mistura. Na unidade reator, a temperatura do processo reacional é controlada e, variando-se o comprimento ou o volume do reator, o tempo de residência também pode ser alterado (**iii** e **iv**). O tamanho do reator irá caracterizar o tipo de regime em fluxo contínuo, o qual pode apresentar um volume extremamente pequeno (50-250  $\mu\text{L}$ , escala micro) ou grande (1L, escala meso).



**Figura 1.** Zonas de uma configuração padrão e as respectivas unidades que compõem um sistema de fluxo contínuo.

Reguladores de pressão são localizados logo após o reator e antes da coleta da mistura reacional (**v**). Diferentes reguladores podem ser utilizados e sua escolha depende da temperatura reacional, da temperatura de ebulição dos componentes da reação (solvente e reagentes) e do material do reator (PFA, PTFE, vidro ou aço inoxidável). Seu uso apresenta vantagens, tais como: a possibilidade de aquecer a mistura reacional acima do ponto de ebulição do solvente, evitar a formação de bolhas e ajudar a manter o sistema homogêneo. Após o regulador de pressão, tem-se a zona de coleta da mistura reacional que sai do reator (**vi**). Qualquer tipo de frasco (frascos Erlenmeyer, béqueres, balões, provetas etc.) pode ser alocado nessa região. Em muitos casos, frascos de coleta contendo reagentes ou soluções aquosas são utilizados a fim de viabilizar o *quenching* imediato do processo reacional, evitando que a reação evolua no frasco de coleta.<sup>4-12</sup>

Além das partes básicas que foram apresentadas, técnicas analíticas podem ser acopladas ao sistema contínuo e viabilizar o monitoramento em linha do processo reacional (**vii**).<sup>19</sup> Essa estratégia vem sendo constantemente empregada e alguns exemplos incluem o acoplamento com IV,<sup>20</sup> Raman,<sup>21</sup> UV-Vis,<sup>22</sup> CLAE,<sup>23</sup> EM,<sup>24</sup> NIR<sup>25</sup> e RMN,<sup>26</sup> entre outros. Adicionalmente, módulos de purificação (colunas contendo agentes sequestrantes, *plugs* de sílica etc.) e extratores líquido-líquido, normalmente com base em membranas, também podem ser adicionados ao sistema (**viii**).<sup>27</sup>

Em termos comparativos, muitas vantagens são observadas para o processo em fluxo contínuo em relação ao método tradicional em batelada.<sup>28</sup> A maioria dos benefícios inerentes aos microrreatores de fluxo contínuo está relacionada à sua alta razão entre área superficial e volume. Entre os benefícios,

podemos destacar: **1)** reações mais rápidas devido ao sobreaquecimento e pressurização dos reatores; **2)** reações mais limpas devido à rápida difusão dos reagentes e/ou solventes, evitando problemas comuns encontrados nos processos em batelada, tais como “pontos quentes”. A área de superfície elevada em relação ao volume (1.000x maior do que um reator descontínuo) permite o aquecimento ou o arrefecimento quase instantâneo, que viabiliza maior controle da temperatura final do sistema; **3)** reações mais seguras, uma vez que uma pequena quantidade de intermediários perigosos é formada no curso da reação. Além disso, a área de superfície elevada também permite um excelente controle da exotermia da reação; **4)** síntese integrada, purificação e análises em linha, uma vez que o microreator pode ser acoplado a sistemas de monitoramento *on-line/in-line* (UV-Vis, CLAE, CG, EM, NIR, RMN etc), ou a colunas de purificação;<sup>19-27</sup> **5)** sistemas em fluxo contínuo permitem a variação rápida das condições de reações em escala muito pequena (10 mL-100 µL). Parâmetros como o tempo reacional, temperatura e estequiometria podem ser rapidamente variados, oferecendo assim uma rápida otimização reacional; **6)** fácil produção em grande escala, uma vez que os microrreatores tubulares podem operar em volumes de trabalho de até 1 L, produzindo quantidades na ordem de quilogramas.

Hoje, a química em fluxo contínuo, ou a tecnologia de microrreatores contínuos, não está mais em sua primeira infância, sendo considerada uma das tecnologias que pode mudar o mundo. De fato, a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) incluiu a química em fluxo na lista das 10 inovações químicas que têm o potencial de tornar o nosso planeta mais sustentável.<sup>29</sup> A contribuição da química em fluxo no desenho de processos químicos mais seguros e mais confiáveis, usando instalações mais compactas e com menor impacto ambiental, abre novas perspectivas para o desenvolvimento de processos químicos ambientalmente amigáveis, sustentáveis e mais seguros.

A triagem das condições de reação empregando microrreatores é um processo mais simples e direto, pois os parâmetros reacionais mais importantes, como taxa do fluxo ou vazão, temperatura, pressão e estequiometria, podem ser rapidamente avaliados. Em batelada, a otimização de uma reação é um processo tedioso e consome um tempo considerável, pois para cada modificação de um parâmetro reacional faz-se necessário efetuar um novo experimento. As diferenças fundamentais entre os modos batelada e contínuo devem impulsionar a tecnologia de microrreatores para as fronteiras da química sustentável moderna.

Diante desse potencial, a síntese assistida por micro e mesorreatores contínuos tem despertado o interesse dos químicos orgânicos sintéticos nos últimos 15 anos,<sup>30,31</sup> sendo aplicada no desenvolvimento de novas metodologias de síntese em fluxo ou na transposição de metodologias clássicas do processo convencional em batelada para o regime contínuo.<sup>32-37</sup> Na maioria dos casos, melhores resultados, em termos de rendimento e tempo reacional, são alcançados, o que é particularmente interessante para a preparação de bibliotecas de compostos para ensaios biológicos.<sup>38,39</sup> Algumas das aplicações mais relevantes desses microrreatores contínuos relatados recentemente tem sido a preparação multietapa de IFAs e ilustra muito bem o conceito de “síntese assistida por máquinas”, sendo particularmente notáveis quando comparados com os seus correspondentes em modo batelada, principalmente em termos de rendimento, tempo reacional e integração de etapas em processos únicos.<sup>40</sup> A síntese de produtos naturais estruturalmente complexos, assistida por microrreatores também tem sido relatada com sucesso.<sup>41</sup> Nessas sínteses, os micro e mesorreatores contínuos foram aplicados para etapas onde uma vantagem significativa sobre o modo batelada poderia ser obtida. De qualquer modo, a tecnologia de microrreatores contínuos facilitou a síntese multigramas de intermediários-chave empregados na síntese dessas moléculas estruturalmente complexas, mostrando que essa tecnologia pode ser extremamente útil em programas de síntese multietapas.

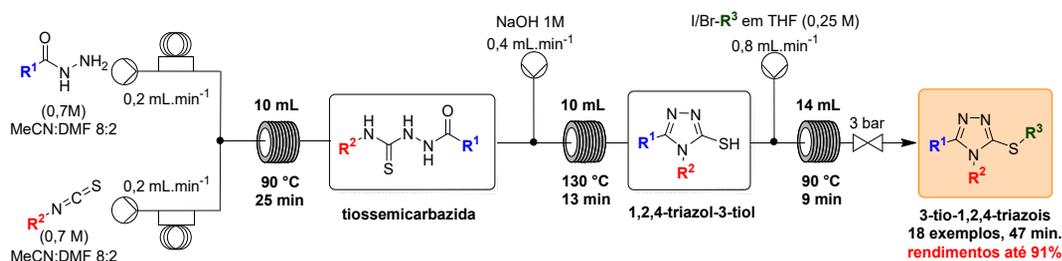
Desde o início do meu grupo de pesquisa independente em 2014, temos explorado a química em fluxo contínuo em diversas áreas da síntese orgânica. Por exemplo, essa plataforma altamente tecnológica foi utilizada na reação de adição enantiosseletiva de organozinco em aldeídos, na síntese de compostos triazólicos, incluindo o fármaco inibidor de URAT1 Lesinurad e na geração de intermediários reativos (acilcetenos). Em complemento, recentemente temos explorado a síntese de plataformas químicas derivadas de biomassa. Por exemplo, avaliamos a síntese de novos monômeros de polimerização obtidos a partir de terpenos e a síntese de 5-(hidroximetil)furfural (5-HMF) sob condições de reação em fluxo contínuo. Diante do exposto, pretendemos demonstrar nesse capítulo como a tecnologia de microrreatores contínuos tem impactado a área de síntese orgânica, apresentando os trabalhos do grupo e o enorme amadurecimento dessa tecnologia. Além disso, a nossa proposta

evidência o seu potencial em aplicações industriais, principalmente no ramo farmacêutico e na conversão de biomassa.

## APLICAÇÃO DA QUÍMICA EM FLUXO NA PREPARAÇÃO DE BIBLIOTECA DE COMPOSTOS PARA QUÍMICA MEDICINAL

A química orgânica representa parte importante e significativa no desenvolvimento de fármacos. Em termos de técnicas laboratoriais, os processos em fluxo contínuo emergiram como um método impactante nos processos sintéticos. Os microrreatores em fluxo permitem a realização de uma série de etapas reacionais em sequência.<sup>42</sup> Dessa forma, o uso da química em fluxo contínuo para a geração de bibliotecas de compostos bioativos é de grande interesse para químicos medicinais e sintéticos.

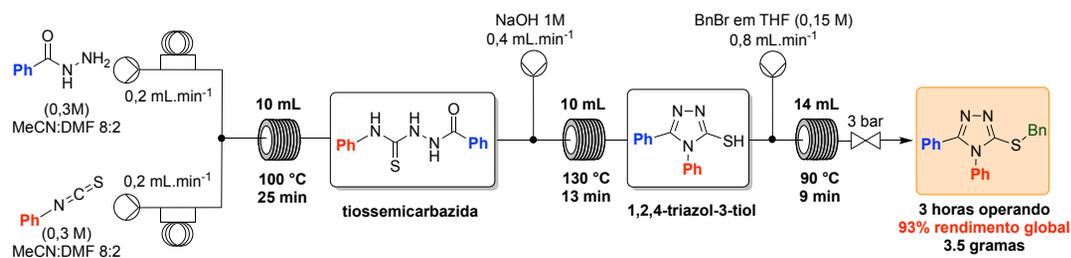
Nesse contexto, demonstramos a aplicação de uma plataforma de fluxo contínuo totalmente integrada para a síntese de 3-tio-1,2,4-triazóis altamente substituídos de maneira rápida, prática e eficiente (Esquema 1).<sup>43</sup> De fato, esses compostos foram obtidos em tempos mais curtos e maiores rendimentos quando comparados com as condições em batelada (~50 min vs. 7 h). Esses resultados confirmam os benefícios do regime de fluxo contínuo sobre o processo efetuado em batelada, permitindo o uso de solventes superaquecidos juntamente com maior transferência de calor e massa, levando à redução do tempo de reação e uma melhoria na conversão e no rendimento da reação.



**Esquema 1.** Processo integrado para a síntese de 3-tio-1,2,4-triazóis em regime de fluxo contínuo.

Nesse estudo, os intermediários tiossemicarbazida e 1,2,4-triazol-3-tiol não foram isolados, resultando em menor consumo de solvente nas etapas de purificação. Uma pequena biblioteca de 18 compostos foi preparada em curtos tempos de residência (48 minutos para cada síntese de três etapas), e em rendimentos moderados a excelentes, de maneira integrada e sem o isolamento dos intermediários. O processo de fluxo foi aplicado com sucesso a uma gama de substratos diferentes (hidrazidas e isotiocianatos alifáticos e aromáticos; haletos de alquila e benzila) proporcionando os produtos desejados em até 91% de rendimento para as três etapas.

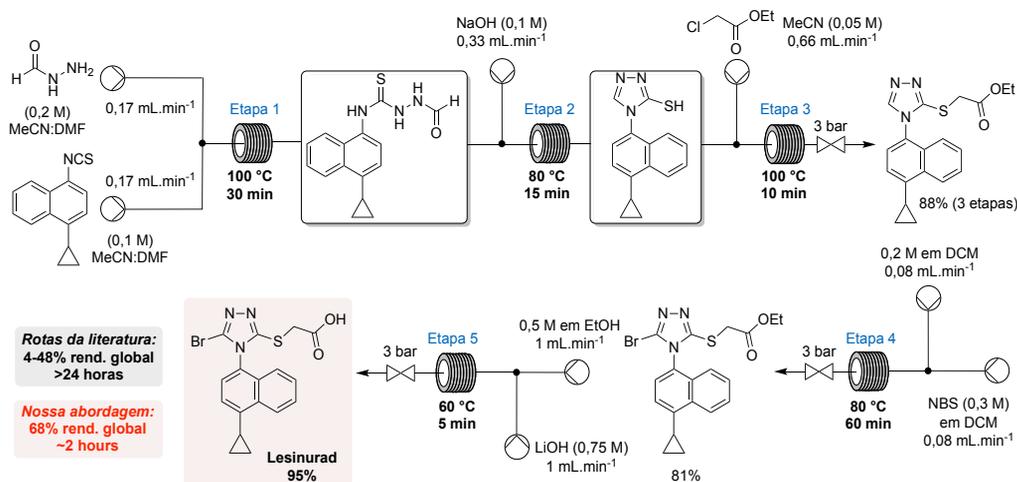
Além disso, avaliamos o potencial e a robustez de nosso sistema executando um experimento por mais de 3 horas coletando-se aproximadamente 3,5 g do produto final (Esquema 2). Nosso trabalho também destaca a aplicação da química de fluxo contínuo como uma tecnologia útil na geração de bibliotecas de compostos para triagem biológica em programas de descoberta de novos fármacos. Nesse contexto, uma plataforma de síntese em fluxo totalmente integrada permite a geração rápida de bibliotecas de compostos, reduzindo o tempo consumido nos estágios preliminares de um processo de descoberta de novos candidatos a fármaco.



**Esquema 2.** Escalonamento da síntese de 3-tio-1,2,4-triazóis em regime de fluxo contínuo.

Em um trabalho posterior, aplicamos a metodologia desenvolvida para a síntese de triazóis na preparação do Lesinurad.<sup>44</sup> Esse fármaco foi aprovado em 2015 pela FDA americana para o tratamento da gota, uma vez que ele atua como inibidor do transportador URAT1 (do inglês, *urate anion exchange transporter 1*).<sup>45</sup> Vários processos sintéticos foram descritos para obtenção do Lesinurad em batelada.<sup>46-50</sup> No entanto, ainda há uma grande necessidade de processos novos e aprimorados, caracterizados por purificação mais simples de intermediários, redução de custos de processo, menor tempo, manipulação reduzida de reagentes tóxicos e perigosos, e maior rendimento global.

Em 2017, Meng et al. publicaram uma abordagem interessante para o Lesinurad. O processo envolve quatro etapas lineares e produz o fármaco em 48% de rendimento global em aproximadamente 28 horas de tempo total de reação.<sup>51</sup> Em nossa abordagem em regime de fluxo contínuo, o Lesinurad foi obtido em 68% de rendimento global após 2 horas, sendo que todas as etapas são conduzidas sob regime contínuo (Esquema 3).<sup>44</sup> De forma geral, nossa abordagem reduz expressivamente o tempo para geração do Lesinurad, de 28 horas para apenas 2 horas, e o rendimento global obtido é bastante superior ao relatado por Meng et al.<sup>51</sup>



**Esquema 3.** Síntese em fluxo contínuo do Lesinurad.

Como pode ser observado, o uso da tecnologia de microrreatores contínuos é particularmente interessante em química medicinal, seja na academia ou na indústria farmacêutica, pois acelera o processo desde a descoberta do *hit* até o desenvolvimento do composto protótipo (*lead*), reduzindo consideravelmente o tempo gasto na definição do alvo, na escolha da rota de síntese e na avaliação da atividade biológica dos compostos.<sup>52</sup> Uma vez que um composto protótipo foi identificado, reatores em fluxo permitem a preparação de quantidades maiores de material para estudos complementares, normalmente efetuados *in vivo*.

## CATÁLISE ASSIMÉTRICA EM CONDIÇÕES DE REAÇÃO SOB FLUXO CONTÍNUO

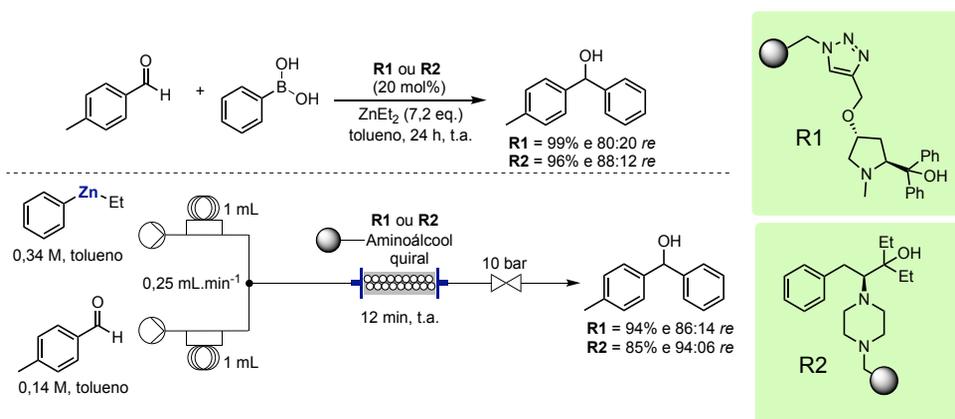
Apesar do progresso significativo e o sucesso obtido até o momento pelo uso de micro e mesorreatores em síntese orgânica, ainda existem áreas que permanecem pouco exploradas, entre elas a síntese assimétrica em condições de reação sob fluxo contínuo.

Existe uma demanda crescente no uso de um único enantiômero de compostos quirais, o que tem estimulado o desenvolvimento de métodos eficientes para a síntese de intermediários enantiomericamente puros. Sem sombra de dúvidas, a catálise assimétrica é a estratégia mais atraente para gerar compostos quirais com alta economia e eficiência. Ao longo das últimas décadas, intensa pesquisa nesse campo tem expandido muito o escopo de reações catalíticas que podem ser realizadas com maior enantio- e diastereosseletividades e eficiência, em condições homogêneas e heterogêneas. Apesar do sucesso notável, poucos exemplos de catálise assimétrica culminaram no desenvolvimento de processos industriais.<sup>53</sup>

Entre as limitações técnicas para mudar essa situação existe a necessidade de: (i) uma rápida otimização do processo, particularmente em termos da triagem de sistemas catalíticos adequados; (ii) potencial para automação do processo, monitoramento e aumento da escala; e (iii) desenvolver um catalisador quiral reutilizável para aplicação industrial, idealmente em fase heterogênea.

Considerando-se as duas primeiras limitações, tanto a catálise homogênea quanto a heterogênea poderiam se beneficiar significativamente pelo processamento contínuo. A tecnologia de microrreatores contínuos possui um excelente potencial para a integração de um alto nível de automação e pela incorporação da análise de reação em tempo real. Isto pode ser vantajoso para aplicações em catálise, tais como na triagem de alto desempenho de catalisadores e na produção contínua de quantidades significativas dos compostos com maior eficiência e menores custos. Por sua vez, o emprego de catalisadores imobilizados para a catálise assimétrica heterogênea é altamente atraente, pois facilita a separação do catalisador e permite a sua reciclagem, sendo muito relevante para a produção em larga escala. Além disso, um catalisador heterogêneo pode contornar a contaminação do produto, principalmente por metais no caso de catalisador metálico, sendo especialmente importante para a indústria farmacêutica e de química fina.

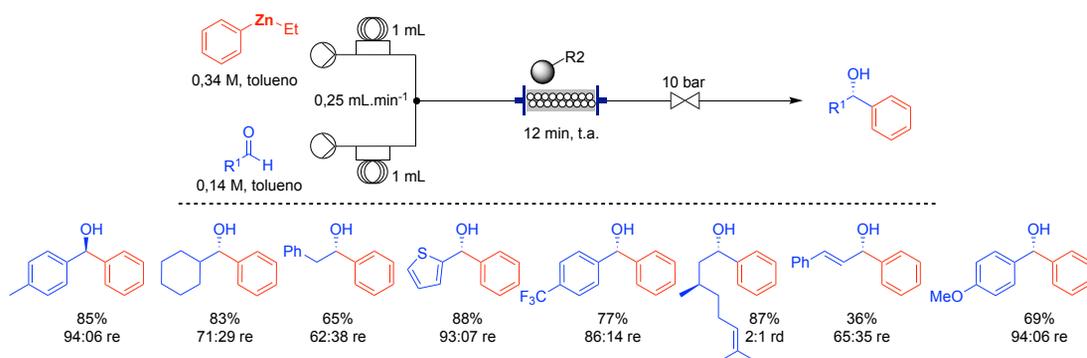
É nesse contexto que desenvolvemos o trabalho apresentado no Esquema 4. Uma série de seis amino álcoois quirais foram preparados a partir de quatro aminoácidos diferentes: (*S*)-prolina, (2*S*,4*R*)-4-hidroxiprolina, (*S*)-tirosina e (*S*)-fenilalanina<sup>54</sup> que, em seguida, foram avaliados em fase homogênea na reação de arilação enantiosseletiva de aldeídos utilizando-se reagentes mistos de organozinco. Dois deles apresentaram bons resultados e foram selecionados para imobilização nas resinas de Merrifield e Wang. O material funcional resultante (**R1** e **R2**) foi então avaliado em batelada e em regime de fluxo contínuo.



**Esquema 4.** Arilação enantiosseletiva de aldeídos em batelada e regime de fluxo contínuo.

O catalisador quiral R2 forneceu melhores resultados em termos de razão enantiomérica (*re*) tanto em batelada (rendimento de até 96% e razão enantiomérica 88:12) quanto em regime de fluxo contínuo (85% de rendimento e 94:06 de razão enantiomérica). Dessa forma, esse catalisador foi selecionado para o escopo reacional. Em batelada, bons rendimentos e enantiosseletividades foram obtidos para aldeídos aromáticos, entretanto, excessos enantioméricos muito baixos foram observados para substratos alifáticos. Em regime de fluxo contínuo, melhores enantiosseletividades foram observadas quando comparadas ao escopo em batelada. Foi ainda demonstrado que a resina pode ser reutilizada e o produto desejado pôde ser obtido com um tempo de residência muito curto (12 minutos), em rendimentos excelentes e com uma enantiosseletividade muito boa. Além disso, fomos capazes de restaurar o desempenho do ligante heterogêneo ao mesmo nível de seu correspondente homogêneo, usando um reator de leito fixo (Esquema 5).

Para aqueles que trabalham no campo da catálise heterogênea, em termos de atividade, produtividade, seletividade, facilidade de recuperação, reutilização e assim por diante, a imobilização do catalisador ou do ligante é um grande desafio quanto à obtenção de resultados comparáveis ou superiores às condições homogêneas. Nesse contexto, a química em fluxo contínuo poderia preencher a lacuna entre a catálise homogênea e heterogênea, como demonstrado nesse estudo.



**Esquema 5.** Avaliação da adição de reagentes de organozinco em regime de fluxo contínuo.

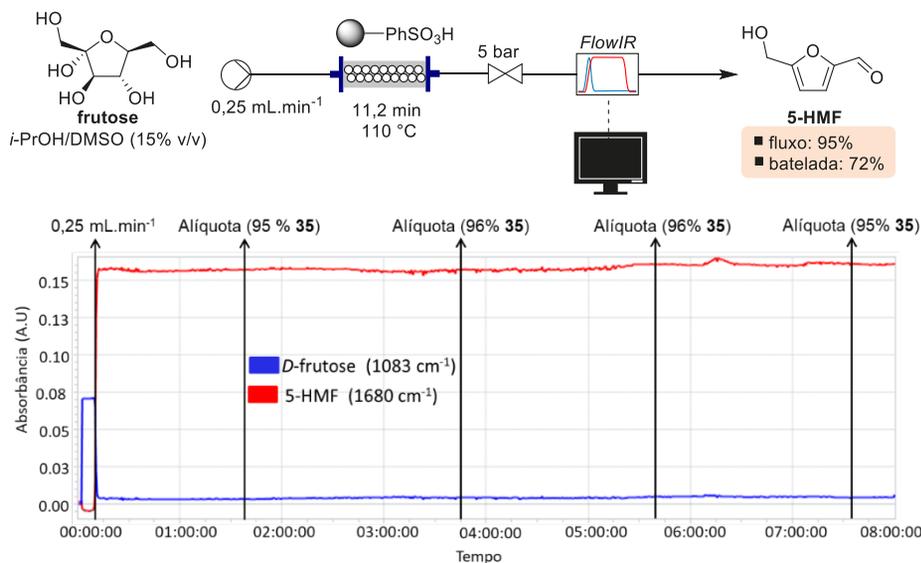
## SÍNTESE EM FLUXO CONTÍNUO DE COMPOSTOS COM ALTO VALOR AGREGADO A PARTIR DE BIOMASSA

Sob o ponto de vista da química verde, a preparação de compostos com alto valor agregado a partir de biomassa é uma vertente que pode ser facilmente explorada em regime de fluxo contínuo. Entre os benefícios da técnica para síntese orgânica, podemos destacar que tediosas etapas de isolamento e purificação podem ser eliminadas, conduzindo num único passo ao produto desejado. Além disso, a abordagem em fluxo contínuo viabiliza a aplicação direta de tais processos em escala industrial, uma vez que a quantidade de produto produzida pode ser facilmente variada de miligramas para quilogramas por uma simples mudança do comprimento ou volume do reator, ou por variação do tempo em que ele é executado, sem a necessidade de reotimização das condições reacionais.

Nesse contexto, parte da pesquisa desenvolvida em nosso grupo teve por objetivo avaliar a síntese de compostos com alto valor agregado a partir de biomassa sob condições de reação em fluxo contínuo, como a síntese do 5-HMF.<sup>55</sup> O 5-HMF é considerado um dos dez compostos mais importantes que podem ser obtidos de biomassa lignocelulósica. Entre as inúmeras aplicações, seu uso como bloco de construção (ou “molécula plataforma”) na produção de novos polímeros e combustíveis líquidos foi recentemente revisada.<sup>56</sup>

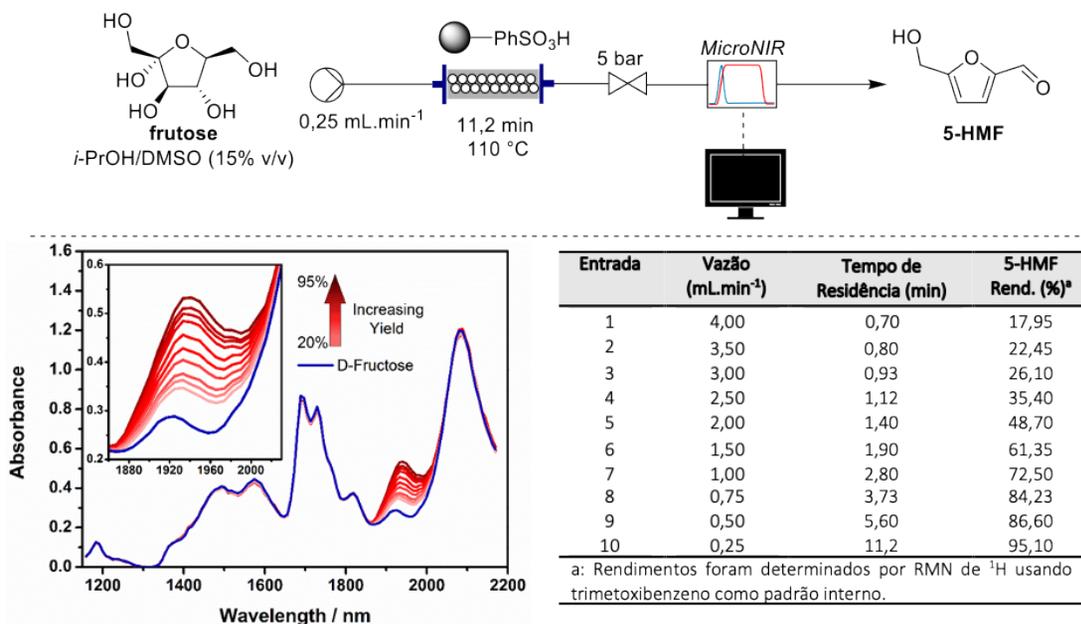
Em nosso estudo, a reação de desidratação da frutose em 5-HMF sob condições de reação em fluxo contínuo e em batelada foi exaustivamente estudada usando a ferramenta estatística *Design of Experiments* (DoE), empregando *i*-PrOH/DMSO como solvente na presença do catalisador ácido sólido Amberlyst-15. Inicialmente, a triagem de diferentes álcoois (MeOH, EtOH, *i*-PrOH e *t*-BuOH) mostrou que o *i*-PrOH fornece melhor seletividade e rendimento em comparação aos outros álcoois, juntamente com a formação mínima de subprodutos quando associado a pequenas quantidades de DMSO (15% v/v) como cossolvente.

Para confirmar a seletividade da reação, todos os possíveis subprodutos (éteres de 5-HMF e/ou acetais) formados durante a reação entre 5-HMF e *i*-PrOH foram sintetizados e, assim, utilizados como referência. Fatores como temperatura, quantidade de DMSO, tempo (vazão) e carga de catalisador foram avaliados por um planejamento fatorial completo e os resultados indicaram que a temperatura apresenta maior influência na resposta (rendimento) tanto em condições de batelada quanto em fluxo contínuo, sendo o 5-HMF obtido em 71% e 95% de rendimento, respectivamente. Após a otimização do processo, um dispositivo de infravermelho foi acoplado ao sistema em fluxo contínuo, permitindo o monitoramento em linha dessa transformação. As bandas em 1.680 cm<sup>-1</sup> (estiramento C=O do 5-HMF) e 1.083 cm<sup>-1</sup> (estiramento C-O da frutose) foram selecionadas para o monitoramento constante. Em um experimento de aumento de escala utilizando a cela de infravermelho, foi realizado um experimento de processamento e monitoramento contínuo por 40 horas. Diante disso, confirmou-se uma excelente estabilidade para o catalisador, que trabalhou durante 40 horas sem comprometer o rendimento da reação em fluxo contínuo (Figura 2).<sup>55</sup>



**Figura 2.** Monitoramento em linha para conversão da D-frutose em 5-HMF em regime de fluxo contínuo. Adaptado da referência (55) e reproduzido com permissão da ACS.

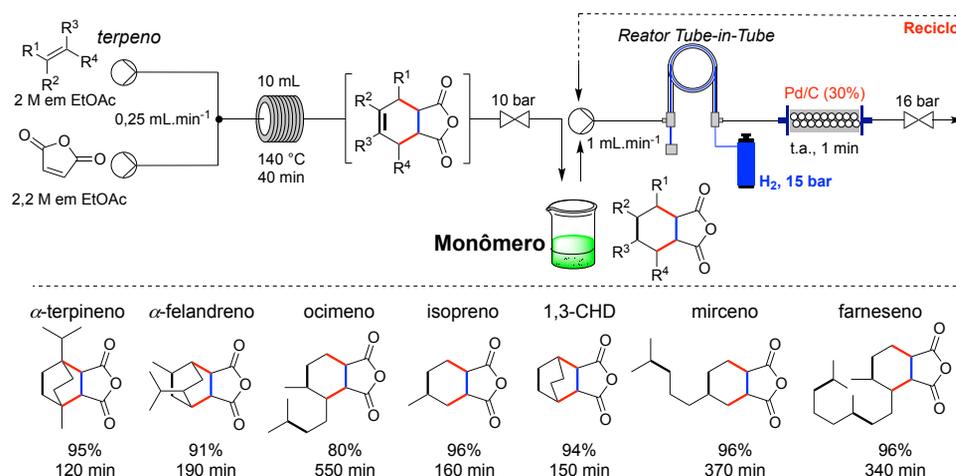
Entre as vantagens observadas para o processo em fluxo contínuo, destacamos a fácil e rápida otimização reacional, que pode ser ajustada em poucos minutos por uma simples mudança na vazão a fim de introduzir diferentes quantidades estequiométricas juntamente com um controle efetivo da temperatura. Nesse contexto, uma ferramenta analítica acoplada ao sistema em fluxo contínuo se torna indispensável para o monitoramento *on-* ou *in-line* de tais variações reacionais.<sup>57,58</sup> A importância do monitoramento em linha foi demonstrada no estudo em que aplicamos um espectrofotômetro portátil de infravermelho próximo (microNIR) para o monitoramento da síntese de 5-HMF em um microrreator contínuo. Sob a melhor condição de reação definida no trabalho anterior, a conversão total de D-frutose foi observada e o 5-HMF foi obtido com 95% de rendimento em apenas 11,2 minutos de tempo de residência (Figura 3).<sup>59</sup>



**Figura 3.** Espectros de microNIR obtidos para a reação de desidratação de frutose em 5-HMF em 10 diferentes vazões. Adaptado da referência (59) e reproduzido com permissão da ACS.

Como pode ser observado na Figura 3, a variação no tempo de residência impacta na conversão e no rendimento, sendo que tempos de residência maiores fornecem rendimentos mais elevados. Essa variação na concentração de produto formado pôde ser observada na região entre 1.850 e 2.000 nm, mostrando uma boa correlação entre concentração e absorvância. Análise de Componentes Principais (PCA) e gráfico de controle multivariado, com base nos resíduos T<sup>2</sup> e Q de Hotelling, também foram realizados e evidenciaram a excelente resposta do dispositivo ultracompacto de microNIR para o monitoramento em linha da produção de 5-HMF, sem variação no rendimento ao longo de 8 horas por dia, durante cinco dias.<sup>59</sup> Nossos resultados demonstram o grande potencial para a aplicação desse dispositivo compacto para o monitoramento de reações em escala de laboratório, que podem ser facilmente estendidas para escalas industriais.

Os materiais poliméricos que incorporam compostos obtidos de fontes renováveis, como os terpenos, fornecem uma alternativa necessária à nossa dependência histórica dos polímeros derivados de compostos oriundos do petróleo. Nesse contexto, um trabalho recente objetivou o uso de diversos terpenos (ocimeno, mirceno,  $\alpha$ -terpineno, felandreno, isopreno e farneseno) para a síntese de monômeros em uma sequência de duas etapas em regime de fluxo contínuo (Esquema 6).<sup>60</sup> A estratégia adotada nesse estudo baseou-se na reação de cicloadição [4 + 2] (reação de Diels-Alder) seguida pela reação de hidrogenação catalítica heterogênea, gerando monômeros saturados com conversão total e rendimentos de até 96%, para duas etapas. Foram necessários 40 minutos de tempo de residência em todos os casos para a reação de Diels-Alder, enquanto para a hidrogenação, os tempos variaram entre 80 e 510 minutos.



**Esquema 6.** Síntese de monômeros a partir de terpenos em regime de fluxo contínuo.

Os benefícios do processamento contínuo sobre o modo batelada para a reação de Diels-Alder também foram avaliados. Por exemplo, a reação em batelada exigiu um tempo de reação três vezes maior para alcançar a mesma conversão/rendimento para o produto de cicloadição. Para a hidrogenação heterogênea em regime de fluxo contínuo, foi revelado pela análise de ICP-OES que o Pd/C utilizado no reator de leito fixo não sofre lixiviação significativa. Além disso, fomos capazes de ampliar o processo para uma produtividade de 3,54 g/h para o aduto de Diels-Alder, coletando o material da saída do reator por 3 horas contínuas (10,6 g). Esse material foi submetido à hidrogenação no reator *tube-in-tube* e demandou 16 horas de reciclo para hidrogenação total. Obtivemos o produto saturado com 95% de rendimento (10,6 g) após simples remoção do solvente em evaporador rotativo.

## GERAÇÃO E USO DE INTERMEDIÁRIOS REATIVOS EM REGIME DE FLUXO CONTÍNUO: ACILCETENOS

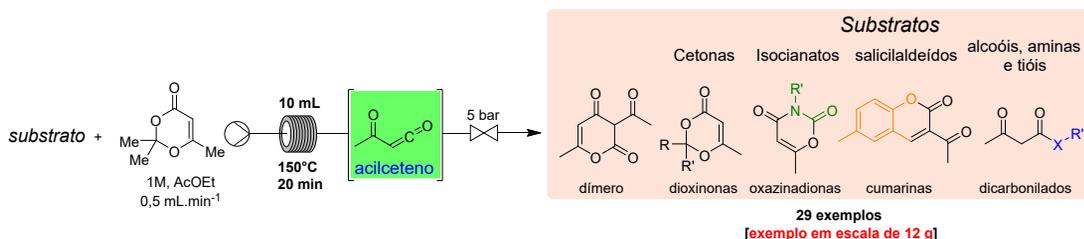
As transformações que ocorrem através da geração de intermediários reativos, tais como: radicais, carbenos, carbocátions, cetenos etc, estão no cerne da síntese orgânica. Eles variam de intermediários

com tempos de meia-vida de segundos, minutos ou horas até espécies altamente reativas, tais como oxigênio singleto, com tempo de meia-vida da ordem de milésimos de segundo. Portanto, compreender a reatividade desses intermediários e controlá-los é um grande desafio.

De modo geral, os intermediários reativos são imediatamente interceptados após a sua formação por outro composto presente no meio reacional. No entanto, os processos energéticos usados para gerar intermediários reativos são muitas vezes incompatíveis com diversas funcionalidades que podem estar presentes nos substratos. Diante desse cenário, a tecnologia de microrreatores contínuos oferece uma oportunidade ímpar para o desenvolvimento de novas estratégias para a construção de moléculas que seriam muito difíceis ou até mesmo impossíveis empregando-se abordagens convencionais para a síntese química. Em fluxo contínuo, a formação do intermediário reativo e subsequente reação com um determinado substrato pode ser espacialmente separada em duas ou mais correntes, de modo que o parceiro reacional (ou produto) não esteja presente durante a etapa de formação do intermediário reativo. Uma vez que o tempo de reação, a vazão e o comprimento do reator são linearmente relacionados com os parâmetros cinéticos da reação, é possível monitorar e otimizar o processo para a geração eficiente do intermediário reativo e as condições de acoplamento. Por exemplo, o intermediário reativo pode ser gerado sob condições mais severas, que normalmente seriam incompatíveis com certas funcionalidades, e monitorado em linha usando espectroscopia no infravermelho. Essa abordagem seria adequada para manipular intermediários reativos cineticamente instáveis, o que atualmente está além das capacidades das práticas laboratoriais.<sup>61</sup>

Nesse contexto, a geração e o uso de intermediários reativos são bem adequados ao processamento em fluxo contínuo devido à capacidade de aumentar a escala das reações, confinar reagentes tóxicos e perigosos e por permitir o aquecimento de solventes além das temperaturas de ebulição em pressão atmosférica.

Em um estudo efetuado em colaboração com o grupo do Prof. Duncan L. Browne da UCL (Reino Unido), exploramos a química dos acilcetenos, gerados a partir de 2,2,6-trimetil-4*H*-1,3-dioxin-4-ona (TMD) em condições de reação sob fluxo contínuo (Esquema 7).<sup>62</sup> O sistema desenvolvido foi capaz de permitir uma ampla gama de aplicações desses acilcetenos intermediários. Por exemplo, quando o acilcetenno é misturado com diferentes cetonas, dioxinonas são produzidas; o uso de isocianatos dá origem à oxazinadionas; derivados de salicilaldeídos produzem cumarinas e nucleófilos, incluindo álcoois, aminas e tióis, produzem compostos dicarbonilados. Finalmente, o dímero do acilcetenno é produzido na ausência de um substrato do meio reacional, ou seja, através de uma reação de cicloadição [4+2] entre duas moléculas de acilcetenno.



**Esquema 7.** Geração e o uso de acilcetenos em regime de fluxo contínuo.

Os benefícios da química em fluxo permitiram a substituição de solventes que apresentam alto ponto de ebulição (xileno e tolueno, comumente empregados em batelada para essa transformação) por solventes com menor ponto de ebulição e oriundos de biomassa (AcOEt). Destaca-se que o acetato de etila pode ser usado sem qualquer variação no rendimento reacional para todas as transformações exploradas. Em todos os casos, utilizou-se a mesma condição de vazão (0,25 mL min<sup>-1</sup>), temperatura (150° C), concentração (0,5 M) e os rendimentos variaram entre moderados a excelentes. Também foi demonstrado a geração de acilcetenno à temperatura mais baixa (100° C), utilizando um derivado do precursor comercialmente disponível. Experimentos de escalonamento também foram relatados e o composto 3-oxobutanoato de butila foi continuamente preparado durante 3 horas usando *n*-butanol como substrato, o qual forneceu 12,6 g desse material em 98% de rendimento após simples purificação por coluna filtrante contendo sílica.<sup>62</sup>

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto de Química da UNICAMP pela infraestrutura e todo apoio técnico/administrativo, sem os quais não seria possível desenvolver boa parte desses trabalhos. Agradecemos também às agências de fomento FAPESP, CNPq, CAPES e FAEPEX pelo apoio financeiro e concessão das bolsas de estudo. Finalmente, agradecemos a todos os alunos de graduação e de pós-graduação, pesquisadores e colaboradores que contribuíram com a execução dos estudos apresentados nesse capítulo.

## REFERÊNCIAS

- Fitzpatrick, D. E.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 131.
- Cravotto, G.; Caporaso, M.; Jicsinszky, L.; Martina, K.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 278.
- Knox, S. T.; Warren, N. J.; *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 405.
- Williams, J.; Kappe, C. O.; *Curr. Opin. Green Sust. Chem.* **2020**, *10*, DOI: 10.1016/j.cogsc.2020.05.001.
- Ley, S. V.; Chen, Y.; Fitzpatrick, D. E.; May, O.; *CHIMIA.* **2019**, *73*, 792.
- Sambiagio, C.; Noel, T.; *Trend Chem.* **2020**, *2*, 92.
- Peng, Z.; Jimenez, J. L.; *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2570.
- Sharma, M. K.; Raval, J.; Ahn, G.-N.; Kim, D.-P.; Kulkarni, A. A.; *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 838.
- Trojanowicz, M.; *Molecules.* **2020**, *25*, 1434.
- Elsherbini, M.; Wirth, T.; *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3287.
- Gilmore, K.; Seeberger, P. H.; Plutschack, M. B.; Pieber, B.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.
- Souza, J. M.; Galaverna, G.; Aline, A. N.; Brockson, T.; Pastre, J. P.; Souza, R. O. M. A.; Oliveira, K. T.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2018**, *90*, 1131.
- Lawrence, A.; Thollander, P.; Andrei, M.; Karlsson, M.; *Energies* **2019**, *12*, 247.
- Sola, A. V. H.; Mota, C. M. M. J.; *Clean Prod.* **2020**, *248*, 119263.
- Mehta, A. *Chemistry World*, **2017**. <https://www.chemistryworld.com/features/the-flow-revolution/2500496.article> (Acessado em 12/09/2020).
- Cole, K. P.; Groh, J. M.; Johnson, M. D.; Burcham, C. L.; Campbell, B. M.; Diseroad, W. D.; Heller, M. R. *et al.*; *Science* **2017**, *356*, 1144.
- FDA Perspective on Continuous Manufacturing*; U.S. FDA IFPAC Annual Meeting: Baltimore, MD, 2012. <https://www.fda.gov/files/about%20fda/published/FDA-Perspective-on-Continuous-Manufacturing--Sharmista-Chatterjee--Ph.D.--January-22--2012--IFPAC-Annual-Meeting.pdf> (Acessado em 13/12/2020).
- Quality Considerations for Continuous Manufacturing*; U.S. Food and Drug Administration, 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/> quality-considerations-continuous-manufacturing (Acessado em 13/12/2020).
- Reizman, B. J.; Jensen, K. F.; *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1786.
- Perro, A.; Lebourdon, G.; Henry, S.; Lecomte, S.; Servant, L.; Marre, S.; *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 577.
- Balogh, A.; Domokos, A.; Farkas, B.; Farkas, A.; Rapi, Z.; Kiss, D.; Nyiri, Z.; Eke, Z.; Szarka, G.; Örkényi, R.; Mátravölgyi, B.; Faigl, F.; Marosi, G.; Nagy, Z. K.; *Chem. Eng. J.* **2018**, *350*, 290
- Fedick, P. W.; Schrader, R. L.; Ayrton, S. T.; Pulliam, C. J.; Cooks, R. G.; *J. Chem. Educ.* **2019**, *96*, 124.
- Haas, C. P.; Biesenroth, S.; Buckenmaier, S.; Goorb, T.; Tallarek, U.; *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 912.
- Jaman, Z.; Sobreira, T. J. P.; Mufti, A.; Ferreira, C. R.; Cooks, R. G.; Thompson, D. H.; *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 334.
- Galaverna, R.; Ribessi, R. L.; Rohwedder, J. J. R.; Pastre, J. C.; *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 780.
- Giraudeau, F.; Felpin, F.-X.; *React. Chem. Eng.* **2018**, *3*, 399.
- Hohmann, L.; Kurt, S. K.; Soboll, S.; Kockmann, N.; *J. Flow Chem.* **2016**, *6*, 181.
- Charlotte, W.; Paul, W.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 58.
- Gomolloñ-Bel, F.; *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12.
- Wiles, C.; Watts, P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655.
- Geyer, K.; Gustafsson, T.; Seeberger, P. H.; *Synlett* **2009**, 2382.
- Lee, C. K. Y.; Holmes, A. B.; Ley, S. V.; McConvey, I. F.; Al-Duri, B.; Leeke, G. A.; Santos, R. C. D.; Seville, J. P. K.; *Chem. Commun.* **2005**, 2175.
- Nikbin, N.; Ladlow, M.; Ley, S. V.; *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 458.
- Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nikbin, N.; Smith, C. D.; Tierney, J. P.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1577.
- Palmieri, A.; Ley, S. V.; Hammond, K.; Polyzos, A.; Baxendale, I. R.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3287
- Sedelmeier, J.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Baumann, M.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3618
- van den Broek, S. A. M. W.; Leliveld, J. R.; Becker, R.; Delville, M. M. E.; Nieuwland, P. J.; Koch, K.;

- Rutjes, F. P. J. T.; *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 934
38. Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8633.
39. Thompsom, C. M.; Poole, J. L.; Cross, J. L.; Akri-topoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W.; *Molecules* **2011**, *16*, 9161.
40. Navarro, P. M L.; Lanari, *Molecules*. **2020**, *25*(4): 909.
41. Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V.; *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849.
42. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502.
43. Damião, M. C. F. C. B.; Galaverna, R. Souza; Kozi-kowski, A. P.; Eubanks, J.; Pastre, J. C.; *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 896.
44. Damião, M. C. F. C. B.; Marçon, H. M.; Pastre, J. C. *React. Chem. Eng.* **2020**, *5*, 865.
45. Flick, A. C.; Ding, H. X.; Leverett, C. A.; Kyne Jr., R. E.; Liu, K.-C.; Fink, S. J.; O'Donnell, C. J.; *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 6480.
46. Chen, W.; Luo, J.; Liu, L.; Fan, Y. WO2014198241A1, **2014**.
47. Fan, L.; Chen, K.; Li, X.; Chen, Y. WO2016000568A1, **2016**
48. Gunic, E.; Galvin, G. WO2014008295A1, **2014**
49. Huang, Y.; Xu, H.; Zhang, Y.; Zheng, F. CN105399694A, **2016**.
50. Wang, P.; Li, P.; Gu, X. WO 2015054960A1, **2015**.
51. Meng, Q.; Zhao, T.; Kang, D.; Huang, B.; Zhan, P.; Liu, X. *Chemistry Central Journal* **2017**, *11*
52. Watts, P.; Haswell, S.; *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 586.
53. Blaser, H-U.; Schmidt, E. Em *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*. 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
54. Forni, J. A.; Novaes, L.; Galaverna, R.; Pastre, J. C.; *Catal. Today*. **2018**, *308*, 86.
55. Galaverna, R.; Breitzkreitz, M. C.; Pastre, J. C.; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 4220
56. Galaverna, R. S.; Pastre, J. C.; *Rev. Virtual Quim.* **2017**, *9*, 248.
57. Sans, V.; Porwol, L.; Dragone, V.; Cronin, L.; *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1258.
58. Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Wittkamp, B.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L.; *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393.
59. Galaverna, R.; Ribessi, R. L.; Rohwedder, J. J. R.; Pastre, J. C.; *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 780.
60. Galaverna, R.; Fernandes, L. P.; Browne, D. L.; Pastre, J. C.; *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 362.
61. Luigi Vaccaro, L. Em *Sustainable Flow Chemistry: Methods and Applications*. Cap 8, Watts, P. *The Application of Flow Chemistry in the Use of Highly Reactive Intermediates and Reagents*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017.
62. Galaverna, R.; McBride, T.; Pastre, J. C.; Browne, D. L.; *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 1559.

## SÍNTESE DE HETEROCICLOS APLICADOS EM FOTOPROCESSOS E TECNOLOGIAS DE SÍNTESE EM REGIME DE FLUXO CONTÍNUO: UMA AVENTURA PASSANDO PELA QUÍMICA DE PORFIRINAS E OUTROS FOTOSSENSIBILIZADORES

Kleber Thiago de Oliveira<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** porfirinas; fotoprocessos; fluxo contínuo

### PREFÁCIO

Neste capítulo apresento um pouco da história de nosso grupo de pesquisas estabelecido em julho de 2010 no DQ-UFSCar.<sup>1</sup> São abordados alguns dos desafios enfrentados no desenvolvimento de fotossensibilizadores porfirinóides e suas aplicações fotocatalíticas em fotomedicina e fotocatalise orgânica. Na sequência, abordo o tema mais recente de nossas pesquisas na UFSCar: tecnologias de síntese em regime de fluxo contínuo, empregadas nos estudos de fotocatalises e na síntese orgânica de moléculas de interesse biológico. Encontram-se destacadas neste capítulo as principais conquistas científicas do grupo, a importância dos investimentos em ciência básica que recebemos e a consequente demonstração de formação de recursos humanos em nossa equipe. A classificação de “Aventura” no título deste capítulo se justifica pelo desafio de trabalhar com a química de compostos porfirinóides, até então (2009-2010), não muito explorada pela comunidade de síntese orgânica no Brasil. Espero deixar aqui algumas reflexões que poderão servir às gerações futuras para a criação de suas equipes e identidades científicas, priorizando, sempre, a excelência e qualidade das pesquisas.

### O INÍCIO

O Laboratório de Química Bio-Orgânica (LQBO) já existia há décadas no DQ-UFSCar quando iniciei minhas atividades de pesquisas. Na oportunidade fui muito bem recebido pelo Prof. Timothy Brockson e iniciamos o compartilhamento do espaço do LQBO e a colaboração em diversas pesquisas. Desde o início pude enfrentar muitos desafios na adaptação e reformas do LQBO para a realização de nossas pesquisas. Tive que readequar significativamente o laboratório e, ao mesmo tempo, equipá-lo com praticamente tudo que há hoje. Felizmente, a minha contratação na UFSCar coincidiu com o atendimento de um pedido feito à FAPESP junto ao Programa Jovem Pesquisador, o que permitiu investimentos significativos em estrutura, equipamentos e tudo mais que um laboratório de síntese orgânica necessita. Não havia e não há técnicos em nosso laboratório (realidade em muitas IFES) e, desde o início, unimos forças com os alunos que estavam sob orientação do Prof. Tim para poder realizar todo o trabalho. Há muita história a ser contada que não caberia nesse espaço, mas me lembro da pintura geral e da troca de vários pisos soltos (e muito mais) que nós mesmos tivemos que realizar. Os meses se passaram e, gradativamente, alcançamos condições de trabalho bem mais adequadas, em especial, depois da tão necessária reforma elétrica do laboratório. Deixando agora as aparentes lamúrias de lado, vamos começar a falar de química.

Como mencionado no prefácio, eu havia decidido trabalhar com uma química bastante distinta daquela que havia desenvolvido no doutorado (síntese total do produto natural baquenolida A e de anulenos) e, após dois anos de pós-doc na área de derivados porfirinóides,<sup>2,3</sup> decidi por estabelecer um grupo nesta área e avançar atuando nos gargalos sintéticos existentes e na incrível janela de oportunidades desta química. O desafio foi muito grande, pois se, de um lado, possuía convicções sobre as

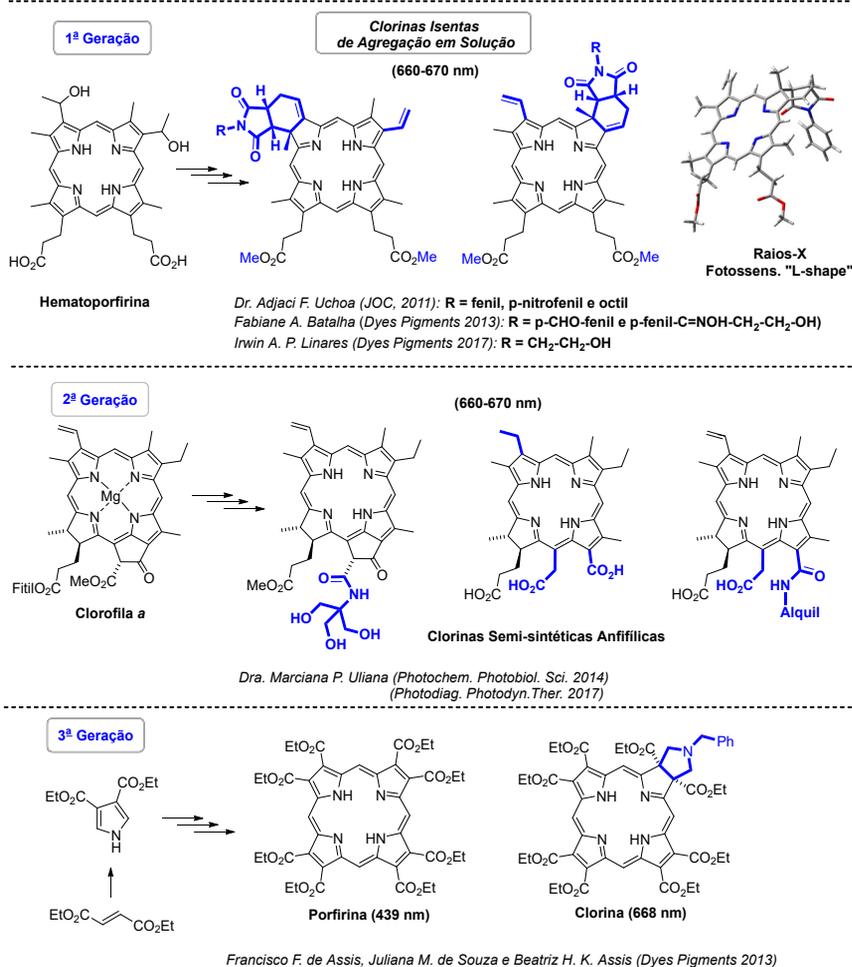
<sup>a</sup> Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos

contribuições científicas a serem dadas nesta área, de outro havia uma grande incerteza (e até descon-fiança) de alguns colegas da comunidade de síntese se esta era uma área a ser explorada do ponto de vista de carreira. Posso dizer que desde o princípio o trabalho de convencimento foi árduo, contudo, a primeira reflexão aqui deixada é: acredite nos seus projetos e os defenda com a mesma convicção com que os concebeu, no entanto, nunca deixe de lado a percepção da linha tênue existente entre a insistência e o que não vai produzir efeito.

Ainda neste texto introdutório, preciso registrar que meu primeiro laboratório foi sim na UFSCar, mas havia iniciado a carreira acadêmica um ano antes na recém-criada UFABC por onde solicitei o projeto supracitado (Programa Jovem Pesquisador da FAPESP). A “aventura” começou a ser desenha-da na UFABC e teve seu desenrolar na UFSCar.

## OS PRIMEIROS PROJETOS

Logo nos primeiros projetos investimos esforços numa série de semissínteses de derivados porfirinóides (Esquema 1) obtidos de hematoporfirina e clorofila *a*, com o objetivo inicial de realizar aplicações na Terapia Fotodinâmica (PDT),<sup>4,5</sup> uma modalidade terapêutica que se baseia na utilização de fotos-sensibilizadores, luz e oxigênio para provocar morte seletiva de lesões e microrganismos. Do ponto de vista sintético, o uso destes porfirinóides naturais se fundamentava: *i) na utilização de moléculas fotossensibilizadoras de boa versatilidade estrutural e abundância natural; ii) produção de derivados semissintéticos estrategicamente desenhados que pudessem ser bem tolerados enquanto fotossensibiliza-dores sistêmicos em estudos biológicos por PDT.*

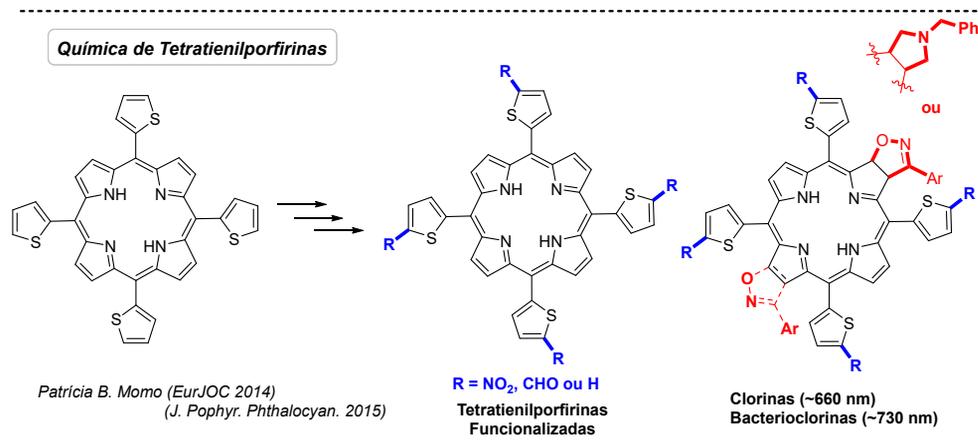


**Esquema 1.** Abordagens semissintéticas e sintéticas de fotossensibilizadores a serem aplicados em PDT.

Os primeiros trabalhos foram realizados e reportados na transição de minha passagem pela USP-RP (2º pós-doc) para a carreira independente. Seguindo a proposta de semissínteses a partir da protoporfirina IX (1ª geração, Esquema 1) obtivemos derivados do tipo clorina através de uma reação de Diels-Alder entre a referida porfirina diênica e maleimidas substituídas.<sup>6</sup> Esse trabalho superou muitas de nossas expectativas, pois foram obtidas clorinas isentas de agregação em solução (formato “L”), o que é uma propriedade relevante para aplicações em PDT. A não agregação de derivados porfirinóides em solução é rara e ainda não havia sido relatada na literatura para essa classe de compostos. Após vários estudos adicionais realizados pela minha primeira aluna de mestrado Fabiane A. Batalha e o coorientado Irwin A. P. Linares (IQSC-USP), preparamos e reportamos algumas versões mais evoluídas de clorinas sem agregação em solução que apresentaram baixa agregação e maior anfifilicidade, o que foi ideal para os estudos biológicos posteriormente realizados.<sup>7,8</sup> Uma segunda geração de clorinas anfílicas (Esquema 1) também foi semissintetizada em nosso laboratório pela Dra. Marciana P. Uliana (pós-doc do IFSC-USP), rendendo derivados da clorofila *a* com excelentes propriedades fotobiológicas. Estes últimos derivados semissintéticos ainda são alvo de estudo por PDT dentro de nossas parcerias com o Centro de Óptica e Fotônica (CEPOF-IFSC-USP).<sup>9,10</sup>

Na sequência, resolvemos avançar com a síntese de novas clorinas<sup>5</sup> e sintetizar os primeiros derivados puramente sintéticos e estrategicamente pensados para reações posteriores de cicloadição, visando à obtenção de moléculas de baixa agregação. Esse trabalho foi desenvolvido pelo aluno de mestrado Francisco F. de Assis, auxiliado pelas alunas de IC Juliana M. de Souza e Beatriz Assis. Nessa abordagem (3ª geração – Esquema 1), sintetizamos desde o pirrol dicarboxilado até a porfirina *octa*-funcionalizada, o que permitiu obter clorinas de baixa agregação após cicloadições 1,3-dipolares. De uma maneira geral, aprendemos muito ao trabalhar com esses primeiros projetos, desenvolvendo estratégias de síntese, purificação e análise desses compostos (reconhecidamente difíceis).

Uma prova de paciência e habilidade para síntese e purificação de derivados porfirínicos foi dada em nosso grupo pela doutoranda Patrícia B. Momo que desenvolveu e explorou a química de tetratienilporfirinas, estudando desde metodologias de síntese desses compostos até várias reações de funcionalização por cicloadições 1,3-dipolar (Esquema 2). Seguindo numa linha similar de funcionalização de tetratienilporfirinas, a pós-doutoranda Dra. Maria C. Donatoni também desenvolveu um trabalho de síntese e funcionalizações regioseletivas utilizando reações de Heck para o aumento de conjugação dos sistemas tetratienilporfirinas. Vários dos compostos gerados foram testados quanto às suas atividades em dispositivos de células solares, no entanto, com resultados modestos para essa aplicação.<sup>11</sup>



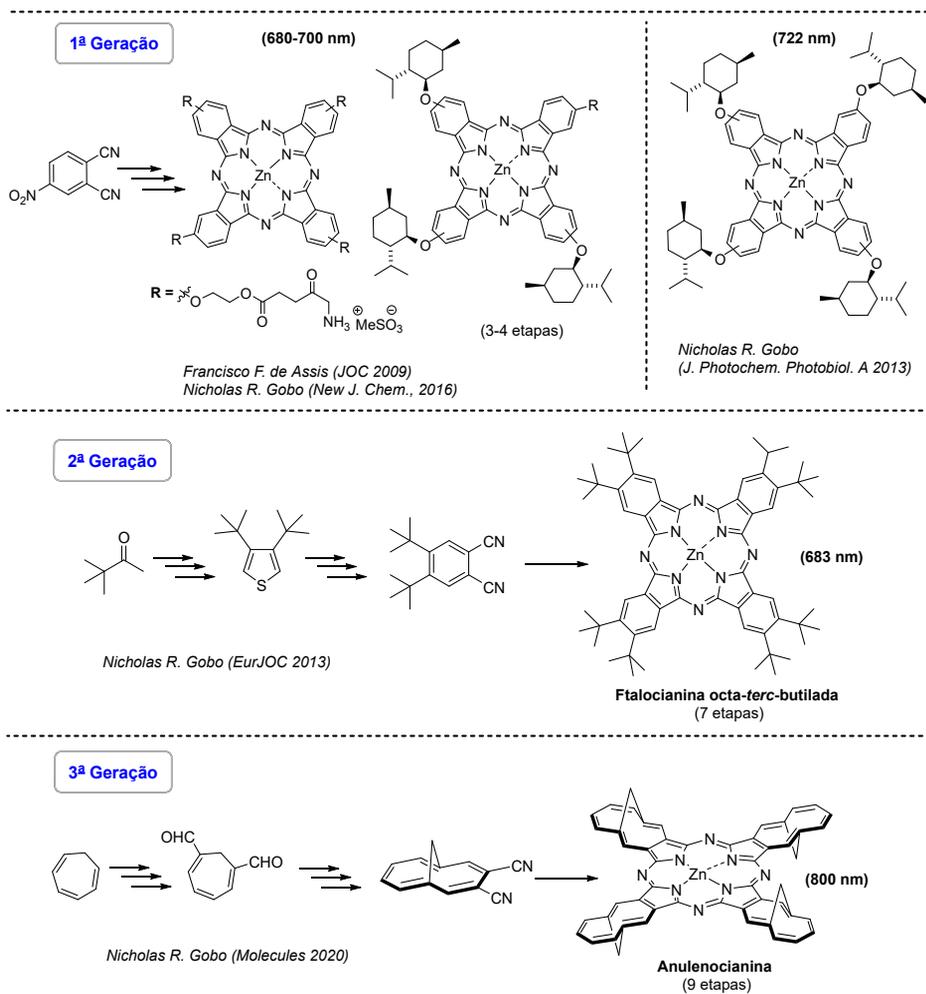
**Esquema 2.** Abordagens de síntese e funcionalização de tetratienilporfirinas.

Outra frente de pesquisas que esteve dentro dos trabalhos iniciais do laboratório foi sobre a síntese de ftalocianinas, que são fotossensibilizadores de origem sintética e que apresentam importantes propriedades fotocatalíticas e fototerapêuticas.<sup>12</sup> Parte da primeira geração de ftalocianinas (Esquema 3) foi sintetizada e estudada na transição de minha passagem pela USP-RP, quando publicamos uma versão anfílica e híbrida de ftalocianinas e ácido 5-aminolevulínico, além de sistemas não simétricos

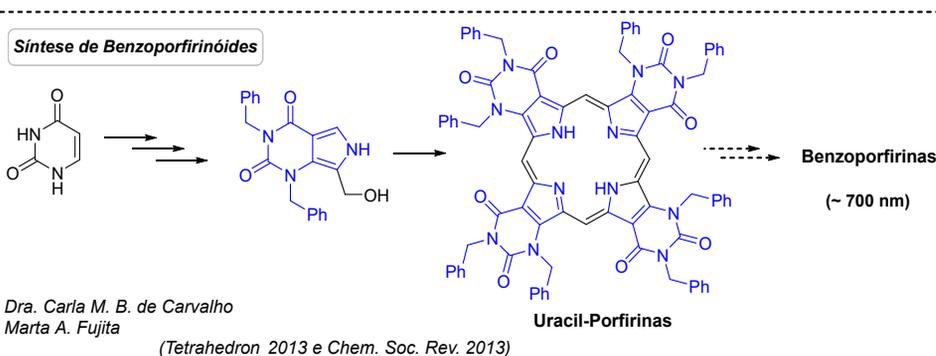
contendo fragmentos de mentol e apresentando bandas de absorção entre 680 e 722 nm (excelente faixa da janela terapêutica de PDT).<sup>4,13</sup> Esses trabalhos contaram com a contribuição do então estudante de IC Francisco F. de Assis e, posteriormente, do mestrando Nicholas R. Gobo, rendendo compostos ftalocianínicos com propriedades fotofísicas únicas. Durante o mestrado do Nicholas R. Gobo, avançamos ainda mais produzindo de forma inédita uma ftalocianina octa-*terc*-butilada de baixa agregação em solução (683 nm), após 7 etapas reacionais (2ª geração, Esquema 3).

Os projetos sobre a síntese de ftalocianinas se estenderam no laboratório até meados de 2016-2017, no entanto, apenas recentemente publicamos o excelente trabalho de doutorado do Nicholas R. Gobo (3ª geração – Esquema 3), uma síntese total de 9 etapas que envolveu desafios significativos, mas que foi concluído de forma brilhante, culminando na primeira síntese de um derivado híbrido do metano[10]anuleno e ftalocianina, que nomeamos anulenocianina; as propriedades fotofísicas e fotobiológicas desse composto ainda estão em estudo, no entanto, a presença de uma forte banda de absorção na região do infravermelho próximo (800 nm) cria expectativas de resultados fotofísicos e aplicações futuras de grande relevância.

Nos projetos que surgiram em meados de 2013, decidimos investir na química de fotossensibilizadores do tipo benzoporfirinas. Esses projetos foram conduzidos pela primeira pós-doc oficialmente sob minha supervisão, Dra. Carla M. B. de Carvalho, e pela estudante de mestrado Marta A. Fujita (Esquema 4). Nesses projetos conseguimos avançar com a síntese de algumas estruturas contendo unidades de uracila nas posições β-pirrólicas de porfirinas, contudo, mesmo após muitos esforços, não conseguimos gerar as benzoporfirinas inicialmente planejadas. Foi possível reportar um bom trabalho no *Tetrahedron*<sup>14</sup> sobre resultados parciais e uma revisão no *Chem. Soc. Rev.*<sup>15</sup>



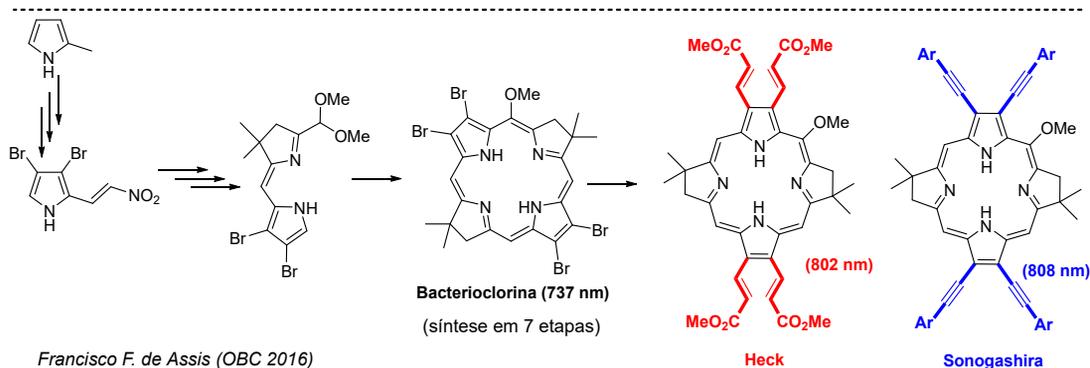
**Esquema 3.** Abordagens sintéticas para a síntese de novas ftalocianinas.



**Esquema 4.** Abordagens sintéticas para a síntese de novas benzoporfirinas.

Outro projeto que iniciamos no grupo em meados de 2013-2014 versava sobre a síntese de derivados porfirínóides que pudessem atuar como fotossensibilizadores, mas que apresentassem bandas de absorção na região do infravermelho próximo (acima de 750 nm) e, para isso, decidimos investir esforços na síntese de bacterioclorinas.<sup>5</sup> A síntese desses derivados (com duas duplas do anel porfirínóide reduzidas) ainda carecia de estudos sintéticos que pudessem fornecer compostos estáveis, em escala e com modulações em suas propriedades fotofísicas.

Dessa forma, investimos num projeto mais ousado de síntese multietapas de novas bacterioclorinas (Esquema 5), o que não é muito comum na química de derivados porfirínóides. Novas bacterioclorinas estáveis foram obtidas e estudos posteriores de funcionalização pelo uso da reação de Heck foram viabilizados com o trabalho primoroso do doutorando Francisco F. de Assis. Os compostos obtidos apresentaram as propriedades fotofísicas desejadas, uma grande vitória de nossa equipe na época. Naquele momento, acreditamos fortemente que poderíamos almejar alguma publicação “top 10” nas tão sonhadas revistas, como *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Chem. Sci.*, *Chem. Commun.* etc. No entanto, não foi essa a nossa realidade após compor e submeter o trabalho completo. Depois de várias submissões, acabamos por aceitar a publicação dos resultados desse projeto no *Org. Biomol. Chem.*<sup>16</sup> por recomendação do editor da *Chem. Sci.* Sinceramente e sem demérito algum ao excelente jornal *OBC*, ficamos com a sensação de que nossos resultados e avanços nessa química mereciam uma revista de maior visibilidade.



**Esquema 5.** Abordagens sintéticas para a síntese de novas bacterioclorinas de alta conjugação.

Esse foi um momento frustrante, confesso, mas que me ensinou muito sobre as regras do jogo. Definitivamente, ficava claro que mesmo que os trabalhos trouxessem significativa inovação do ponto de vista dos alvos e por via de síntese total, esse não era o “core business” de várias revistas de maior relevância e impacto, que sempre recomendavam o envio dos trabalhos para revistas mais específicas. Não havia dúvidas sobre a valiosa formação de recursos humanos adquirida pelos alunos que atuavam nesses projetos de sínteses totais dirigidas, contudo, era preciso amadurecer e mesclar um pouco

essas atividades para dar oportunidade aos estudantes de ter seus trabalhos figurados nas revistas mais prestigiadas. Aqui é importante dizer que minha visão de equipe sempre foi oferecer a melhor formação possível aos estudantes, investir nos projetos mais ousados, e que as publicações eram consequências naturais de todo o trabalho. Com o tempo, aprendi que tudo isso aliado a um pouco de estratégia também era necessário, visando dar oportunidade e competitividade aos estudantes do grupo em suas carreiras.

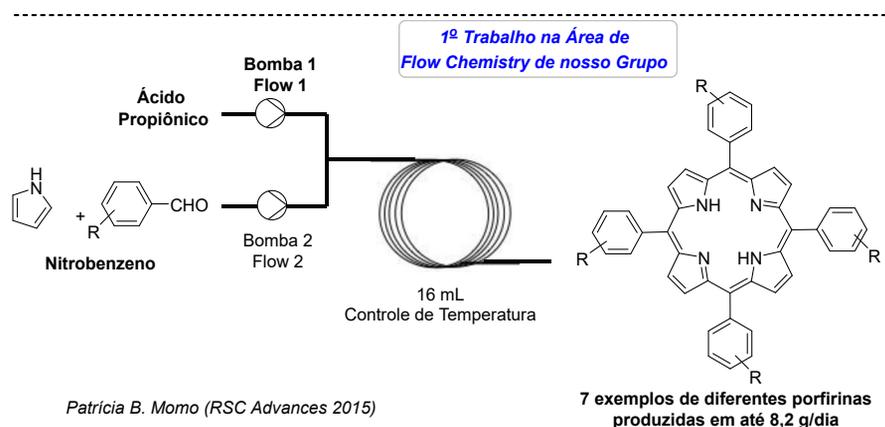
Outro ponto que pude perceber foi a peculiaridade da química que estávamos desenvolvendo, que tinha forte conexão com aplicações medicinais e que exigia muitos esforços de estudos fotofísicos e fotobiológicos para atestar as propriedades dos novos fotossensibilizadores. Aprendemos que raramente o “tempo” dos estudos fotofísicos e fotobiológicos era compatível com o “tempo” da síntese orgânica e dos avaliadores de nossos projetos. Foi preciso ousar, equipar o laboratório e aprender a fazer os estudos “foto” mais gerais para tentarmos dar relativa vazão aos trabalhos sintéticos do grupo. Evidentemente que as colaborações foram e sempre serão fundamentais, no entanto, a saúde e consolidação de nossa equipe de síntese de fotossensibilizadores dependeram de ações estratégicas e da criação de expertise na equipe. Em outras palavras, tivemos que aprender sobre fotoquímica e fotofísica para valorizar nossos resultados de síntese química. Aprendemos que desenhar projetos unicamente com objetivos de atender às demandas de atividades biológicas pode ser relevante, mas raramente atende à expectativa dos químicos sintéticos, em especial, dos estudiosos de metodologias sintéticas que eventualmente avaliavam as atividades e projetos do grupo. Foi preciso amadurecer e aprender rapidamente para equilibrar as atividades de nossa equipe, transitando entre diferentes focos para atender à excelência, às contribuições sintéticas e à cobrança sempre intensa por resultados rápidos. Não foi fácil compreender e digerir isso. Naquela época, confesso que me questioneei se havia escolhido o nicho certo para atuar. A minha formação havia sido toda em síntese total de produtos naturais e muitas dessas raízes faziam parte dos nossos trabalhos. Nossos trabalhos tinham todos forte conexão com as *sínteses totais* (multietapas). A propósito, aproveito para registrar aqui a minha profunda admiração e gratidão por tudo que aprendi nos quase oito anos de minha formação sob a orientação do Prof. Mauricio Constantino. Devo reconhecer em mim inúmeras marcas da formação e dos valores ensinados por ele, e sou muito orgulhoso por ter sido parte da grande equipe dele. Muito obrigado, meu grande mestre, Prof. Mauricio.

## AS RENOVAÇÕES DOS TRABALHOS DO GRUPO

Após entender a importância de oxigenar (literalmente) os focos das pesquisas do grupo tive meu primeiro contato com alguns trabalhos na área de fluxo contínuo (*Continuous Flow Chemistry*) através dos trabalhos hora iniciados no Brasil pelo grupo do Prof. Rodrigo Souza da UFRJ. Lembro-me bem que durante o evento da ESSO 2014, no Rio de Janeiro, fiquei bastante entusiasmado e decidido a investir alguns esforços nessa área. Na época, tínhamos aprendido bastante sobre fotoquímica e fotoprocessos dentro do ambiente criado pelos estudos fotofísicos da química de porfirinas e a decisão de investir em fotocatalises em regime de fluxo contínuo foi bastante natural. Lembro-me bem da resposta motivadora do Prof. Rodrigo Souza comentando sobre minhas ideias em PhotoFlow: – Sensacional! A partir daquele momento entendi que seriam necessárias duas ações para poder iniciar os trabalhos na área de fluxo contínuo com eventual foco em trabalhos envolvendo fotocatalises/fotoprocessos. A primeira delas era comprar um equipamento modular e a segunda era sair para um novo pós-doc e aprender, na prática, sobre as novas tecnologias. A compra do equipamento foi relativamente rápida, pois os recursos vieram do projeto no qual nossa equipe já colaborava, o CEPOF-USP-IFSC (coordenado pelo Prof. Vanderlei Bagnato). A ideia de trazer novas tecnologias que viabilizassem a síntese em escala de fotossensibilizadores foi prontamente bem-aceita e atendida pela FAPESP. O passo para sair para mais um pós-doutorado (o terceiro) foi um pouco mais difícil e reuniu uma série de ponderações. Ainda assim, na segunda metade de 2015, consegui passar seis meses no grupo do Prof. Tyler McQuade na Universidade do Estado da Flórida para aprender sobre esse universo de *Flow Chemistry*. Aqui acho importante dizer o valor deste momento na minha carreira, pois foi em meio a tantas urgências, cobranças, números e falta de tempo para pensar ciência, que tive oportunidade de parar e fazer aquilo que todo cientista precisa fazer: ter a oportunidade de pensar e se imergir na ciência. Pude perceber o grande fardo do modelo de ciência brasileiro em que nós, pesquisadores, fazemos absolutamente

tudo ao nosso redor e, ironicamente, nos vangloriamos disso (até por colar os pisos do laboratório). Pude ver lá fora vários cientistas podendo exercer seus talentos com plenitude, sendo, simplesmente, cientistas. Por fim, gostaria de destacar um detalhe desse momento. Eu estava com 35 anos, a cabeça já estava bem mais madura que aquela de aluno de doutorado (22-26 anos), as ideias fluíam numa velocidade incrível, mas o corpo já não respondia com o mesmo vigor às jornadas de 14 horas no laboratório. Percebi que algo tinha mudado e que aquele era um provável ponto de inflexão do ciclo, deixando clara (ainda mais) a importância dos alunos no processo de fazer ciência. A bancada já não era o lugar onde eu poderia dar o meu melhor.

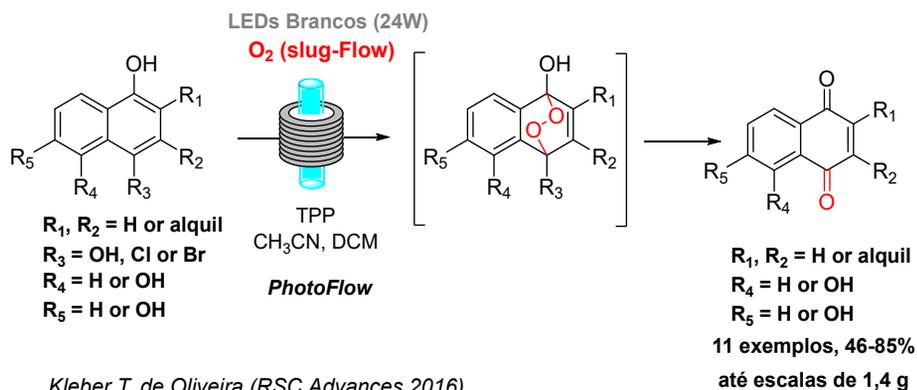
Antes da viagem aos Estados Unidos, iniciamos em nosso laboratório um trabalho envolvendo a síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo, feito com muita bravura e dedicação pela doutoranda Patrícia B. Momo. Eu diria que aprendemos juntos a operar aqueles equipamentos de *flow* e um belo trabalho pôde ser produzido (Esquema 6).<sup>17</sup> Esse trabalho recebeu à época boa atenção da literatura, sendo reconhecido mais recentemente como a última inovação metodológica dentro do “*timeline*” da química de porfirinas.<sup>18</sup> A versatilidade do protocolo desenvolvido em condições extremas (altas temperaturas), o escalonamento, pureza e melhores rendimentos foram os grandes destaques desse trabalho e uma relevante contribuição nossa para a química de porfirinas.



**Esquema 6.** Primeira síntese de porfirinas em regime de fluxo contínuo.

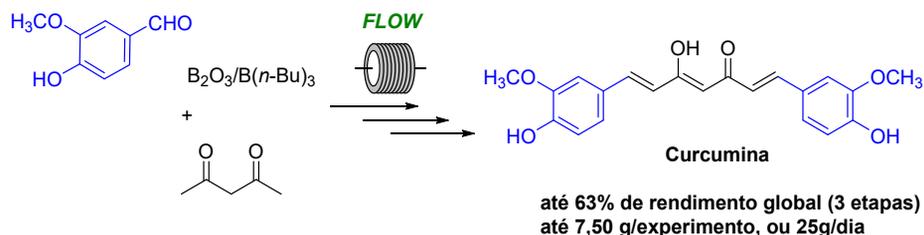
O trabalho proposto e desenvolvido nos Estados Unidos versou sobre reações de fotooxigenação fotocatalisadas por porfirinas, seguidas de rearranjos moleculares. Como modelo reacional escolhemos a síntese de naftoquinonas a partir de naftóis utilizando oxigênio singlete gerado em condições contínuas (Esquema 7). Para realizar o trabalho, construímos nosso próprio fotorreator entendendo que aquela era uma excelente oportunidade para futuramente estimular isso na equipe. Nesse primeiro trabalho, envolvendo fotooxigenações em regime contínuo, fomos capazes de produzir 11 derivados de naftoquinonas e escalonar alguns deles em até 1,4 g deixando os equipamentos operacionais funcionando por até 48 horas ininterruptas. Essa foi a demonstração que queria para avançar na área: versatilidade, robustez e, o mais importante, utilização das “nossas” porfirinas como fotocatalisadores. Ainda nos Estados Unidos, tive a ideia de explorar os derivados porfirinóides em processos fotocatalíticos por *single electron transfer* (SET) e decidi submeter novos projetos à FAPESP e ao CNPq, os quais foram aprovados. De volta ao Brasil, demos início a vários estudos envolvendo *Fluxo Contínuo* no laboratório e a migração dos trabalhos focados na síntese dos fotossensibilizadores para suas aplicações em fotocatalise foi bastante revigorante.

O primeiro trabalho reportado após meu retorno ao Brasil não foi de fotocatalise em fluxo contínuo, mas sobre a síntese do produto natural curcumina e outros derivados em regime de fluxo contínuo (Esquema 8). Esse trabalho foi desenvolvido pelo estudante de mestrado Christian Carmona com o suporte do Dr. Leandro de C. Alves. Nesse trabalho, realizamos vários estudos envolvendo sínteses híbridas (batelada e *flow*) e uma síntese “*end-to-end*” levando-nos à produção de até 25 g deste fotossensibilizador de origem natural por dia.<sup>19</sup> Presentemente, inúmeros trabalhos do CEPOF se beneficiam dessa nossa contribuição, aplicando a curcumina nas mais diversas áreas de PDT. Eles nunca tinham visto tanta quantidade de fotossensibilizador para uso (*Thanks4Flow*).



Esquema 7. Fotooxigenação de hidroxinaftóis seguida de rearranjos em regime de fluxo contínuo.

#### Síntese do Produto Natural Curcumina e Derivados



Christian C. Carmona-Vargas e Leandro de C. Alves (React. Chem. Eng 2017)

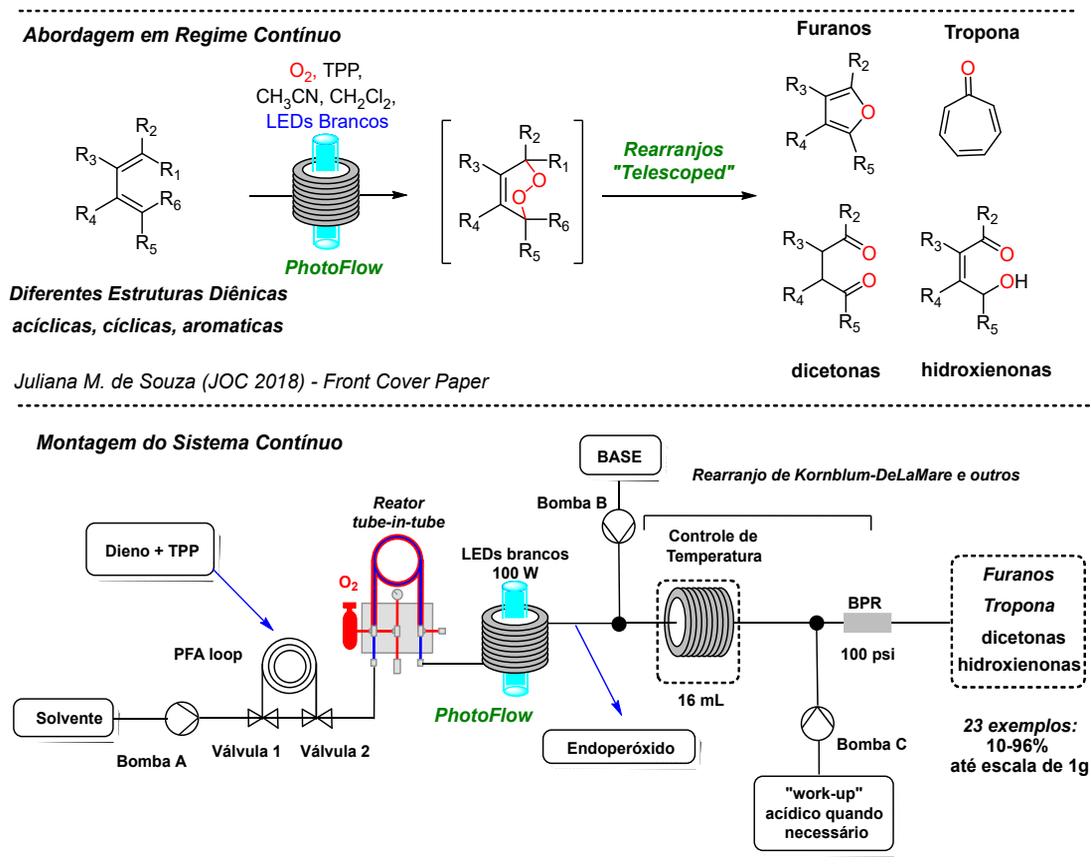
Esquema 8. Síntese da Curcumina e derivados em regime de fluxo contínuo.

O primeiro trabalho reportado por nossa equipe utilizando *flow chemistry* e fotocatalise foi concluído apenas em 2018, dois anos depois de seu início. Para um trabalho de metodologia pode parecer um tempo relativamente longo. No entanto, considerando nossa relativa inexperiência no assunto, eu diria que fomos muito bem-sucedidos. Esse trabalho foi todo desenvolvido pela dedicada estudante de doutorado Juliana M. de Souza (formada em nosso laboratório desde a IC) e foi publicado no *J. Org. Chem.* em agosto de 2018, merecendo o destaque dos editores como *Featured Article* e a capa daquele fascículo da revista.<sup>20</sup>

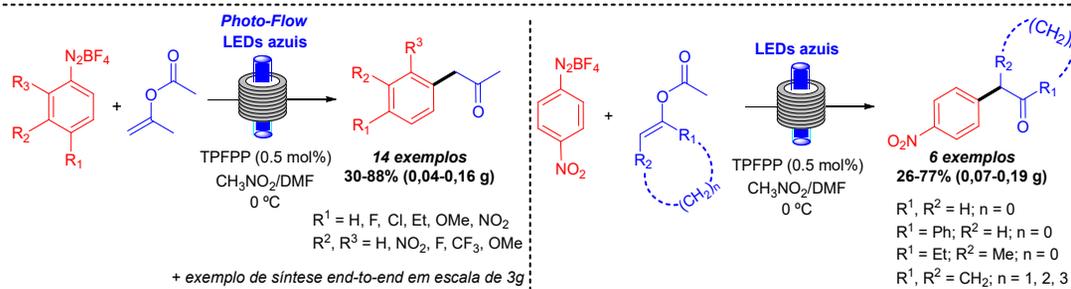
Essa foi uma grande conquista da nossa equipe, demonstrando claramente que tínhamos potencial para avançar ainda mais e almejar, sim, a visibilidade tão necessária aos trabalhos dos alunos. Sim, o foco sempre esteve e estará nos alunos. Honestamente, esse trabalho nos trouxe inúmeras surpresas, sendo possível estudar o rearranjo de Kornblum–DeLaMare e outros rearranjos posteriores, tudo em regime contínuo, realizado nos reatores fotoquímicos e do tipo *tube-in-tube* que construímos em nosso laboratório. É preciso mencionar que essa pesquisa fora ainda discutida e estimulada pelo Prof. McQuade, sendo natural que ele participasse da publicação. No entanto, esse foi o primeiro *J. Org. Chem.* 100% desenhado e desenvolvido em nosso laboratório da UFSCar.

Paralelamente a esse primeiro trabalho de *Photoflow*, investimos esforços para demonstrar o potencial dos derivados porfirinóides em fotocatalises por SET (Esquema 10). Na época que iniciamos esse projeto (2016), ainda não havia na literatura nenhum exemplo da aplicação fotocatalítica por SET de porfirinas (sem metal complexado!) em um estudo metodológico de síntese orgânica, e isso nos motivou bastante. Infelizmente, pouco antes da conclusão desse projeto surgiram duas publicações sobre o uso de porfirinas em metodologias fotocatalíticas por SET, tirando-nos a expectativa da aplicação inédita. Ainda assim, esse trabalho pôde ser publicado em uma excelente revista, o *J. Org. Chem.*,<sup>21</sup> sendo destacado meses depois no *Synfacts*<sup>22</sup> pelo Prof. Mark Lautens. Fundamentalmente,

demonstramos nesse trabalho o potencial de derivados porfirínicos na geração de radicais aril a partir de sais de diazônio, com subsequente aplicação na síntese de cetonas  $\alpha$ -ariladas. A maior surpresa desse trabalho foi que o fotossensibilizador/porfirina mais elétron-deficiente, a TPFPP (*tetra*-(*penta*-fluorfenil)-porfirina), foi a mais efetiva, exigindo de nós um entendimento de fotoquímica para compreender como uma porfirina deficiente de elétrons pode atuar num processo fotorredutivo de sais de diazônio com *loadings* de apenas 0,1-0,5 mol% e com fotoatividade ainda melhor que porfirinas mais ricas em elétrons. Nesse ponto, ter aprendido com as atividades iniciais de nosso grupo foi fundamental para desvendar todo o ciclo foto/eletroquímico e justificar a maior eficiência da TPFPP, ou seja, seu *turnover* mais favorecido no ciclo. Esse trabalho foi brilhantemente desenvolvido pela doutoranda Aline A. N. de Souza e a IC Nathalia S. Silva.



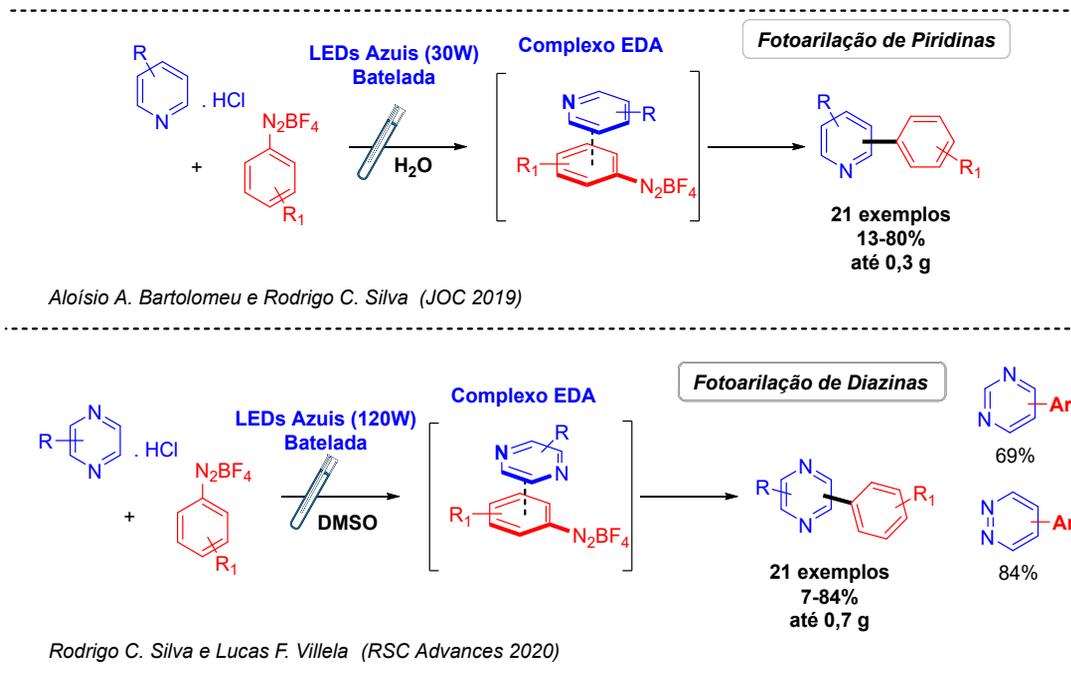
**Esquema 9.** Fotooxigenação de dienos seguida de rearranjos em regime de fluxo contínuo.



Aline A. N. de Souza e Nathália S. Silva (JOC 2018); Metodologia destacada em (Synfacts 2019)

**Esquema 10.** Fotoarilações fotocatalisadas por porfirinas por via de SET.

Dentro dessa linha de metodologias fotocatalíticas mediadas por porfirinas por via de SET, outros projetos foram iniciados no laboratório pelos doutorandos Aloísio B. de Andrade e Rodrigo C. Silva. Após uma série de experimentos exploratórios nos deparamos com uma situação bastante intrigante. As porfirinas que haviam sido comprovadamente fotocatalisadores SET na química anteriormente desenvolvida, agora não tinham fotoatividade significativa nas fotoarilações de piridinas. Em outras palavras, verificamos nos experimentos controle que as fotoarilações das piridinas ocorriam independentemente da presença de porfirinas e outros fotocatalisadores. Um detalhe que nos chamou a atenção foi a mudança de cor das misturas reacionais e não demorou muito para percebermos a ocorrência de complexos doadores-aceptores de elétrons (EDA). O trabalho sofreu uma reviravolta e lá fomos nós aprender mais sobre a química de complexos EDA, resultando em dois excelentes e recentes trabalhos de nossa equipe (Esquema 11). No primeiro deles estudamos as fotoarilações de piridinas em água e por via de fotocatalise por complexos EDA;<sup>23</sup> no segundo, expandimos os estudos para a química de diazinas sendo conduzidos pelo doutorando Rodrigo C. Silva com participação do aluno de IC Lucas F. Villela.<sup>24</sup>



**Esquema 11.** Fotoarilações por via de complexos EDA.

Para finalizar este relato sobre os trabalhos de síntese desenvolvidos em nossa equipe, quero destacar alguns trabalhos recentes e muito relevantes para nossa equipe que foram desenvolvidos em colaboração: i) trabalho sobre foto-hidrotrifluormetilação por via de complexos EDA em condições contínuas, desenvolvido em parceria com o Prof. Giovanni Amarante (UFJF) e o aluno de mestrado Gabriel Batista;<sup>25</sup> ii) de fotooxigenações em *flow* para a produção de um intermediário avançado do canabidiol, desenvolvido em parceria com o Prof. Rodrigo Souza (UFRJ) e o aluno de doutorado Anderson Aguillón;<sup>26</sup> iii) trabalho sobre sondas fluorescentes, desenvolvido em parceria com o Prof. McQuade e a doutoranda Juliana M. De Souza<sup>27</sup> na VCU-USA; iv) e nossa excelente colaboração com o Prof. Timothy Noël da UVA-Holanda, desenvolvida pelo brilhante aluno de doutorado de nossa equipe, Aloísio B. de Andrade (*eletrossíntese orgânica e eletroflow*).<sup>28-29,30</sup> Por falta de espaço muitas outras colaborações não poderão ser destacadas aqui, mas preciso salientar que nosso grupo de pesquisas desenvolveu e desenvolve atividades multidisciplinares que envolvem síntese química, permitindo-nos interagir com várias outras áreas da ciência. Quanto às porfirinas, estas não foram esquecidas. A dinâmica das pesquisas do grupo, proporcionada pelos estudos metodológicos e pelas tecnologias de fluxo contínuo, tem nos estimulado a explorar diversos nichos de metodologias sintéticas, no entanto, estas moléculas fascinantes estão sendo utilizadas em nosso grupo em pesquisas. Esperamos comunicar em breve novas histórias desta aventura.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nestes 10 anos de grupo, experimentamos os mais variados desafios científicos e estratégicos. O que aprendemos? Buscar o equilíbrio sempre, diversificar as pesquisas do grupo, focar na formação básica de química orgânica dos alunos e estimular a criatividade neles. Particularmente, aprendi que não existe uma receita para as coisas darem certo, mas existem várias para dar errado. Estabelecer parcerias é fundamental para o sucesso dos trabalhos multidisciplinares, mas desenvolver habilidades essenciais na equipe é também fundamental. Por fim, aprendi a ter um pouco de cuidado com as convicções e abertura suficiente para o “novo” sem necessariamente perder a identidade, visando, sempre, aos melhores resultados para a ciência e para os alunos. Descobri ainda que se pudesse fazer outra coisa, para o momento, faria tudo de novo. Aprendi e vivenciei na prática que a síntese orgânica é, de fato, uma ciência fascinante e com brilho único, mas nem sempre visível aos olhos de todos da mesma forma como enxergamos. E assim é a vida e, obviamente, a ciência!

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a todos os alunos e pesquisadores que contribuíram direta e indiretamente com os trabalhos e com o estabelecimento de nossa equipe. Agradeço à FAPESP (Auxílios à Pesquisa 2008/06619-4, 2013/06532-4, 2015/21110-4 e 2018/00106-7), ao CNPq (Editais Universal 470338/2010-5, 444435/2014-0 e 407990/2018-6) e CAPES (bolsas). Quero registrar aqui meu obrigado a três pessoas muito importantes no contexto da história aqui narrada. Ao Prof. Mauricio Constantino, por todos os anos de ensinamentos e lições de vida. Ao Prof. Tim Brocksom, pela imensa generosidade e contribuições em vários dos trabalhos desenvolvidos nestes 10 anos de UFSCar. Por fim, e mais importante, agradeço ao meu amado pai, Sebastião de Oliveira, por absolutamente tudo que conquistei. Dedico este capítulo a você meu pai, um homem simples e de valores exemplares, que nos deixou durante o processo de escrita deste capítulo.

## REFERÊNCIAS

1. <http://www.lqbo.ufscar.br>, acessada em 16 de dezembro de 2020.
2. de Oliveira, K. T.; Silva, A. M. S.; Tome, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Neri, C. R.; Garcia, V. S.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8709.
3. Silva, A. M. G.; de Oliveira, K. T.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Tome, A. C.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Brandão, P.; Felix, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 704.
4. de Oliveira, K. T.; de Souza, J. M.; Gobo, N. R. S.; Assis, F. F.; Brocksom, T. J. *Rev. Virt. Química* **2015**, *7*, 310.
5. de Oliveira, K. T.; Momo, P. B.; de Assis, F. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J. *Curr. Org. Synth.* **2014**, *11*, 42.
6. Uchoa, A. F.; de Oliveira, K. T.; Baptista, M. S.; Bortoluzzi, A. J.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8824.
7. dos Santos, F. A. B.; Uchoa, A. F.; Baptista, M. S.; Iamamoto, Y.; Serra, O. A.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Dyes Pigments* **2013**, *99*, 402.
8. Linares, I. A. P.; de Oliveira, K. T.; Perusi, J. R. *Dyes Pigments* **2017**, *145*, 518.
9. Uliana, M. P.; Pires, L.; Pratavieira, S.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T.; Bagnato, V. S.; Kurachi, C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2014**, *13*, 1137.
10. Moritz, M. N. O.; Rossa, C.; de Oliveira, K. T.; Uliana, M. P.; Perussi, J. R. *Photodiag. Photodyn. Ther.* **2017**, *19*, 355.
11. Donatoni, M. C.; Vieira, Y. W.; Brocksom, T. J.; Rabelo, A. C.; Leite, E. R.; de Oliveira, K. T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3016.
12. Gobo, N.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 1132.
13. de Oliveira, K. T.; de Assis, F. F.; Ribeiro, A. O.; Neri, C. R.; Fernandes, A. U.; Baptista, M. S.; Lopes, N. P.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7962.
14. Carvalho, C. M. B.; Fujita, M. A.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9986.
15. Carvalho, C. M. B.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3302.
16. de Assis, F. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1402.
17. Momo, P. B.; Belleto, B. S.; Brocksom, T. J.; de Souza, R. O. M. A.; de Oliveira, K. T. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84350.
18. Pereira, M. M.; Dias, L. D.; Calvete, M. J. F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10784.

19. Carmona-Vargas, C. C.; Alves, L. C.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 366.
20. de Souza, J. M.; Brocksom, T. J.; McQuade, D. T.; de Oliveira, K. T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7574.
21. de Souza, A. A. N.; Silva, N. S.; Müller, A. V.; Polo, A. S.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15077.
22. Rodriguez, J. F.; Lautens, M. *Synfacts* **2019**, *15*, 0209.
23. Bartolomeu, A. A.; Silva, R. C.; Brocksom, T. J.; Noël, T.; de Oliveira, K. T. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10459.
24. Silva, R. C.; Villela, L. F.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K.T. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 31115.
25. Batista, G. M. F.; de Castro, P. P.; dos Santos, H. F.; de Oliveira, K. T.; Amarante, G. W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8598.
26. Aguilón, A. R.; Leão, R. A. C.; de Oliveira, K. T.; Brocksom, T. J.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2020**, *24*, 2017.
27. De Souza, J. M.; Abdiaj, I.; Chen, J.; Hanson, K.; de Oliveira, K. T.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 11822.
28. Laudadio, G.; Bartolomeu, A. A.; Verwijlen, L. M. H. M.; Cao, Y.; de Oliveira, K. T.; Noël, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11832.
29. Cao, Y.; Adriaenssens, B.; Bartolomeu, A. A.; Laudadio, G.; de Oliveira, K. T.; Noël, T. *J. Flow Chem.* **2020**, *10*, 191.
30. Ošeka, M.; Laudadio, G.; van Leest, N. P.; Dyga, M.; Bartolomeu, A. A.; Goofen, L. J.; de Bruin, B.; de Oliveira, K. T.; Noël, T. *Chem* **2021**, *7*, 255.

## FORMAMIDA E RADICAL CARBAMOÍLA: UMA RELAÇÃO SINTÉTICA RELEVANTE PARA A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULAS FUNCIONALIZADAS

Bruce A. L. Sacchelli, Mariane Fantinel, Bianca C. Rocha e Leandro H. Andrade<sup>a</sup>

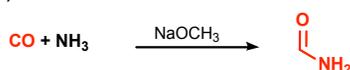
**Palavras-chave:** formamida; radical carbamoíla; heterociclos

### INTRODUÇÃO

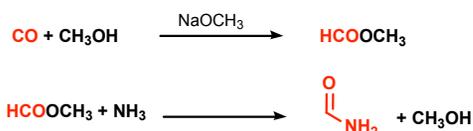
A formamida é um líquido transparente de fórmula molecular  $\text{HCONH}_2$ . É estável à temperatura ambiente e se decompõe em altas temperaturas, a partir de  $210^\circ\text{C}$ . Essa substância é importante industrialmente devido a sua principal aplicação como solvente, já que a alta polaridade e constante dielétrica tornam essa molécula bastante eficaz como solvente não aquoso de sais inorgânicos, como cloretos, nitratos, fosfatos e carbonatos. Também são solúveis em formamida polímeros de alta massa molar, corantes e outros produtos polares de origem biológica, tais como proteínas e sacarídeos.<sup>1</sup> A formamida também é relevante como intermediário na síntese de compostos orgânicos com alto valor agregado em diversos setores industriais, como fármacos, fungicidas e pesticidas,<sup>2</sup> além de ser matéria-prima na produção de cianeto de hidrogênio e de ácido fórmico em escala industrial.<sup>1</sup>

A formamida foi sintetizada pela primeira vez em 1863 por Hoffmann a partir de amônia e metanoato de metila.<sup>3</sup> Desde a década de 1990, a formamida é produzida na indústria a partir de amônia e monóxido de carbono (CO) por síntese direta ou em um processo de duas etapas (Esquema 1). A síntese direta envolve várias etapas de tratamentos e isolamento após a reação, como a recuperação do metanol, que é utilizado como solvente, a recuperação do catalisador, remoção de sais e purificação da formamida. Já o processo em duas etapas consiste primeiramente na reação entre CO e metanol para produzir metanoato de metila, que, por sua vez, reage com amônia para fornecer a formamida. Nesse processo, a formamida produzida é isolada por meio de destilação para remoção de subprodutos enquanto o metanol é recuperado.<sup>1</sup>

#### a) Processo direto



#### b) Processo em duas etapas

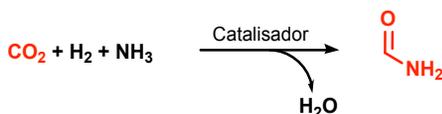


**Esquema 1.** Processos de produção da formamida.

Uma estratégia interessante, mas que tem apenas um relato na literatura, é a produção de formamida a partir da funcionalização redutiva de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) na presença de amônia e agente redutor gás de hidrogênio (Esquema 2).<sup>4</sup> Sendo um dos principais agentes causadores do efeito estufa, há um grande interesse científico, tecnológico e ambiental para o reaproveitamento do  $\text{CO}_2$  emitido diariamente para a atmosfera. Por conta disso, a produção de formamida a partir do  $\text{CO}_2$  torna-se vantajosa e benéfica, uma vez que o  $\text{CO}_2$  é um gás não tóxico, de baixo custo, abundante e relativamente seguro. Além disso, com o aumento crescente das preocupações a respeito da Química Verde e da sustentabilidade, a captura de  $\text{CO}_2$  provindo do meio ambiente se tornou um dos maiores

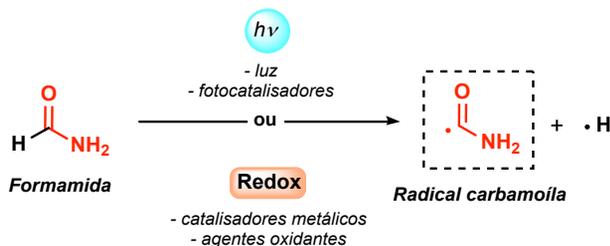
desafios do século 21, e a possibilidade de reutilização desse gás de forma simples e econômica para a geração de outros produtos de ampla utilidade química e industrial, como a formamida, torna esse desafio ainda mais atraente.<sup>5-8</sup>

No processo a partir de  $\text{CO}_2$ , o catalisador utilizado pode ser constituído de complexos metálicos como, por exemplo, paládio, platina, níquel-alumínio, irídio<sup>5</sup> ou ouro. Pode-se destacar o processo contínuo de produção da formamida com catalisadores de ouro, que permite a obtenção do produto desejado e a fácil remoção do catalisador do meio reacional.<sup>4</sup>



**Esquema 2.** Produção de formamida a partir da incorporação de  $\text{CO}_2$ .

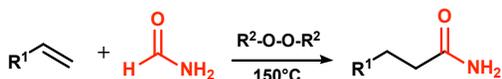
A formamida é um composto versátil em síntese, empregado tanto como solvente reacional quanto como bloco de construção na preparação de diversas moléculas relevantes. De modo especial, o radical carbamoíla gerado a partir dessa molécula exibe uma reatividade peculiar, sendo reagido com diferentes aceptores e fornecendo uma gama de produtos funcionalizados. Apesar de existirem diferentes metodologias para a geração do radical carbamoíla provindo de formamidas *N*-substituídas e derivados do ácido oxâmico,<sup>9</sup> há uma limitação quanto ao número de métodos disponíveis na literatura para fornecer o radical carbamoíla a partir da formamida ( $\text{HCONH}_2$ ) de forma eficiente. Esses métodos, de modo geral, englobam o uso de sistemas redox, empregando catalisadores metálicos e agentes oxidantes, ou de fotoquímica, em que diferentes fontes de radiação e fotocatalisadores podem ser utilizados para promover a formação dessa espécie altamente reativa (Esquema 3).



**Esquema 3.** Principais métodos para a geração do radical carbamoíla.

## USO DO RADICAL CARBAMOÍLA PARA A CONSTRUÇÃO DE MOLÉCULAS FUNCIONALIZADAS

Em 1961, um trabalho inspirado em pesquisas anteriores com dimetilformamida<sup>10-12</sup> demonstrou a utilização do radical carbamoíla de formamida como fonte de carbono em síntese orgânica<sup>13</sup>. A formamida, na presença de peróxido de di-*tert*-butila e alcenos terminais à temperatura elevada (150° C), resultou em uma adição do radical às duplas ligações formando amidas, com rendimentos em torno de 5-10% (Esquema 4). Nesses experimentos também foram detectadas quantidades consideráveis dos respectivos polímeros das olefinas utilizadas, sem a presença de nitrogênio. No mesmo trabalho, a utilização do peróxido cíclico 5,5'-peróxi-bis(3,3,5-trimetil-1,2-dioxolano) permitiu rendimentos maiores (35-40%) e a polimerização de olefinas não ocorreu.



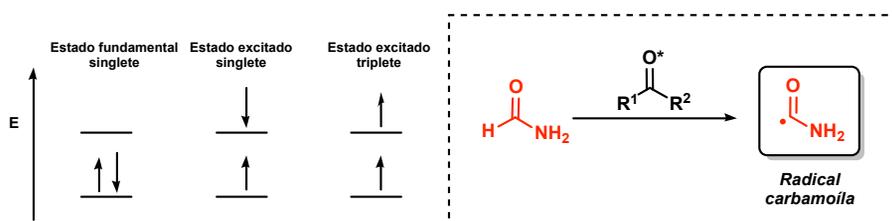
$\text{R}^1 = \text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$ ,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7-$ ,  $\text{R}^2 = t\text{-Bu-}$ , (3,3,5-trimetil-1,2-dioxolano)-

**Esquema 4.** Adição do radical carbamoíla em alcenos terminais.

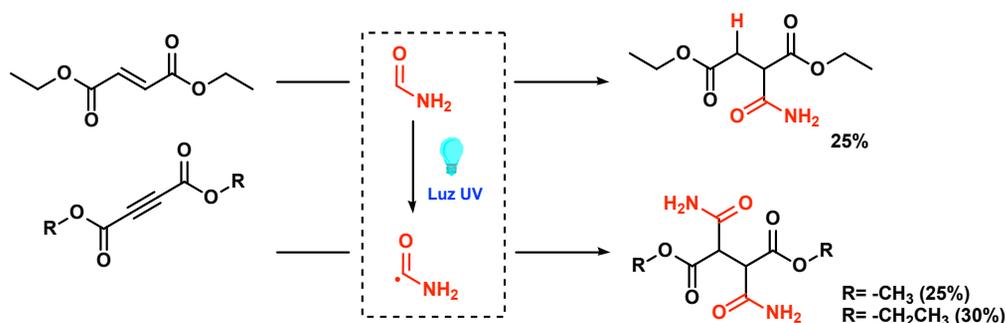
No ano seguinte, em 1962, surgiu o primeiro protocolo geral do uso de fotocatalise para a geração de radicais carbamoila desenvolvido por Elad, pioneiro na área. Nesse método utilizou-se radiações provenientes de lâmpadas de vapor de mercúrio (UV) e luz solar, bem como acetona e benzofenona como fotossensibilizadores que, ao serem irradiados e atingirem o seu estado tripleto excitado ( $\eta \rightarrow \pi^*$ ), abstraem um hidrogênio do grupo formil e originam o radical carbamoila (Figura 1).<sup>14-16</sup>

A síntese de amidas, que normalmente requer condições mais drásticas de reação e reagentes pouco convencionais, pode ser obtida de forma simples e branda utilizando o intermediário radical carbamoila na presença de diversos aceptores como olefinas terminais, substituídas, cíclicas e compostos aromáticos.<sup>14,15</sup>

Em 1962, Elad descreveu a obtenção de amidas derivadas de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, utilizando luz ultravioleta (UV) para a geração do radical carbamoila a partir da formamida à temperatura ambiente, com rendimentos entre 25 e 30% (Esquema 5).<sup>14</sup>



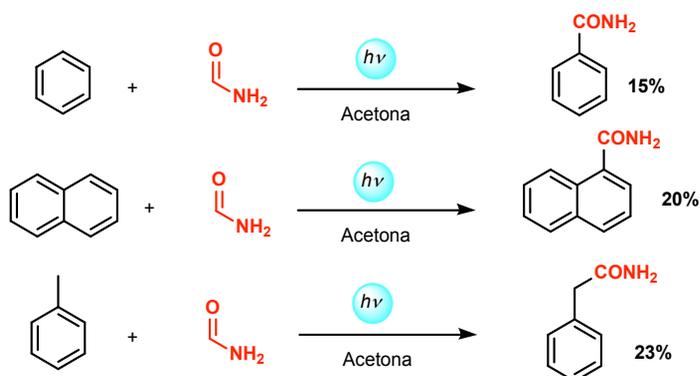
**Figura 1.** Fotogeração do radical carbamoila.



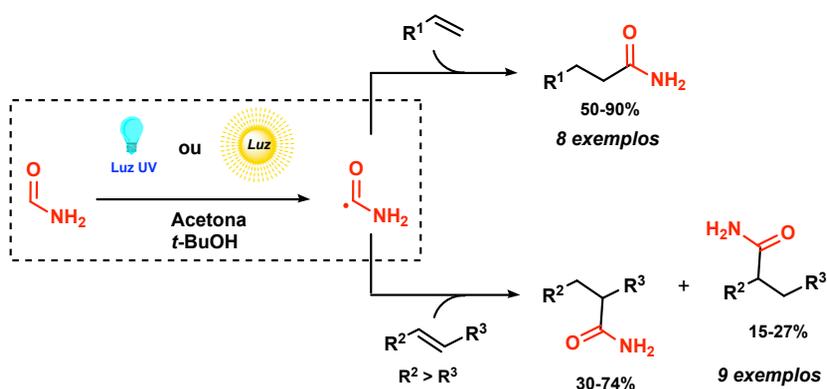
**Esquema 5.** Adição do radical carbamoila a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Nos anos seguintes, diversos trabalhos foram produzidos pelo grupo de pesquisa de Elad envolvendo transformações com o radical carbamoila, inclusive as primeiras amidações de compostos aromáticos empregando formamida (Esquema 6).<sup>15a</sup> Utilizando luz UV e acetona como fotossensibilizador foi possível a obtenção de amidas derivadas do benzeno, naftaleno, tolueno e xilenos, com rendimentos que variaram de 15 a 32%. Benzamida e 1-naftamida também puderam ser obtidas por luz solar, por via de reações com exposição entre seis e oito semanas. A presença de oxamida como subproduto foi detectada em todos os procedimentos.

A amidação de olefinas terminais e substituídas empregando o radical carbamoila, gerado fotoquimicamente com acetona e *t*-BuOH como solvente, foi descrita por Rokach e Elad em 1964.<sup>15b,c</sup> Tanto a luz solar quanto a radiação UV (usando lâmpada de vapor de mercúrio como fonte de irradiação) foram utilizadas para promover a ativação da acetona no meio reacional. A ausência de acetona levou à formação de radicais carbamoila por meio da fotoativação da formamida ou ainda pela abstração do hidrogênio da formamida promovida por outras espécies radicalares formadas no meio, mas essa condição levou a uma baixa concentração de radicais carbamoila, resultando na conversão incompleta de alcenos terminais nas respectivas amidas, com baixos rendimentos (aproximadamente 20%). A reação conduzida na presença de acetona como fotossensibilizador provocou um aumento na concentração do radical carbamoila, levando a reações completas dentro de poucas horas e com rendimentos de 50 a 90% (Esquema 7).



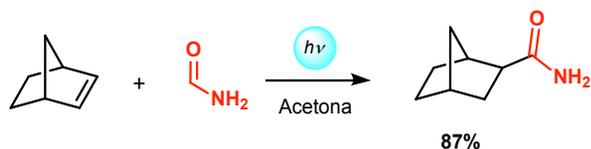
**Esquema 6.** Obtenção de amidas de compostos aromáticos.



**Esquema 7.** Reação de amidacão de olefinas terminais e substituídas com o radical carbamoíla.

Já para os alcenos não terminais foram obtidos os produtos na forma de misturas de isômeros. Contudo, fatores de estabilização do radical resultante da adição da formamida ao alceno também podem ser considerados. As diferenças nas condições reacionais, em termos de tempo e rendimento entre os dois tipos de olefinas, ficaram bastante evidentes quando comparados os dois trabalhos. Enquanto olefinas substituídas tinham tempos reacionais de 44 dias sob luz solar e 44 horas sob luz UV (lâmpada de Hg), as olefinas terminais necessitavam apenas de 6 dias sob luz solar e 14 horas sob luz UV. Em olefinas terminais observou-se adição anti-Markovnikov, em que a formamida era adicionada preferencialmente no carbono terminal, ao passo que nas olefinas não terminais eram sempre obtidas quantidades significativas dos dois produtos isoméricos.

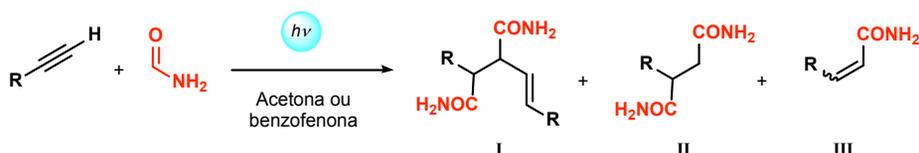
A utilização do alceno cíclico norborneno também foi investigada comoceptor do radical carbamoíla oriundo da formamida, da qual resultou sua respectiva *exo*-amida de forma estereosseletiva (Esquema 8).<sup>17</sup> Outros produtos também foram formados em menores quantidades, como o telômero resultante de uma molécula de formamida e duas moléculas do alceno, assim como um subproduto resultante da fotoadição da acetona ao cicloalceno.



**Esquema 8.** Formação de *exo*-amida derivada do norborneno.

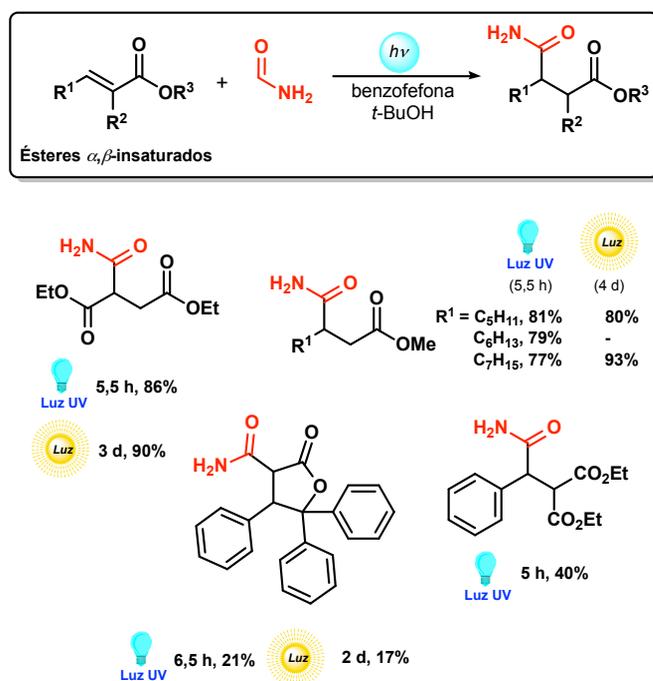
Em 1970, Elad e Friedmann reportaram a fotoamidacão de acetilenos com formamida na presença de acetona ou benzofenona, que deve seguir o mesmo mecanismo de amidacão de olefinas citado anteriormente. Houve mistura de adutos resultantes da reação com acetilenos terminais e substituídos,

refletindo diretamente nos rendimentos obtidos. Contudo, o aduto 2:2 (formado por duas moléculas de formamida e duas moléculas de acetileno) foi formado preferencialmente nesse tipo de reação, sendo o produto principal (Esquema 9).<sup>18</sup>



**Esquema 9.** Fotoamidação empregando acetilenos.

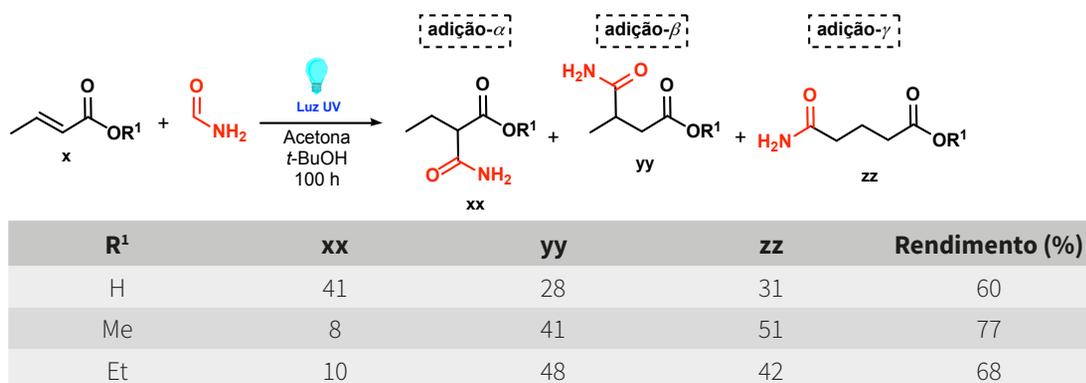
O uso de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados como aceptores de radicais carbamoila permite a síntese de amido-ésteres por via de fotoadição da formamida a esses compostos, conforme reportado por Rokach e Elad (Esquema 10).<sup>14,15,19</sup> Diferentes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados foram irradiados (luz solar ou UV) na presença de formamida e benzofenona como fotossensibilizador à temperatura ambiente.



**Esquema 10.** Amidação fotocatalítica de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.

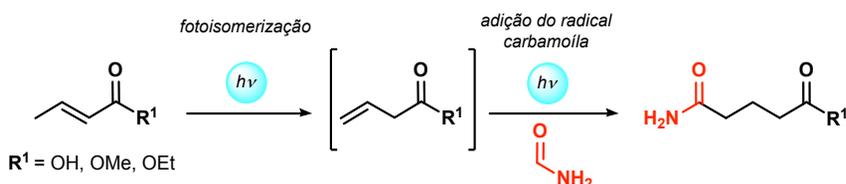
O mecanismo da reação segue de acordo com o relatado por Elad,<sup>15</sup> em que a geração do radical carbamoila em solução é alcançada por meio da abstração do átomo de hidrogênio da formamida pelo composto carbonílico foto-excitado. Após essa etapa, ocorre a adição do radical carbamoila à dupla ligação para resultar nos amido-ésteres com rendimentos que variaram de 17 a 93% e tempos reacionais de 2 a 4 dias com radiação de luz solar, e de 21 a 86% com tempos de 5 a 6,5 horas quando utilizada fonte de radiação UV.

Itoh et al. reportaram a adição fotoquímica da formamida ao ácido crotônico (**x**) e seus ésteres derivados empregando acetona como fotossensibilizador e radiação UV por 100 horas, obtendo os respectivos produtos carbamoilados em 60-77% de rendimento.<sup>20</sup> Além dos produtos de adição na posição  $\beta$ - esperados, também foram observados produtos de adição do radical carbamoila nas posições  $\alpha$ -, majoritariamente para o ácido crotônico, e  $\gamma$ - para os ésteres metílico e etílico (Figura 2). Durante a investigação sobre a formação desses produtos laterais, os autores observaram o comportamento do ácido crotônico diante das condições reacionais na presença do radical carbamoila e constataram uma preferência pela posição adjacente à carbonila devido à ligação de hidrogênio entre a hidroxila do ácido **x** e a carbonila do radical carbamoila. Tal interação não é observada no caso dos ésteres.



**Figura 2.** Produtos de fotoamidação de derivados do ácido crotônico (**x**).

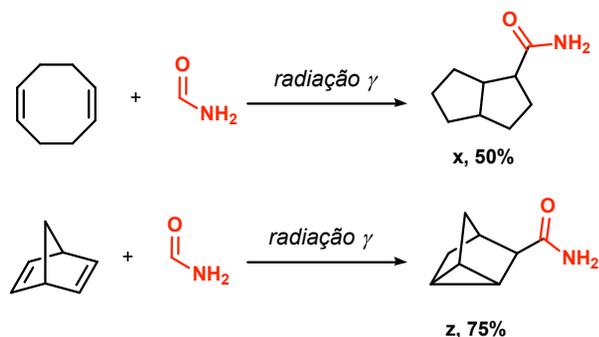
Já a observação de produtos de fotoadição da formamida na posição  $\gamma$  empregando os ésteres é racionalizada pela fotoisomerização da dupla ligação, formando ésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados **zz**. A adição do radical carbamoíla se daria preferencialmente no carbono terminal da olefina resultante dessa isomerização, levando aos produtos de adição- $\gamma$  (Esquema 11). Essa constatação está de acordo com o que foi relatado por Elad na amidação de olefinas terminais, que pode ser justificada pela maior estabilidade do radical resultante quando a formamida é adicionada ao carbono terminal, bem como por fatores estéricos.<sup>19,20</sup>



**Esquema 11.** Adição- $\gamma$  do radical carbamoíla a derivados do ácido crotônico.

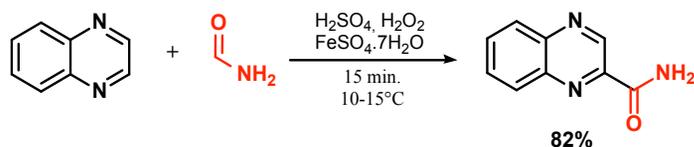
Após esses trabalhos pioneiros no uso de acetona como fotossensibilizador, outros autores aplicaram essa metodologia de geração do radical carbamoíla a partir da formamida para síntese de compostos glicosídicos<sup>21</sup> e no estudo de síntese do ácido retigerânico.<sup>22</sup>

Alguns trabalhos também utilizaram radiação por feixe de elétrons e raios gama para a geração de radicais de formamida.<sup>23-26</sup> A maior vantagem desses métodos de formação direta de radicais é a dispensa do uso de fotossensibilizadores, o que evita a formação de outros tipos de radicais e, conseqüentemente, a formação de subprodutos indesejados.<sup>23</sup> Em um estudo realizado com dienos, foi demonstrado que o radical carbamoíla, ao ser capturado por uma das duplas ligações, pode formar na seqüência um novo ciclo a partir da outra dupla ligação presente na molécula, dando origem a compostos bi- e tricíclicos **x** e **z** (Esquema 12).<sup>26</sup>



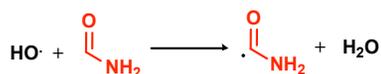
**Esquema 12.** Ciclização de dienos com reações induzidas por raios gama.

Em 1970, Minisci e colaboradores propuseram a substituição aromática de diversos núcleos nitrogenados,<sup>27</sup> dessa vez utilizando um sistema redox (Esquema 13). Utilizando formamida como solvente e quantidades equimolares de composto aromático nitrogenado, sulfato ferroso, peróxido de hidrogênio e ácido sulfúrico, foi possível a obtenção de amidas aromáticas com rendimentos acima de 80%. As reações eram conduzidas entre 10 e 15° C com adição gota a gota de solução de peróxido de hidrogênio e sulfato ferroso durante 15 minutos, com destilação da formamida após o tempo reacional. A mesma metodologia foi utilizada para a carbamoilação do 4-piridinocarboxilato de etila<sup>28</sup>, mas para esse caso o rendimento ficou apenas entre 30 e 40%; como tentativa de melhora do rendimento o bruto reacional foi novamente submetido às mesmas condições reacionais elevando o rendimento para 60%.

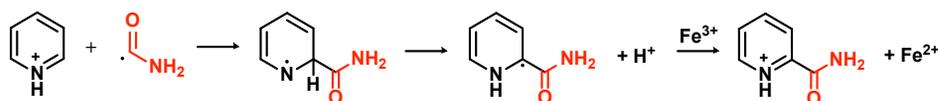


**Esquema 13.** Exemplo de adição do radical carbamoila em compostos aromáticos nitrogenados.

O  $\text{Fe}^{2+}$  presente em solução é oxidado a  $\text{Fe}^{3+}$  pelo peróxido de hidrogênio, formando radical hidroxila que remove o hidrogênio da formamida e leva à formação do radical carbamoila. Em 1985, o mesmo autor propôs uma melhoria nos procedimentos dessas reações, equilibrando a temperatura e as quantidades de  $\text{Fe(II)}$ , que agora poderia ser adicionado em proporções catalíticas (0,1-3 mol%).<sup>29</sup> A rearomatização regeneraria o  $\text{Fe(II)}$  no próprio meio reacional, o que explicaria as pequenas quantidades de sulfato ferroso no início da reação (Esquema 14).



b)



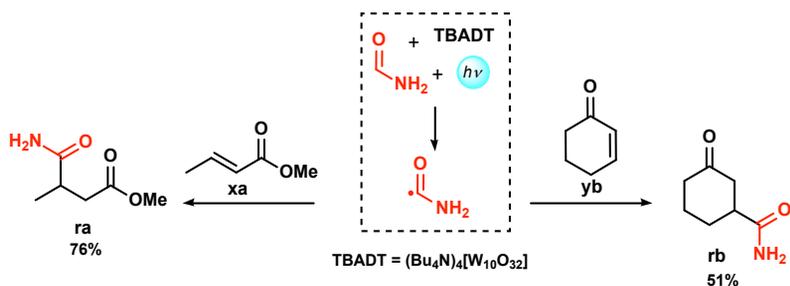
**Esquema 14.** a) Geração do radical carbamoila por oxidação do  $\text{Fe(II)}$ ; b) Reação do radical carbamoila e o papel do ferro na rearomatização.

Em 2008, Albini et al. desenvolveram uma metodologia para a funcionalização de ligações C–H de amidas empregando olefinas deficientes em elétrons como aceptores de radicais carbamoila por meio de um processo fotocatalítico, utilizando tetrabutylamônio decatungstato (TBADT) como fotocatalisador e LFC (lâmpada fluorescente compacta) como fonte de radiação.<sup>30</sup> O mecanismo proposto pelos autores consiste na formação do radical carbamoila por via de abstração do hidrogênio pela espécie ativada do fotocatalisador (TBADT\*). Após 24 horas de irradiação, a adição-1,4 fotocatalisada do radical carbamoila aos alcenos **xa** e **yb** resultou nos produtos de amidação **ra** e **rb** em 76 e 51% de rendimento, respectivamente (Esquema 15).

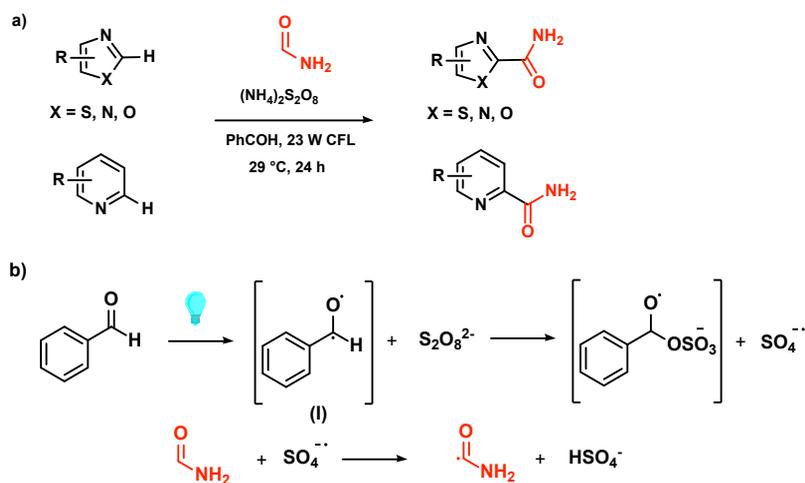
É válido notar que nas condições apresentadas não foi observada a formação de quaisquer outros produtos de reações radiculares laterais, como já fora relatado em metodologias anteriores com outros fotocatalisadores.<sup>14-20</sup> Apesar de ser uma reação limpa e possuir tempo relativamente menor que de outras condições apresentadas, o custo elevado do fotocatalisador TBADT torna o método inviável para ser reproduzido em escala maior e, conseqüentemente, ser adaptado para o meio industrial.

Alguns anos depois, em 2016, um trabalho usando reações fotorredox teve como objetivo a heteroarilação de compostos cíclicos nitrogenados (em posição  $\alpha$  ao nitrogênio) com formamida.<sup>31</sup> Sem a utilização de metais, apenas usando um oxidante ( $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ ) e fotossensibilizador (PhCHO), a reação de acoplamento desidrogenativo cruzado foi realizada (duas ligações C-H foram quebradas para a formação de uma ligação C-C) (Esquema 16a). A explicação para o mecanismo dessa reação também é

apresentada (Esquema 16b). O benzaldeído é excitado por luz e promove a decomposição do oxidante  $S_2O_8^{2-}$ . Então, o radical carbamoíla é gerado a partir da reação de formamida com o radical sulfato.



**Esquema 15.** Amidação empregando formamida fotocatalisada por TBADT.



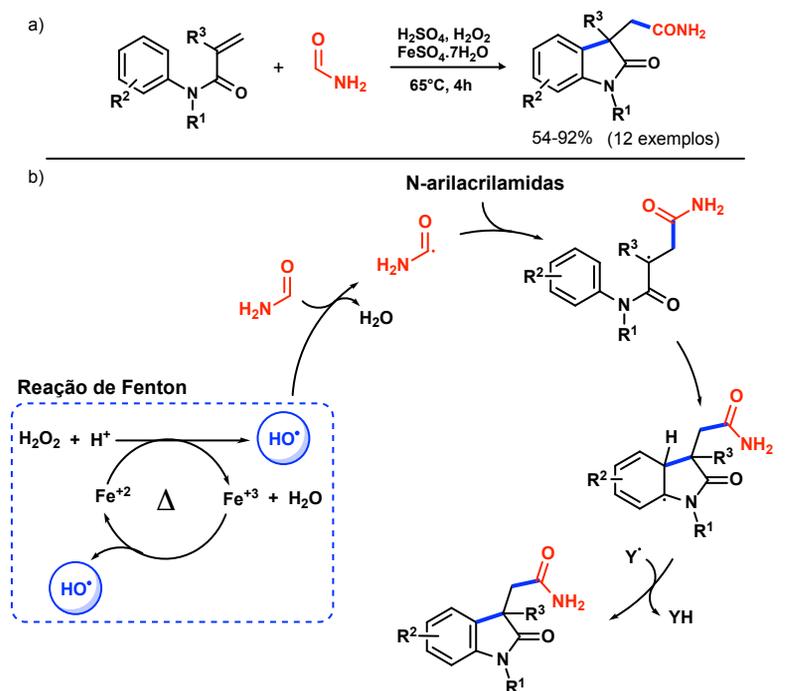
**Esquema 16.** a) Adição de radical carbamoíla em compostos cíclicos nitrogenados; b) Mecanismo proposto para a geração de radical carbamoíla pelo processo fotoredox sem a presença de metais.

Em 2017, Correia et al. exploraram a formamida para a construção e funcionalização de moléculas mais complexas. A química da formamida, aliada a informações de que acrilamidas seriam bons aceptores de radicais, permitiu a obtenção de oxindóis<sup>32</sup> (Esquema 17). Diversos análogos foram produzidos com rendimentos entre 54 e 92%. O ataque do radical carbamoíla desencadeia uma reação em cascata, com o radical intermediário atacando o anel aromático, regenerando o Fe(II) com a rearomatização e fechando um novo ciclo fundido ao anel aromático.

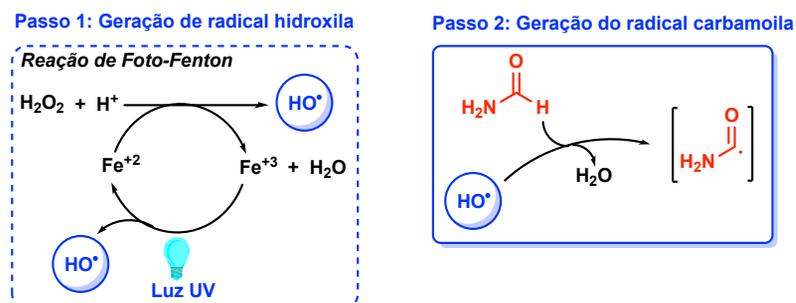
Em 2020, Sanabria et al. desenvolveram uma nova aplicação da reação de foto-Fenton na presença da formamida para síntese de compostos orgânicos.<sup>33</sup> Essa reação que era apenas conhecida para degradação de compostos orgânicos,<sup>34</sup> atualmente pode ser utilizada para síntese orgânica. Os autores aproveitaram a forma rápida de geração do radical hidroxila, para, na presença de formamida, gerar o radical carbamoíla (Figura 3). Ainda, os autores aproveitaram as vantagens de reatores de fotoquímica em fluxo contínuo para melhorar a eficiência e produtividade da reação de geração do radical carbamoíla e facilitar sua aplicação. Com uma temperatura de apenas 25° C e tempo de residência de 10 minutos, os oxindóis foram obtidos com rendimentos de até 99%. A luz ultravioleta presente seria então capaz de catalisar a regeneração de Fe(II).

Em 2020, Sanabria et al. desenvolveram uma nova aplicação da reação de foto-Fenton na presença da formamida para síntese de compostos orgânicos.<sup>33</sup> Essa reação que era apenas conhecida para degradação de compostos orgânicos,<sup>34</sup> atualmente pode ser utilizada para síntese orgânica. Os autores aproveitaram a forma rápida de geração do radical hidroxila, para, na presença de formamida, gerar o radical carbamoíla (Figura 3). Ainda, os autores aproveitaram as vantagens de reatores de fotoquímica em fluxo contínuo para melhorar a eficiência e produtividade da reação de geração do radical

carbamoila e facilitar sua aplicação. Com uma temperatura de apenas 25° C e tempo de residência de 10 minutos, os oxindóis foram obtidos com rendimentos de até 99%. A luz ultravioleta presente seria então capaz de catalisar a regeneração de Fe(II).

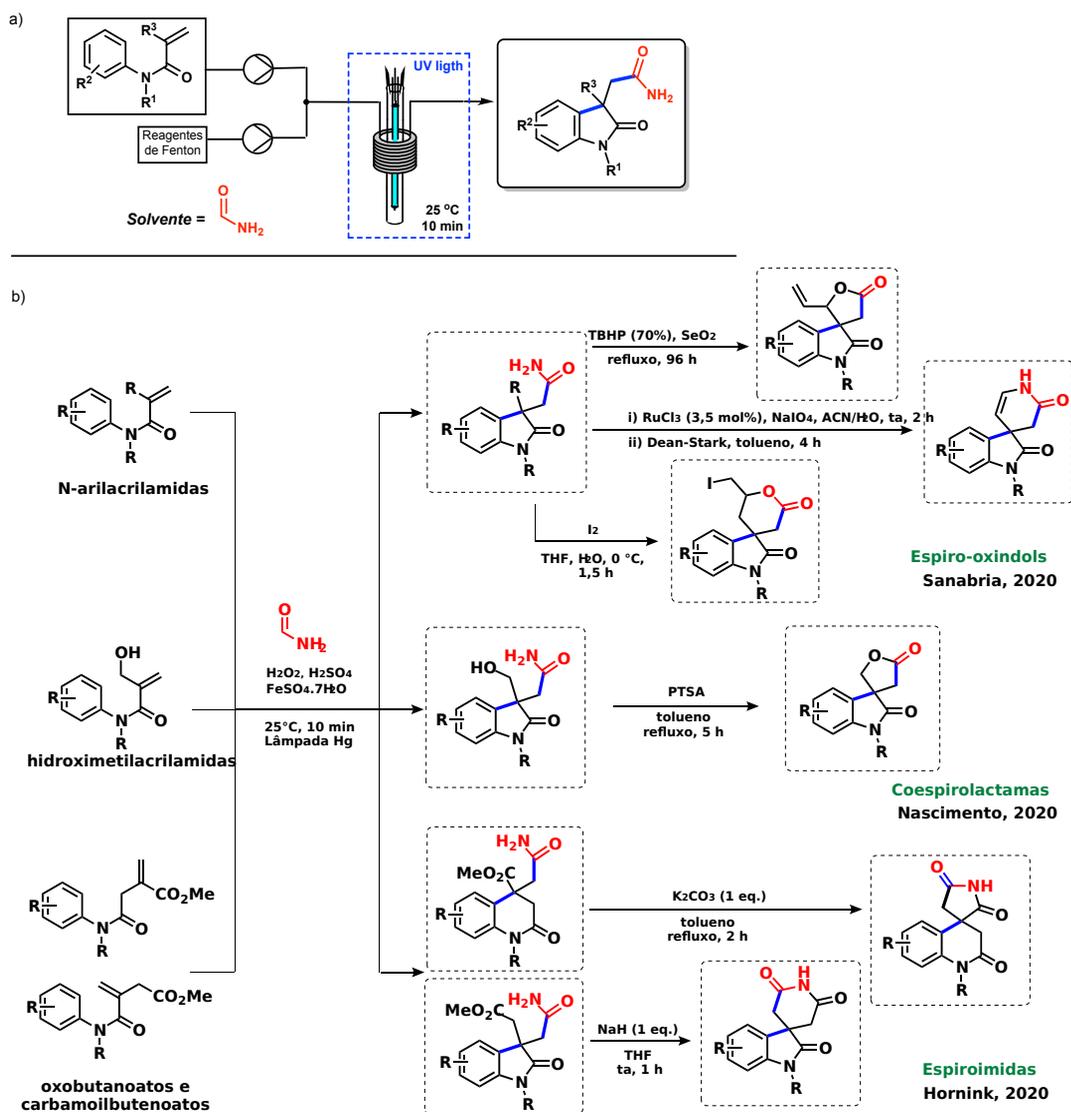


**Esquema 17.** a) Síntese de oxindóis utilizando formamida e *N*-acrilamidas; b) Mecanismo proposto para a geração de radical carbamoila e sua reatividade diante das *N*-acrilamidas.



**Figura 3.** Geração rápida do radical carbamoila por via de reação de foto-Fenton em formamida.

Finalmente, a exploração da reatividade do radical carbamoila com diversas *N*-arilacrilamidas possibilitou a obtenção de diferentes classes de compostos altamente funcionalizados.<sup>33,35,36</sup> Com a adição de apenas uma ou duas etapas reacionais posteriores à reação com o radical carbamoila, foi possível a obtenção de um grande número de espiro-oxindóis<sup>33</sup>, coespirolactamas<sup>35</sup> e espiroimidaz<sup>36</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** a) Set-up para a geração de radical carbamoíla usando um reator fotoquímico em fluxo contínuo; b) Aplicação da formamida para síntese de espiro-oxindóis, coespirolactamas e espiroimidaz.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às agências de fomento (FAPESP, CNPq e CAPES), pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

1. Bipp, H.; Kieczka, H.; *Formamides. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7<sup>th</sup> ed., Wiley-VCH, **2011**. doi: 10.1002/14356007.a12\_001.pub2
2. Hohn, A.; *Formamide. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 4<sup>th</sup> ed., John Wiley and Sons: New York, NY, 1999.
3. Hoffmann, A. W. *J. Chem. Soc.* **1863**, 16, 72.
4. Shaub, T.; Paciello, R.; Pazicky, M.; Fachinetti, G.; Preti, D. US pat. 2013/0102807A1, **2013**.
5. Tlili, A.; Blondiaux, E.; Frogneux, X.; Cantat, T. *Green Chem.* **2015**, 17, 157.
6. Modak, A.; Bhanja, P.; Dutta, S.; Chowdhury, B.; Bhaumik, A. *Green Chem.* **2020**, 22, 4002.
7. Chen, Z.; Du, S.; Zhang, J.; Wu, X.-F. *Green Chem.* **2020**, 22, 8169
8. Anwar, M. N.; Fayyaz, A.; Sohail, N. F.; Khokhar, M. F.; Baqar, M.; Khan, W. D.; Rasool, K.; Rehand, M.; Nizami, A. S. *J. Environ. Manage.* **2018**, 226, 131.
9. a) Scanlan, E. M.; Walton, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2086. b) Petersen, W. F.; Taylor, R. J. K.; Donald, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5831. c) Jatoi, A. H.; Pawar, G. G.; Robert, F.; Landais, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 466.
10. Bamford, C. H.; White, E. F. T. *J. Chem. Soc.* **1959**, 1860.
11. Schwetlick, K. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 208.
12. Friedman, L.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 7, 238.
13. Rieche, A.; E. Schmitz; Grundemann, E. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 621.
14. Elad, D. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 225.
15. a) Elad, D. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 4, 77. b) Elad, D.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1855. c) Elad, D.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3361. d) Elad, D. *Israel J. Chem.* **1964**, 2, 233.
16. Ollivier, J.; Leibovici, C. *Tetrahedron* **1971**, 27, 5515.
17. Elad, D.; Rokach, J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 800.
18. a) Elad, D.; Friedmann, G. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 893. b) Friedmann, G.; Komem, A. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 3357.
19. Rokach, J.; Elad, D. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4210.
20. Itoh, M.; Tokuda, M.; Kihara, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron* **1968**, 24, 6591.
21. a) Chmielewski, M.; BeMiller, J. N.; Cerretti, D. P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1981. b) Lichtenthaler, F. W.; Nakamura, K.; Klotz, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5838.
22. Wender, P. A.; Singh, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2517.
23. Rokach, J.; Krauch, C. H.; Elad, D. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 3253.
24. Gush, D. P.; Marans, N. S.; Wessells, F.; Addy, W. D.; Olfky, S. J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3829.
25. Itoh, M.; Tokuda, M.; Yokoyama, Y.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, 42, 3340.
26. Krauch, C. H.; Rokach, J.; Elad, D. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 5099.
27. Minisci, F.; Gardini, G. P.; Galli, R.; Bertini, F. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1, 15.
28. Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuhn, I.; Claesson, A. *Acta Chem. Scand.* **1995**, 49, 230.
29. Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 19, 4157.
30. Angioni, S.; Ravelli, D.; Emma, D.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albin, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2209.
31. Zhang, Y.; Teuscher, K. B.; Ji, H. *Chem. Science.* **2016**, 7(3), 2111.
32. Correia, V. G.; Abreu, J. C.; Barata, C. A. E.; Andrade, L. H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1060.
33. Sanabria, M. N.; Hornink, M. M.; Correia, V. G.; Andrade, L. H. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24(10), 2288.
34. a) Lipczynska-Kochany, E. *Environ. Pollut.* **1993**, 80, 147. b) Ruppert, G.; Bauer, R.; Heisler, G. *J. Photochem. Photobiol., A* **1993**, 73, 75. (c) Pouran, S. R.; Abdul Aziz, A. R.; Wan Daud, W. M. A. *J. Ind. Eng. Chem.* **2015**, 21, 53. (d) Zhang, Y.; Zhang, N.; Wang, T.; Huang, H.; Chen, Y.; Li, Z.; Zou, Z. *Appl. Catal., B* **2019**, 245, 410.
35. Nascimento, V. R.; Suenaga, M. L. S.; Andrade, L. H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5458.
36. Hornink, M. M.; Lopes, A. U.; Andrade, L. H. *Synthesis.* **2021**, 53(02), 296.



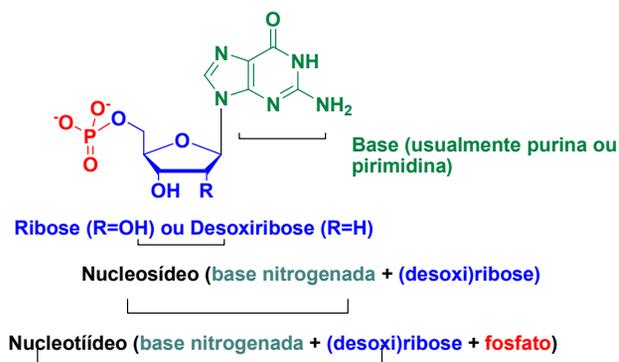
## AVANÇOS RECENTES NA QUÍMICA DE NUCLEOSÍDEOS

Leandro S. de M. Miranda<sup>a</sup>

Palavras-chave: C-nucleosídeos; triazolas

## INTRODUÇÃO

Nucleosídeos são uma classe de substâncias presentes em todos os organismos vivos e, quando fosforilados, são conhecidos como os correspondentes nucleotídeos. Esses nucleotídeos estão diretamente envolvidos em muitos papéis fundamentais que sustentam a vida, como o armazenamento, a transcrição e a tradução da informação genética. Do ponto de vista estrutural, essa classe de substâncias é composta por um carboidrato, uma pentose, como a D-Ribose e a D-Desoxirribose, ligada, no carbono anomérico (C1'), através de uma ligação carbono-nitrogênio com estereoquímica relativa  $\beta$ , a uma base nitrogenada, geralmente uma base purínica ou pirimidínica (Figura 1). No entanto, outros heterociclos podem ser encontrados.



**Figura 1:** Estrutura básica dos Nucleosídeos e Nucleotídeos.

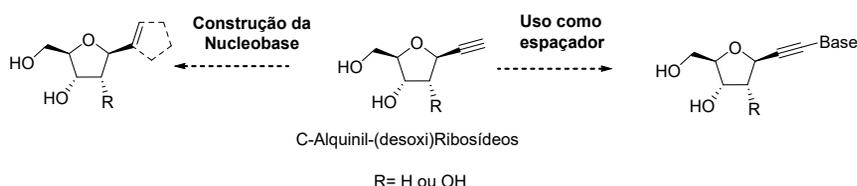
Uma vez que esses nucleotídeos estão envolvidos em diversos processos celulares fundamentais, não é surpresa que essa classe de substâncias tenha surgido como protótipo para a busca de compostos bioativos. De fato, hoje em dia, muitos nucleosídeos livres e seus análogos fosfonato ou fosforamidados, são utilizados na clínica para o tratamento de diversos tipos de câncer e infecções virais. Os análogos sintéticos dos nucleosídeos exercem sua atividade biológica pretendida por meio de diferentes mecanismos de ação. Os nucleosídeos são transportados por transportadores específicos para as células: os transportadores de nucleosídeos equilibrantes e concentradores.<sup>1-3</sup> Uma vez nas células, eles são fosforilados.<sup>4-7</sup> Seus derivados fosforilados podem ser incorporados ao DNA ou RNA inibindo seu alongamento, interrompendo, então, a divisão celular ou replicação viral.<sup>8,9</sup> Eles também podem atuar inibindo diretamente enzimas, como RNA ou DNA polimerase, ou por ser decompostos, liberando a base nitrogenada que pode atuar como antimetabólito para enzimas, como purina, pirimidina ou timidilato sintase.<sup>10-13</sup>

Muitos análogos de nucleosídeos estruturalmente diversos foram relatados na literatura ao longo dos anos, apresentando modificação das bases nitrogenadas e/ou das unidades de ribose. Com relação a essa última podemos classificar grosseiramente tais estratégias em 8 classes diferentes: nucleosídeos acíclicos, pró-nucleotídeos, C-nucleosídeos, nucleosídeos trancados, L-nucleosídeos, carbanucleosídeos, cicloexenil nucleosídeos e 2,3-didesoxinucleosídeos. É obviamente possível que um

<sup>a</sup> Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro

composto particular apresente características típicas de mais de uma classe. Não é intenção deste capítulo discutir o desenvolvimento de todas essas classes. Neste capítulo propomos discutir os mais recentes desenvolvimentos na química C-nucleosídeos realizados recentemente pelo grupo. No caso, os C-nucleosídeos diferem dos N-nucleosídeos, representados na Figura 1, pela troca da ligação C-N que liga a base e a fração (desoxi)ribofuranosídica por uma ligação C-C.

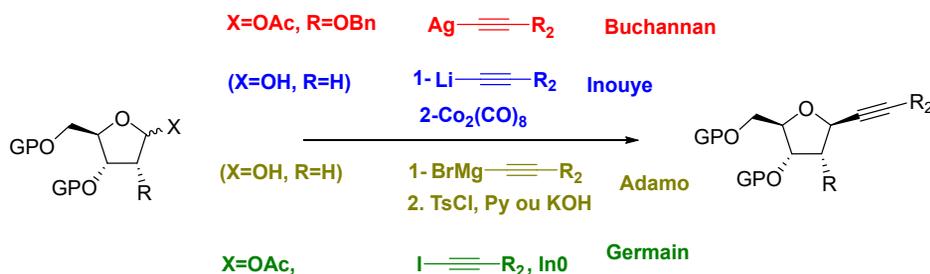
Em função do potencial de C-nucleosídeos, nos últimos anos o laboratório de Biotálise e Síntese Orgânica do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro vem desenvolvendo metodologias para a síntese de diferentes arcabouços C-nucleosídicos com base no esqueleto C-Alquinil- $\beta$ -ribosídico. Esses intermediários apresentam grande potencial na síntese estruturalmente divergente de C-nucleosídeos, uma vez que a tripla ligação pode ser utilizada em reações de cicloadição<sup>14</sup> (produzindo diferentes heterobases), e de Sonogashira (sendo utilizado como espaçadora), entre outras (Esquema 1). Neste capítulo serão expostos os trabalhos realizados para a síntese dos diferentes regioisômeros de C-1,2,3-triazolil- $\beta$ -ribosídeos, e os desdobramentos que conduziram ao desenvolvimento de sistema catalítico com cobre para a arilação regioseletiva de 1,2,3-triazolas.



**Esquema 1:** Aplicações encontradas na literatura para os C-alquinil-(desoxi)ribosídeos.

## C-ALQUINIL-(DESOXI)RIBOSÍDEOS

A síntese desses intermediários C-alquinil-ribosídeos foi descrita pela primeira vez por Buchanan et al. em meados dos anos setenta com a reação de ribosil acetatos com acetiletos de prata, que são altamente explosivos, impondo restrições a essa metodologia.<sup>15</sup> Entretanto, através dessa estratégia, a síntese do respectivo  $\beta$ -alquinil-ribosídeo foi realizada em apenas 21% de rendimento. Apesar de seu baixo rendimento, tal abordagem levou à síntese de diferentes C-nucleosídeos, como na síntese de C-1,2,3-triazolil, pirimidil, pirazolil ribosídeos<sup>16</sup>. Um resumo das estratégias descritas para a construção desse arcabouço C-Alquinil (deosoxi)ribosídeos encontra-se descrito no Esquema 2.



**Esquema 2:** Diferentes metodologias para a obtenção de C-Alquinil-(desoxi)ribosídeos.

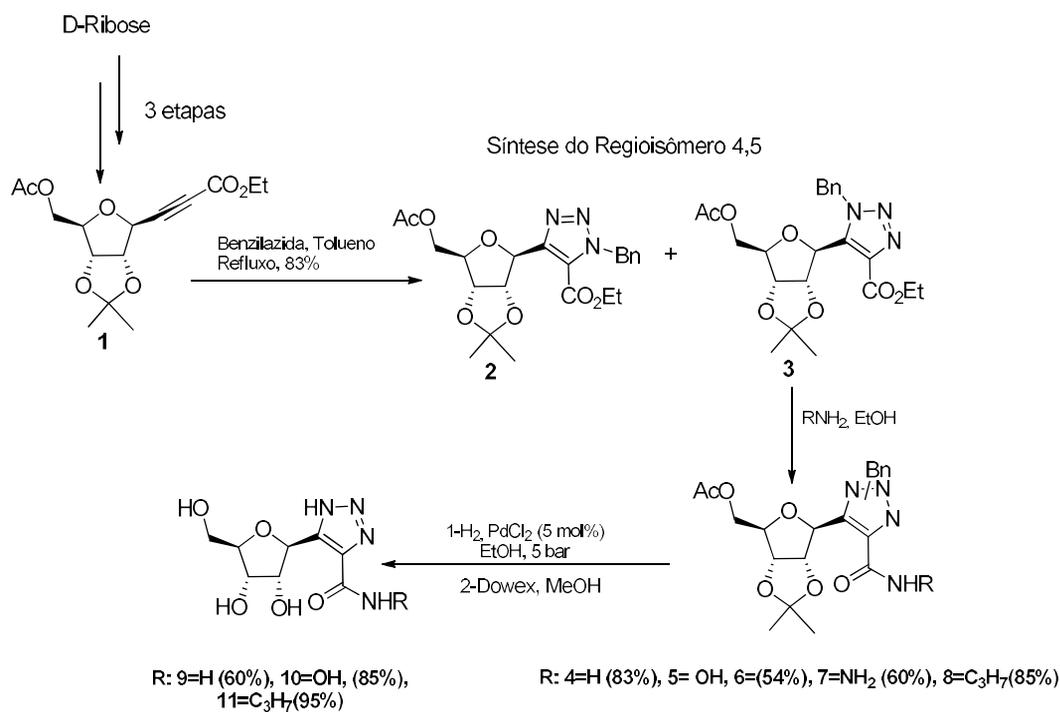
No caso dos 2-desoxi-alquinil- $\beta$ -ribosídeos, sua síntese foi relatada pela primeira vez por Inouye et al. a partir da adição de alquinil lítio à desoxirribose, seguida da reação de Nicholas.<sup>17</sup> Já Adamo desenvolveu método através da adição de brometo de alquinil Grignard seguida da ciclização.<sup>18,19</sup> Enquanto a metodologia de Inouye fornece o anômero  $\beta$  em bons rendimentos e seletividades, a metodologia desenvolvida por Adamo oferece preferencialmente o anômero  $\alpha$ . Essas metodologias foram aplicadas com sucesso fornecendo etinil-desoxirribonucleosídeos que, através da reação de Sonogashira, proporcionou a síntese de derivados com o grupo etinil como espaçador e a inserção dos C-nucleosídeos resultantes em oligonucleotídeos e portanto a avaliação do seu impacto nas propriedades destas macromoléculas, como mostram os trabalhos de Inouye<sup>20-22</sup> e Diederichsen.<sup>23</sup>

O desenvolvimento da síntese de alquil- $\beta$ -Ribosídeos utilizando iodo acetilenos, mediado por índio,<sup>24</sup> possibilitou a obtenção destes compostos em altos rendimentos a altíssimas seletividades a favor do anomero  $\beta$ . A seletividade anomérica nesse caso é dependente da escolha dos grupos de proteção presentes no carboidrato. No caso dos ribofuranosídeos, a maior seletividade  $\beta$  (97:3) é relatada quando da proteção das hidroxilas nas posições 2 e 3 da ribose está sob a forma de um acetal di-isopropilidênico. Essa metodologia apresenta vantagens sobre aquelas relatadas anteriormente para a síntese dos alquil desoxirribosídeos, uma vez que nesse caso o organometálico obtido *in situ* fornece diretamente o C-ribosídeo, sem a necessidade de etapa de ciclização.<sup>25</sup>

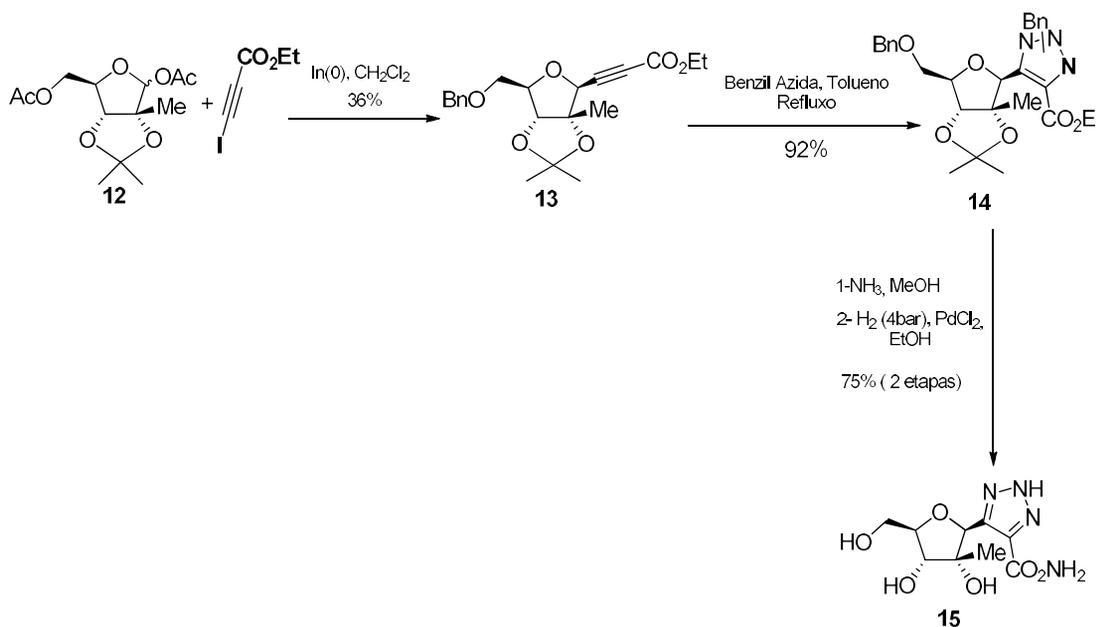
“A tripla ligação carbono-carbono presente nesses ribosídeos possibilita o seu uso como substrato para a síntese de 1,2,3-triazolas. Nos casos estudados pelo nosso grupo, presentes no Esquema 3,<sup>25</sup> o primeiro envolveu a utilização de propiolatos ribosídicos que, ao serem submetidos à reação de cicloadição com benzilazida, forneceu uma mistura regioisoméricas de triazolas **2** e **3**. A aminólise da função éster presente em **2** e **3** deu origem às amidas **4** a **8** ainda como uma mistura de regioisômeros. A remoção da benzila e do acetal fornece os C-1,2,3-triazol- $\beta$ -ribosídeos **9-11**. Tal sequência de reações também foi realizada com sucesso para a obtenção dos derivados da 2'-Me-Ribose. Um resumo desses resultados encontra-se no Esquema 3. Os nucleosídeos **9-11** apresentaram importante atividade contra o vírus da hepatite C quando comparados à ribavirina. Já o derivado **15** foi avaliado contra células tumorais e mostrou importante atividade ( $IC_{50} = 1\text{mM}$ ) contra células A431 de carcinoma epidermóide e células B16F10 de melanoma.

Em geral, na química de 1,2,3-triazolas, os regioisômeros substituídos nas posições 1,4 e 1,5 são acessíveis a partir de reações muito eficientes de cicloadição (CuAAC, RuAAC ou termicamente). Metodologias para a síntese do regioisômero em que temos o átomo  $N^2$  da triazola substituído são menos eficientes. Dessa forma, para o desenvolvimento de uma quimioteca com base no esqueleto C-1,2,3-triazol- $\beta$ -ribosídicos faz-se necessária a síntese deste regioisômero. No momento da realização do projeto, havia na literatura apenas um exemplo para a arilação seletiva para  $N^2$  em 1,2,3-triazolas que conduziria aos esqueletos desejados. Essa metodologia foi desenvolvida por Buchwald<sup>26</sup> com o uso de complexos de paládio como catalisador e a fosfina  $Me^tBuXPhos$  como ligante e apresenta altas seletividades, mas foi originalmente estudada apenas com substratos modelo, sendo o seu curso, à época, incerto em moléculas polifuncionalizadas como os nucleosídeos propostos.

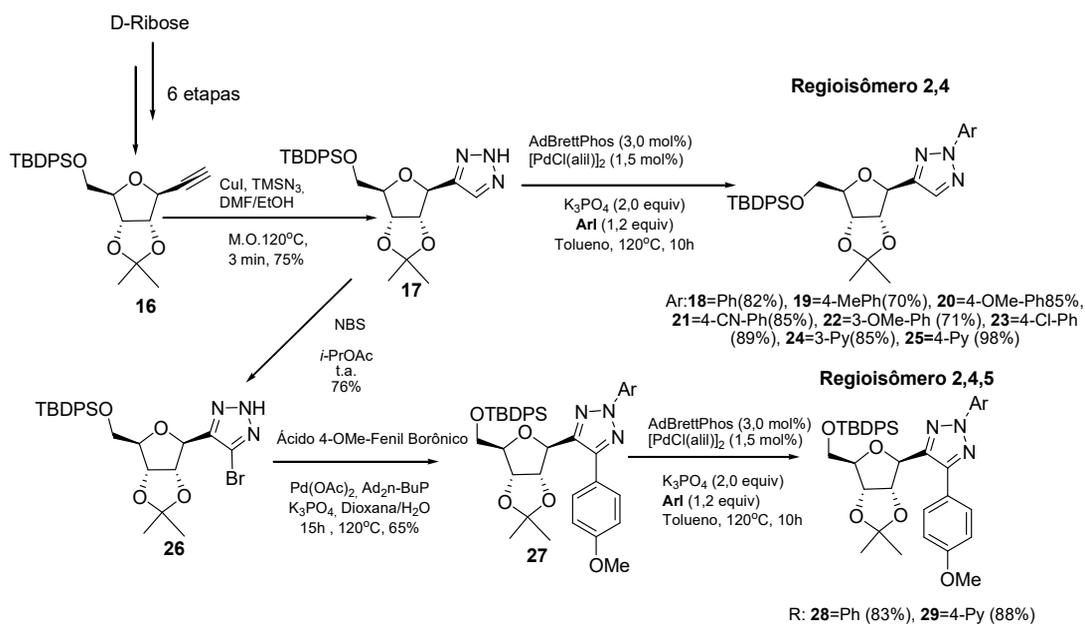
Para o desenvolvimento dos nucleosídeos com padrão de substituição 2,4 no esqueleto da triazola, o substrato **16** foi sintetizado (Esquema 4). Esse substrato foi utilizado como modelo para o desenvolvimento da reação de funcionalização de  $N^2$  da triazola através da reação de arilação de Buchwald-Hartwig. As condições originalmente propostas conduziram a um bom rendimento, mas com baixa seletividade para  $N^2$  diante de  $N^1$  no caso dos nucleosídeos. Mudanças no sistema catalítico conduziram a uma sensível melhora nos rendimentos e seletividade das reações.<sup>27</sup> A reação de arilação seletiva de  $N^2$  em **16** foi possível mudando-se o sistema catalítico, especialmente a fosfina ligante, sendo o melhor resultado obtido com o uso de AddBretPhos. Sob as condições desenvolvidas para a arilação dos C-nucleosídeos, haletos de (hetero)arila eletrodeficientes, assim como aqueles ricos em elétrons, puderam ser eficientemente utilizados. Tal metodologia também possibilitou a arilação eficiente de C-1,2,3-triazol ribosídeos substituídos nas posições 4 e 5. Assim, como mostram os Esquema 1 e 2, o desenvolvimento da síntese de C-alquil- $\beta$ -ribosídeos e da arilação regioseletiva de Esquemas  $N^2$  dos C-ribosídeos-1,2,3-triazólicos possibilita a obtenção dos diferentes regioisômeros 1,4; 1,5; 2,4; 2,4,5 da aglicona heterocíclica.



## Síntese do Derivado 2'-Me



**Esquema 3:** Nucleosídeos com atividade antiviral e antitumoral sintetizados em nosso grupo de pesquisas.



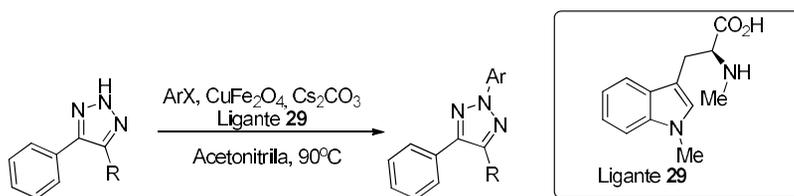
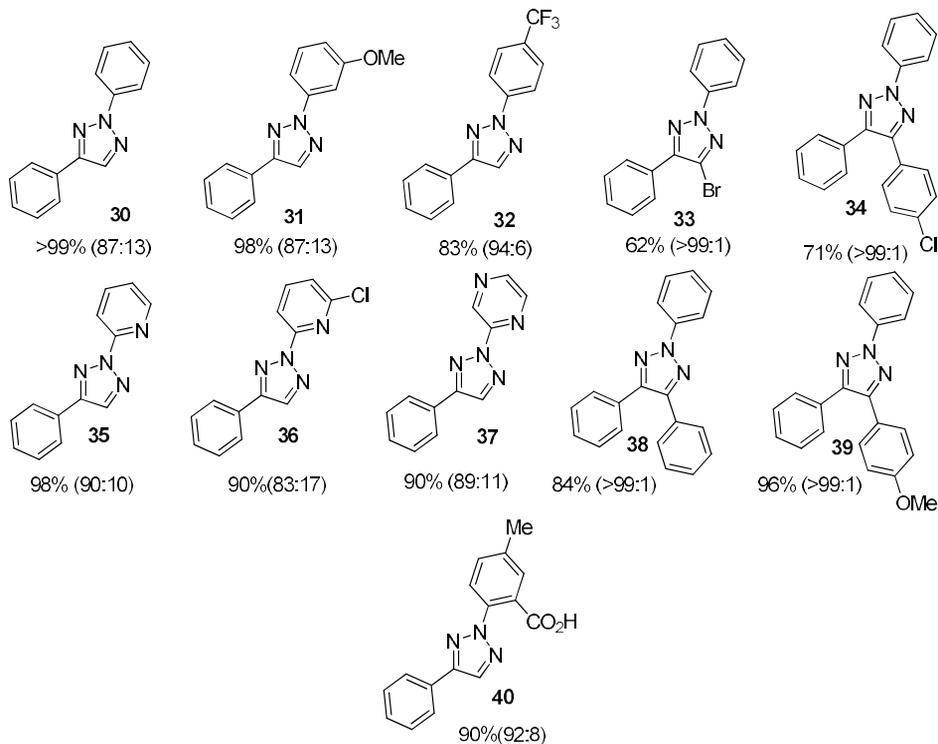
**Esquema 4:** Síntese de novos nucleosídeos.

Durante o desenvolvimento dessas arilações regioseletivas, ficou evidente que tal transformação carece de uma metodologia eficiente e de baixo custo que conduza a altos rendimentos e regioseletividades. O uso de paládio e de fosfinas, do tipo das utilizadas na transformação otimizada, não atende aos preceitos de química verde e é também de alto custo. Dessa forma, um desdobramento da reação desenvolvida no Esquema 2 para os nucleosídeos triazólicos substituídos nas posições 2,4 foi o desenvolvimento da arilação seletiva de 1,2,3-triazolas catalisada por cobre. A utilização de cobre na arilação  $N^2$  seletiva de 1,2,3-triazolas monossustituídas apresentava apenas um exemplo na literatura, e com baixa seletividade, fazendo uso de prolina como ligante para o cobre.<sup>28</sup>

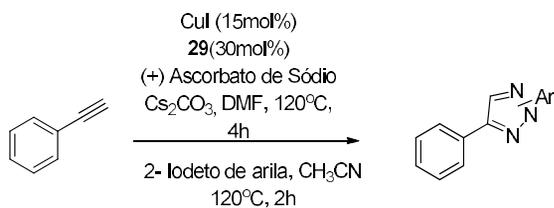
Para tal, como mostra o Esquema 5, a 4-fenil-1,2,3-triazola foi utilizada como substrato modelo e foram testadas diferentes classes de ligantes, onde o derivado de triptofano **29** foi o que apresentou maior rendimento e seletividade a favor do regioisômero 2,4. O escopo para essa reação com esse ligante encontra-se também no Esquema 5.<sup>29</sup> Nesse estudo de escopo do ligante na reação de arilação altas regioseletividades puderam ser observadas em todos os casos. É importante destacar que a transformação falha completamente para haletos de arila substituídos na posição *orto*.

Com o desenvolvimento da reação de arilação catalisada por cobre sobre 1,2,3-triazolas, e como a reação de cicloadição para a formação de triazolas é catalisada pelo mesmo metal, avançamos a uma segunda fase na qual desenvolvemos as reações em um protocolo em um único pote (*one pot*) para essas transformações. Muitos são os desafios para tal desenvolvimento, mas especial atenção deve ser dada à possibilidade de formação, catalisada por cobre, no meio reacional da arilizada a partir do iodeto de arila e a subsequente cicloadição, o que conduziria ao regioisômero 1,4 indesejado. De fato, a adição do iodeto de arila no início da reação conduz à formação majoritária do regioisômero 1,4. Dessa forma, a reação foi desenvolvida a partir da adição do haleto de arila após o completo consumo da azida. Nos exemplos estudados excelentes rendimento são obtidos, mas com uma seletividade menor do que a observada quando a arilação é conduzida separadamente.

Como foi mostrado anteriormente, a síntese de C-aquinil-ribosídeos apresenta enorme potencial como intermediário na síntese de C-nucleosídeos estruturalmente diversos e é atualmente uma importante linha de pesquisa no laboratório. Adicionalmente, o desenvolvimento de metodologia para a obtenção de arcabouços 1,2,3-triazólicos substituídos em  $N^2$  possibilita o estudo de moléculas com propriedades fotofísicas bastante interessantes, como mostra a literatura. Assim, o conhecimento desenvolvido pelo laboratório, nessas duas linhas nos últimos anos, possibilita avançar no desenvolvimento de C-nucleosídeos que carreguem sondas fluorescentes com base nesses esqueletos e sua incorporação em oligonucleotídeos.

Rendimento (N<sup>2</sup>:N<sup>1</sup>)

## Reação em um único pote



Ar= 30 Ph (89%)	N <sup>2</sup> :N <sup>1</sup> : 77:33
41 4-MePh (65%)	N <sup>2</sup> :N <sup>1</sup> : 77:33
42- 4-OMe-Ph (83%)	N <sup>2</sup> :N <sup>1</sup> : 75:35
31- 3-OMePh (86%)	N <sup>2</sup> :N <sup>1</sup> : 80:20

**Esquema 5:** Sobre a síntese de triazóis.

## AGRADECIMENTOS

O autor gostaria de agradecer às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ.

## REFERÊNCIAS

1. Boswell-Casteel, R. C.; Hays, F. A. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2017**, 36, 7.
2. Johnson, Z. L.; Cheong, C. G.; Lee, S. Y. *Nature* **2012**, 483, 489.
3. Gray, J. H.; Owen, R. P.; Giacomini, K. M. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* **2004**, 447, 728.
4. Van Rompay, A. R.; Johansson, M.; Karlsson, A. *Pharmacol. Ther.* **2000**, 87, 189.
5. Keller, P. M.; Fyfe, J. A.; Beauchamp, L.; Lubbers, C. M.; Furman, P. A.; Schaeffer, H. J.; Elion, G. B. *Biochem. Pharmacol.* **1981**, 30, 3071.
6. Stein, D. S.; Moore, K. H. P. *Pharmacotherapy* **2001**, 21, 11.
7. Van Rompay, A. R.; Norda, A.; Lindén, K.; Johansson, M.; Karlsson, A. *Mol. Pharmacol.* **2001**, 59, 1181.
8. Larder, B. A.; Kemp, S. D.; Harrigan, P. R. *Science* **1995**, 269, 696.
9. Hanes, J. W.; Johnson, K. A. *Nucleic Acids Res.* **2007**, 35, 6973.
10. Casarini, L.; Crépieux, P. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **2019**, 10, 305. ;
11. Walko, C. M.; Lindley, C. *Clin. Ther.* **2005**, 27, 23.
12. McGavin, J. K.; Goa, K. L. *Drugs* **2001**, 61, 2309.
13. Rankin, J. T.; Eppes, S. B.; Antczak, J. B.; Joklik, W. K. *Virology* **1989**, 168, 147.
14. Schore, N. E. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081.
15. Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Power, M. J.; Williams, G. C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 13, 501.
16. Buchanan, J. G.; Dunn, A. D.; Edgar, A. R.; Hutchinson, R. J.; Power, M. J.; Williams, G. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 15, 1786.
17. Takase, M.; Morikawa, T.; Abe, H.; Inouye, M. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 625.
18. Adamo, M. F. A.; Pergoli, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4443.
19. Adamo, M. F. A.; Pergoli, R.; Moccia, M. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9242.
20. Chiba, J.; Inouye, M. *Curr. Protoc. Nucleic Acid Chem.* **2015**, 4.62.1
21. Doi, Y.; Chiba, J.; Morikawa, T.; Inouye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8762.
22. Chiba, J.; Takeshima, S.; Mishima, K.; Maeda, H.; Nanai, Y.; Mizuno, K.; Inouye, M. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, 13, 8124.
23. Heinrich, D.; Wagner, T.; Diederichsen, U. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5311
24. Lubin-Germain, N.; Baltaze, J. P.; Coste, A.; Hallo-net, A.; Laurano, H.; Legrave, G.; Uziel, J.; Aug, J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 725
25. Solarte, C.; Dos Santos, M.; Gonzalez, S.; Miranda, L. S. M.; Guillot, R.; Ferry, A.; Gallier, F.; Uziel, J.; Lubin-Germain, N. *Synth.* **2017**, 49, 1993;
26. Ueda, S.; Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9106.
27. Lopes, A. B.; Wagner, P.; De Souza, R. O. M. A.; Germain, N. L.; Uziel, J.; Bourguignon, J. J.; Schmitt, M.; Miranda, L. S. M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4540.
28. Liu, Y.; Yan, W.; Chen, Y.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5389.
29. Lopes, A. B.; Wagner, P.; Kümmerle, A. E.; Bihel, F.; Bourguignon, J. J.; Schmitt, M.; Miranda, L. S. M. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 6544.



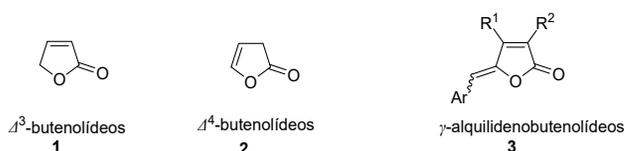
## RECENTES AVANÇOS NAS ESTRATÉGIAS DE SÍNTESE E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DE $\gamma$ -ALQUILIDENOBUTENOLÍDEOS

Luiz C. A. Barbosa<sup>a,b</sup> e Róbson R. Teixeira<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** furanona; rubrolídeo; nostoclídeo

### INTRODUÇÃO

Os butenolídeos correspondem a  $\gamma$ -lactonas insaturadas com estruturas dos tipos **1** e **2** (Figura 1).<sup>1-3</sup> Uma variedade de butenolídeos naturais e sintéticos é conhecida, sendo os  $\Delta^3$ -butenolídeos os mais comuns entre produtos de origem natural. Destaca-se ainda a importância dos butenolídeos como blocos construtores em síntese orgânica.<sup>4-6</sup>



**Figura 1.** Estruturas de butenolídeos dos tipos **1** e **2** e  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos **3**.  $R^1$  e  $R^2$  são diferentes grupos orgânicos.

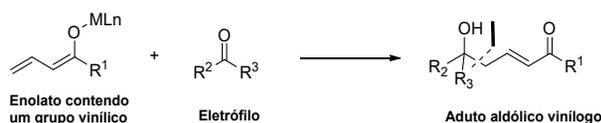
Certos  $\Delta^3$ -butenolídeos possuem um grupo alquilideno na posição  $\gamma$ , sendo esses conhecidos genericamente como  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos **3** (Figura 1).<sup>7-10</sup> Diferentes  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos, de maior ou menor complexidade, têm sido isolados de fontes naturais (plantas, microrganismos, organismos marinhos) e apresentam importantes bioatividades.<sup>11-16</sup> Em função da diversidade estrutural e das propriedades biológicas, essa classe de compostos tem atraído a atenção de pesquisadores da área de síntese orgânica, resultando no desenvolvimento de várias estratégias sintéticas para sua preparação. Dentro desse contexto, temos investigado a preparação de diferentes  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos, a saber: rubrolídeos e análogos, análogos aos cadiolídeos, basalina, *enhygrolide A* e análogos aos nostocolídeos. Na síntese desses compostos, metodologias como reações aldólicas vinílogas, reações de acoplamento catalisadas por paládio, reações de cicloadição/cicloversão de Diels-Alder, ciclização catiônica, halogenação e desalogenação seletivas, entre outras, têm sido empregadas. Estudos das atividades biológicas desses compostos têm revelado que, dependendo da estrutura, eles podem atuar como antibióticos, inibidores da formação de biofilme bacteriano, inibidores do transporte de elétrons fotossintético, herbicidas, além de apresentarem atividade citotóxica. Neste capítulo, serão apresentados os progressos alcançados por nosso grupo de pesquisa no que tange à síntese de diversos  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos naturais e análogos sintéticos, destacando-se algumas atividades biológicas.

### PROCESSOS ALDÓLICOS VINÍLOGOS NA SÍNTESE DE $\gamma$ -ALQUILIDENOBUTENOLÍDEOS

A reação aldólica viníloga (RAV) pode ser definida como a reação entre um enolato contendo uma porção vinílica e um eletrófilo carbonílico. Genericamente, essa transformação pode ser descrita conforme ilustrado na Figura 2. Essa metodologia é importante na formação de ligações carbono-carbono, sendo amplamente utilizada na síntese de produtos naturais.<sup>17,18</sup>

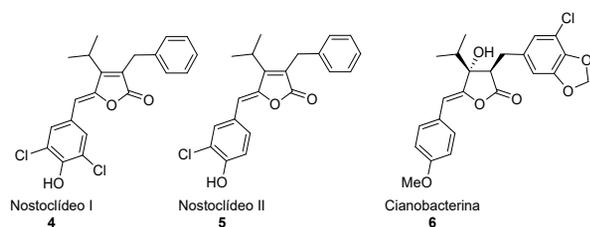
a Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais

b Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa



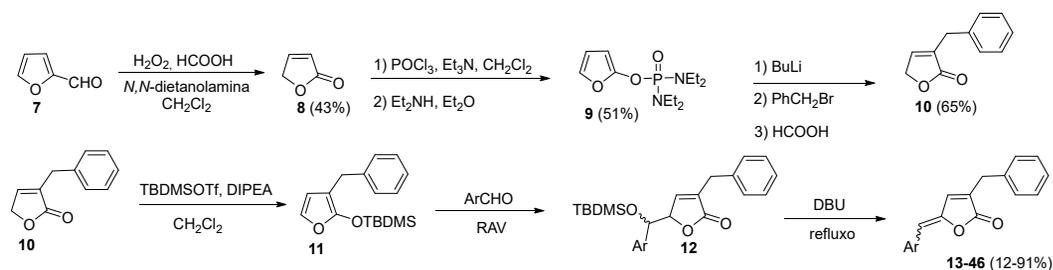
**Figura 2.** Representação geral da reação aldólica vinílica (RAV).

A RAV foi utilizada na preparação de uma série de análogos aos nostoclídeos. Os nostoclídeos I (4) e II (5) (Figura 3) foram isolados da alga verde-azul *Nostoc* sp., encontrada no líquen *Peltigera canina*.<sup>19</sup> Eles são estruturalmente similares à cianobacterina (6),<sup>20</sup> substância com reconhecida atividade inibitória do transporte de elétrons do processo fotossintético.<sup>21</sup> Substâncias capazes de inibir o transporte de elétrons fotossintético são atrativas, uma vez que podem ser úteis como agentes de controle de plantas daninhas (herbicidas). Considerando as similaridades entre a cianobacterina e os nostoclídeos, levantou-se a hipótese de que esses também fossem capazes de inibir o transporte de elétrons e que pudessem ser usados como modelos para o desenvolvimento de novos herbicidas. Tendo em vista esses fatos e nosso interesse no campo da agroquímica, decidiu-se investigar os efeitos de análogos aos nostoclídeos sobre o transporte fotossintético de elétrons, visando à descoberta de novos herbicidas.



**Figura 3.** Estruturas dos nostoclídeos I (4), II (5) e da cianobacterina (6).

Dentro desse contexto, uma série de butenolídeos análogos aos nostoclídeos foi preparada segundo a sequência de reações mostradas na Figura 4. A etapa-chave na síntese envolveu a RAV entre o dieno 11,<sup>17</sup> gerado a partir da furanona 10,<sup>22,23</sup> e diferentes aldeídos. Os adutos sililados de estrutura geral 12, sob tratamento com DBU, foram convertidos nos análogos aos nostoclídeos 13-46.<sup>24</sup>



Ar = fenila (13); 3,4-metilenodioxifenila (14); 2,4,6-trimetoxifenila (15); 4-dimetilaminofenila (16); 2-cloro-4-dimetilaminofenila (17); 2,5-dimetoxifenila (18); 4-nitrofenila (19); 3-bromofenila (20); 4-metilfenila (21); 3-nitrofenila (22); 3-metilfenila (23); 4-clorofenila (24); 3-clorofenila (25); 4-metoxifenila (26); 4-fluorofenila (27); 4-bromofenila (28); 3-fluorofenila (29); 2-fluorofenila (30); 2-clorofenila (31); 2-metilfenila (32); 4-etilfenila (33); 2-bromofenila (34); pentafluorofenila (35); 4-cianofenila (36); 4-trifluorometilfenila (37); 3-trifluorometilfenila (38); 2-trifluorometilfenila (39); 3-cianofenila (40); 3-dimetilaminofenila (41); 1,1'-bifenila (42); 2-hidroxifenila (43); 3-hidroxifenila (44); 4-hidroxifenila (45); 3-hidroxi-4-metoxifenila (46)

**Figura 4.** Sequência de reações envolvidas na preparação de substâncias análogas aos nostoclídeos 13-46.

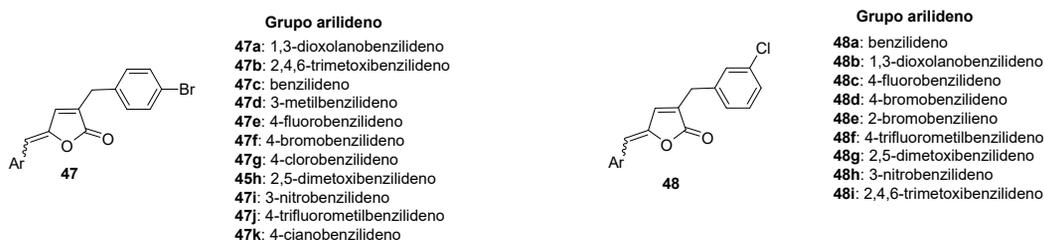
A estereoquímica *Z* da ligação dupla exocíclica da maioria dos análogos foi confirmada por ressonância magnética nuclear e difração de raios X.<sup>25-27</sup> Uma exceção corresponde ao composto 15, contendo o grupo 2,4,6-trimetoxifenila, cuja estereoquímica *E* foi observada. Esse fato pode ser racionalizado considerando-se que ambas as posições *orto* no anel benzilideno de 15 são substituídas por grupos metoxila, que participam de interações não ligantes desestabilizadoras com o oxigênio do anel lactônico no isômero *Z*. Essas interações são minimizadas no isômero *E*.<sup>28</sup>

Estudos *in vitro* do efeito de **13-46** sobre o transporte de elétrons fotossintético revelaram que a resposta biológica depende do padrão de substituição do grupo arilideno; de um modo geral, compostos contendo grupos retiradores de elétrons ( $-\text{NO}_2$  em **19** e  $-\text{CF}_3$  em **37**) na posição *para* no grupo arilideno foram os mais efetivos. Esses compostos inibiram o transporte de elétrons em mais de 60% na concentração de  $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ .<sup>24</sup>

Yang et al. reportaram que os nostoclídeos I (**4**) e II (**5**) apresentam moderada citotoxicidade ( $\text{IC}_{50} = 10 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) contra células Neuro-2a CCL 131 e KB CCL 17.<sup>19</sup> Com base nessa informação, avaliou-se a citotoxicidade dos compostos **13-46** diante de quatro diferentes linhagens de células cancerígenas (HL-60, HCT-8, MDA/MDB-435 e SF295). Em linhas gerais, encontrou-se que os compostos também apresentam moderada citotoxicidade e que essa atividade é dependente do padrão de substituição do anel aromático da porção arilideno. Verificou-se que compostos contendo grupos mais polares, como hidroxila, são mais potentes em inibir a atividade celular.<sup>29</sup>

No caso da cianobacterina (Figura 3), o anel aromático da porção benzílica apresenta um átomo de cloro. Tendo em vista essa característica estrutural, análogos aos nostoclídeos contendo halogênios na porção benzílica (estruturas **47** e **48**) foram preparados (Figura 5).<sup>30,31</sup>

Considerando os compostos de estrutura geral **47**, 12 derivados foram preparados e avaliados nas concentrações de  $5 \mu\text{mol L}^{-1}$  e  $10 \mu\text{mol L}^{-1}$  com relação aos seus efeitos sobre o transporte fotossintético de elétrons. A  $10 \mu\text{mol L}^{-1}$ , o derivado **47j** (com o grupo 4-trifluorometilbenzilideno) foi o mais ativo (50% de inibição do transporte de elétrons).<sup>30</sup> Desse modo, a modificação estrutural realizada na porção benzílica pela introdução de um átomo de halogênio não potencializou o efeito inibitório de análogos aos nostoclídeos sobre o transporte de elétrons fotossintético. Já para as substâncias de estrutura geral **48**, nove derivados foram preparados e seus efeitos fitotóxicos foram investigados sobre as espécies *Sorghum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino) nas concentrações de 10 ppm e 100 ppm. A substância contendo o grupo 1,3-dioxalanobenzilideno (**48b**), na menor concentração, foi a mais efetiva em inibir o crescimento da espécie *S. bicolor* (70,7% de inibição), enquanto **48d** (contendo o grupo 4-bromobenzilideno) apresentou maior eficácia diante da *C. Sativus* (41,9% de inibição a 10 ppm).<sup>31</sup>

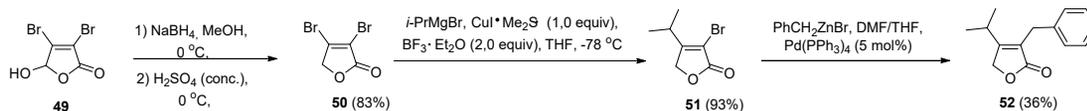


**Figura 5.** Análogos aos nostoclídeos halogenados na porção benzílica.

Um último aspecto, referente aos estudos dos efeitos de análogos aos nostoclídeos sobre o transporte de elétrons fotossintético, relaciona-se à investigação sobre a correlação quantitativa entre estrutura química e atividade biológica (*Quantitative Structure Active Relationship* – QSAR). Esse estudo revelou que a resposta biológica é dependente da polaridade dos análogos.<sup>32</sup>

## UTILIZAÇÃO DE PROCESSOS DE ADIÇÃO DE MICHAEL E DE ACOPLAMENTO CRUZADO

Tendo obtido os compostos **13-46** (Figura 4), análogos aos nostoclídeos desprovidos do grupo isopropila, a próxima etapa do projeto envolveu o desenvolvimento de um método para a obtenção do intermediário **52** (Figura 6) que seria utilizado na síntese de análogos contendo essa unidade estrutural (isopropil). O objetivo foi avaliar o efeito desse grupo (isopropila), presente nas estruturas dos nostoclídeos (Figura 3), sobre as atividades biológicas dessas substâncias.



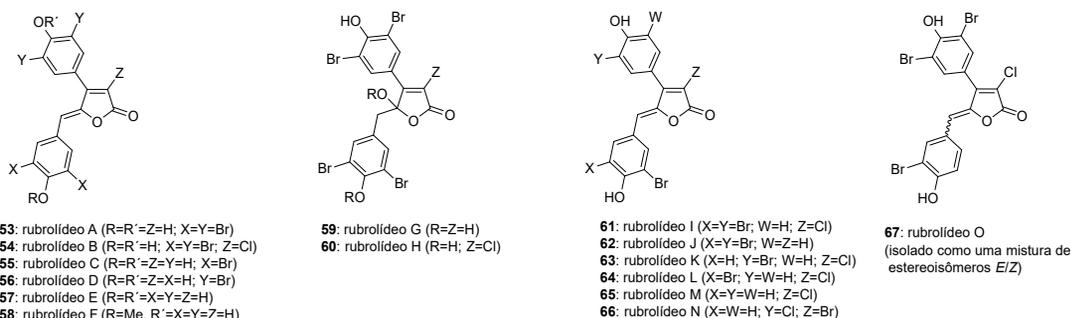
**Figura 6.** Etapas envolvidas na síntese da furanona **52**.

A síntese de **52** já havia sido relatada a partir de **50**, mas o método envolve reagentes caros e demanda cerca de 5 dias de reação.<sup>33</sup> Em função desses aspectos, foi desenvolvida uma nova estratégia de síntese de **52**, partindo do ácido mucobromídico (**49**), conforme ilustrado na Figura 6. Após extensiva investigação das condições de reação,<sup>34</sup> o melhor rendimento de **51** (93%) foi alcançado quando **50** foi tratado com CuI·Me<sub>2</sub>S (1 equivalente) e BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (2 equivalentes) em THF a -78 °C. A reação de acoplamento cruzado de Negishi entre **51** e o brometo de benzil zinco resultou na formação da furanona **52**,<sup>34</sup> que foi utilizada para a síntese de novos análogos aos nostoclídeos. Uma vez que, conforme descrito anteriormente, os melhores resultados de inibição do transporte de elétrons fotossintético foram obtidos com compostos apresentando os grupos NO<sub>2</sub> e CF<sub>3</sub> na posição *para* do grupo arilideno, procedeu-se à síntese dos compostos correspondentes contendo o grupo isopropila, empregando o intermediário **52**.<sup>35</sup> Os resultados dos ensaios biológicos revelaram que a presença do grupo isopropila teve efeito deletério sobre a atividade, provavelmente pelo aumento da lipofilicidade dos compostos.

Outra extensa classe de butenolídeos de interesse corresponde aos rubrolídeos, isolados de diferentes organismos marinhos, cujas estruturas de alguns estão apresentadas na Figura 7.<sup>36-42</sup> Considerando a semelhança estrutural (mesmo que parcial) entre rubrolídeos e nostoclídeos, vislumbrou-se a possibilidade de avaliar o efeito de análogos aos rubrolídeos sobre o transporte de elétrons fotossintético com vistas à possibilidade de obtenção de substâncias potencialmente herbicidas.

Conforme observado na Figura 7, alguns dos rubrolídeos possuem a porção furanona halogenada. Desse modo, empregando a lactona **50** como material de partida, análogos aos rubrolídeos **69a-69k** foram preparados (Figura 8). Destaca-se, na sequência mostrada, a utilização do acoplamento de Suzuki-Miyaura para a introdução de grupos arila na posição  $\beta$  do anel lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado.<sup>43</sup>

Quando submetidos a bioensaios *in vitro*, a maioria dos análogos aos rubrolídeos foi capaz de inibir o transporte de elétrons fotossintético com valores de IC<sub>50</sub> inferiores a 40  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Exceção a essa generalização é o composto **69j** cujo IC<sub>50</sub> foi superior a 100  $\mu\text{mol L}^{-1}$ . Os inibidores mais efetivos foram **55b** (IC<sub>50</sub> = 1,1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) e **55e** (1,3  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ), ambos apresentando o grupo retirador de elétrons NO<sub>2</sub> na posição *para* da porção arilideno. Esse fato está em consonância com os resultados encontrados para os análogos aos nostoclídeos.



**Figura 7.** Estruturas de alguns rubrolídeos isolados de organismos marinhos.

Utilizando a estratégia sintética descrita na Figura 8, diversos outros análogos aos rubrolídeos foram sintetizados e investigados, resultando na elucidação do modo de atuação desses compostos. Demonstrou-se ainda que a atividade biológica está relacionada com a hidrossolubilidade dos derivados.<sup>44</sup> Além disso, investigações envolvendo voltametria cíclica revelaram que há uma correlação entre o potencial redox de análogos aos rubrolídeos e a habilidade desses compostos de interferirem com o transporte de elétrons fotossintético.<sup>45</sup> Esses resultados correspondem aos primeiros relatos da atividade de rubrolídeos sobre o complexo fotossintético, abrindo assim a oportunidade para o

desenvolvimento de novos herbicidas, uma vez que alguns compostos apresentaram atividade comparável a produtos comerciais, na mesma faixa de concentração avaliada.

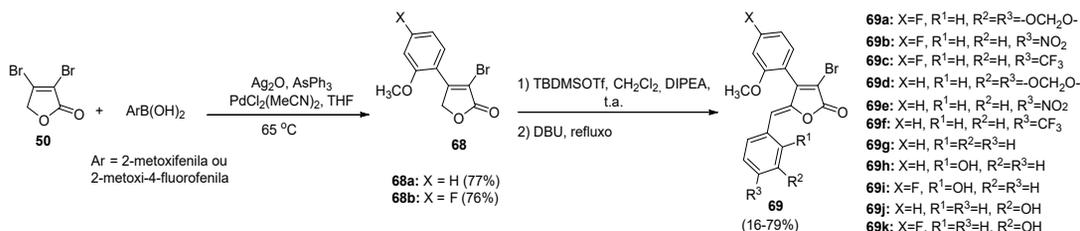


Figura 8. Etapas envolvidas na obtenção de análogos aos rubrolídeos 69a-69k.

## DERIVADOS NITROGENADOS A PARTIR DE RUBROLÍDEOS

Em função da nova atividade biológica descoberta (inibidora da fotossíntese) para os rubrolídeos, e da reconhecida atividade inibidora de biofilmes bacterianos apresentadas por algumas furanonas naturais, outros análogos a esses compostos foram preparados, os quais foram convertidos em derivados lactâmicos visando aumentar a diversidade estrutural e com isso ampliar o potencial biológico. A metodologia de síntese envolveu reações muito parecidas às empregadas na síntese de análogos aos rubrolídeos (Figura 9).<sup>46</sup>

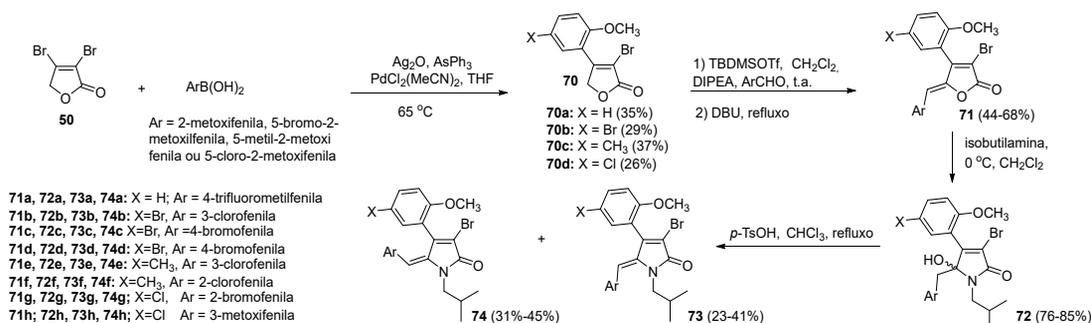
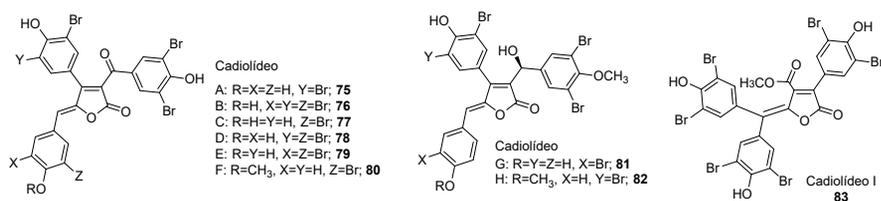


Figura 9. Preparação de  $\gamma$ -alquilideno lactamas via análogos aos rubrolídeos.

Os análogos aos rubrolídeos 71 e seus derivados nitrogenados (72-74, lactamas) foram então avaliados com respeito à inibição de formação de biofilme bacteriano da espécie *Enterococcus faecalis*.<sup>46</sup> De modo geral, as lactamas foram mais efetivas do que as lactonas, sendo 74f a mais potente (IC<sub>50</sub> = 0,76  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Esses novos compostos foram então testados sobre diversas outras espécies de bactérias. Os resultados dos bioensaios revelaram novos compostos nitrogenados potentes como inibidores da formação de biofilme bacteriano (várias espécies), o que abre uma oportunidade de produção de drogas capazes de contribuir no controle de infecções causadas por bactérias multirresistentes a antibióticos.<sup>47-52</sup>

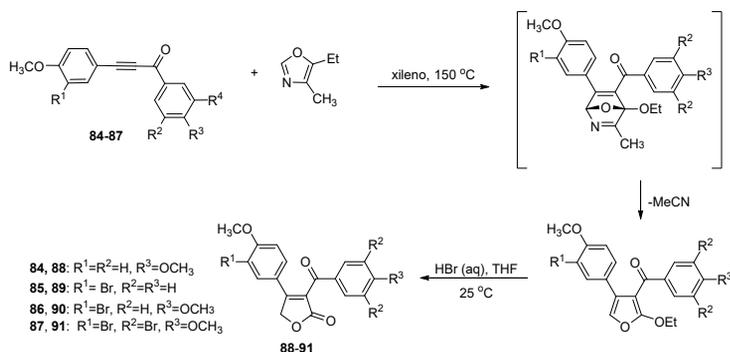
## REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO/CICLORREVERSÃO DE DIELS-ALDER E A SÍNTESE DE ANÁLOGOS AOS CADIOLÍDEOS

Outra classe de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos investigada por nosso grupo é representada pelos cadiolídeos, que são substâncias de origem marinha. Embora assemelhados aos rubrolídeos (Figura 10, compostos 75-83), eles diferenciam-se por apresentarem três anéis aromáticos em suas estruturas. Esses anéis possuem um grupo metoxila ou hidroxila, além de um número variado de átomos de bromo, resultando em uma grande diversidade de compostos.<sup>42,53-55</sup>



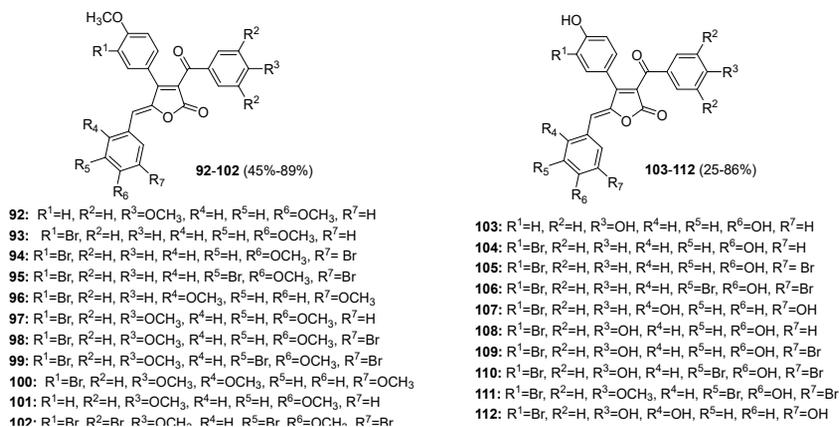
**Figura 10.** Estruturas dos cadiolídeos naturais A-I.

Para essa classe de compostos, eram conhecidas atividades antibacterianas<sup>54</sup>, inibitórias da enzima isocitrato liase de *Candida albicans*<sup>56</sup> e antiviral.<sup>42</sup> Essas atividades, associadas à falta de informação sobre a capacidade dos cadiolídeos em inibir a formação de biofilmes bacterianos, nos motivou a preparar análogos desses compostos e a investigar seus efeitos contra diferentes espécies de organismos patogênicos. A síntese dos análogos teve como etapa-chave a reação de cicloadição/ciclorreversão de Diels-Alder, conforme metodologia desenvolvida pelo grupo de Boukouvalas.<sup>57</sup> Para utilização dessa metodologia, as inonas **84-87** foram preparadas a partir da reação de aldeídos com alquinos aromáticos.<sup>58</sup> Uma vez obtidas, as inonas foram submetidas às reações de cicloadição/ciclorreversão de Diels-Alder resultando na formação dos butenolídeos **88-91** (Figura 11).



**Figura 11.** Síntese dos butenolídeos **88-91** precursores dos análogos aos cadiolídeos.

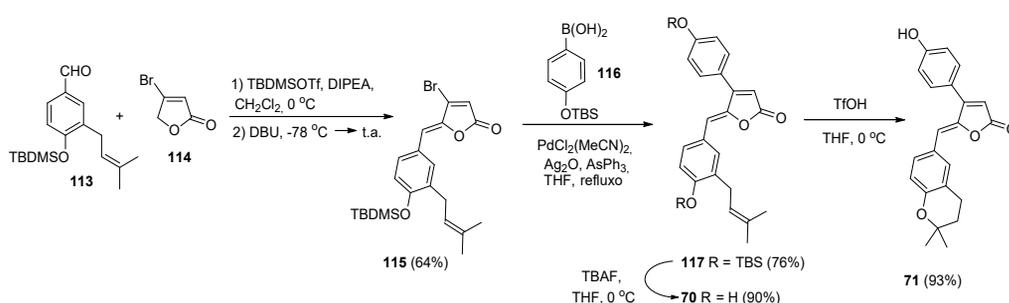
A posterior RAV dos compostos **88-91** com vários aldeídos, seguido do tratamento dos intermediários com DBU (cf. Figura 4 para os nostoclídeos), resultou na formação dos compostos **92-102**. Esses compostos metoxilados foram então reagidos com BBr<sub>3</sub>, o que permitiu a obtenção dos análogos desmetilados **103-112**. (Figura 12).<sup>58</sup> O efeito desses compostos sobre o crescimento bacteriano e a inibição de formação de biofilme foram investigados sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os mais ativos apresentaram IC<sub>50</sub> = 1,8-6,0 µg mL<sup>-1</sup> contra *S. aureus*, enquanto alguns inibiram a formação de biofilme na concentração de 0,3 µg mL<sup>-1</sup>.<sup>59</sup>



**Figura 12.** Estruturas de análogos sintéticos aos cadiolídeos.

## ESTRATÉGIAS ENVOLVIDAS NAS SÍNTESES DE $\gamma$ -ALQUILIDENOBUTENOLÍDEOS DE ORIGEM NATURAL

Além de empregar butenolídeos naturais, como modelos para a síntese de compostos análogos buscando a descoberta de novas atividades biológicas, nosso grupo tem também se dedicado à síntese total de alguns produtos dessa classe de substâncias. Entre tais compostos, destacamos os rubrolídeos R (**70**) e S (**71**) isolados de fungos do gênero *Aspergillus*. Esses compostos são ativos contra o vírus da influenza A (H3N2 e pH1N1), sendo mais potentes que a droga ribavirina.<sup>60,61</sup> Essas atividades despertaram o interesse no desenvolvimento da síntese total de tais substâncias (Figura 13). Na síntese, a RAV entre o aldeído **113** e a furanona **114**, seguido do tratamento do intermediário com DBU, resultou no intermediário **115**. Ele foi submetido à reação de acoplamento de Suzuki com **116**, levando à formação de **117**. A remoção do grupo *tert*-butildimetilsilila de **117** forneceu o rubrolídeo R (**70**). O processo de ciclização cationica promovido por TfOH foi utilizado para a preparação do rubrolídeo S (**71**) a partir de **117**.<sup>62</sup>



**Figura 13.** Sínteses dos rubrolídeos R (**70**) e S (**71**).

O procedimento desenvolvido é simples, prático e totalmente estereosseletivo. Ou seja, a presença do bromo em **114** serviu para a construção do intermediário **115** com a estereoquímica *Z* desejada. O bromo serviu posteriormente para permitir o acoplamento de Suzuki, levando assim à construção do esqueleto carbônico do produto. Finalmente, a transformação biomimética do rubrolídeo R (**70**) em S (**71**) foi alcançada, em excelente rendimento, com as condições reacionais otimizadas. A estratégia desenvolvida agrega ainda a vantagem da introdução do grupo  $\beta$ -arila em uma etapa final, o que deve facilitar estudos de estrutura-atividade (SAR) sobre a importância dessa unidade.

Considerando que alguns rubrolídeos não apresentam um átomo de halogênio (Cl ou Br) na posição  $\alpha$  do anel lactônico (p. ex., rubrolídeos E (**57**) e F (**58**), cf. Figura 7), além da utilidade da 3,4-dibromolactona **50** como precursor para a síntese de vários  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos conforme já ilustrado, vislumbramos a possibilidade de utilizar **50** para a síntese de tais compostos. Para isso, tornou-se necessário o desenvolvimento de uma metodologia de hidrodesalogenação seletiva, ou seja, uma etapa de  $\beta$ -arilação (acoplamento de Suzuki), seguida da desalogenação redutiva da posição  $\alpha$ , conforme ilustrado na Figura 14. Nesse exemplo, o composto **120** pôde ser preparado em duas etapas a partir de **50**, em um único frasco reacional, ou o intermediário **119** pôde ser isolado e submetido às condições de redução mostradas. Note que os rubrolídeos E e F foram obtidos em 4-5 etapas e 54-65% de rendimento.<sup>63</sup> O procedimento desenvolvido permite fazer a remoção do bromo (ou cloro) na posição  $\alpha$ , sem remover outros halogênios presentes nos anéis aromáticos. Antecipamos que essa metodologia poderá ser utilizada para preparar uma grande diversidade de rubrolídeos não naturais para fins de estudos de estrutura-atividade.

Embora existam muitos relatos de metodologias para o preparo de rubrolídeos, nós planejamos uma estratégia que pudesse possibilitar a síntese de quatro rubrolídeos (B, I, K, O) a partir dos precursores avançados **122a** e **122b**. O plano estratégico, conforme ilustrado na Figura 15, foi feito com base na premissa de que a bromação ocorreria preferencialmente no anel aromático carregando o substituinte *para*-hidroxi, que é um grupo ativante mais poderoso do que o grupo metoxi (constantes de Hammett dos substituintes:  $\sigma_{para} = -0,37$  e  $-0,27$ , respectivamente). Além disso, esperava-se que o anel de benzilideno (**B**) (em **122a-b**) fosse mais reativo em relação à bromação eletrofílica do que o anel **A**, já que esse é mais fortemente desativado por meio de conjugação com a funcionalidade butenolídeo C=C-C=O.

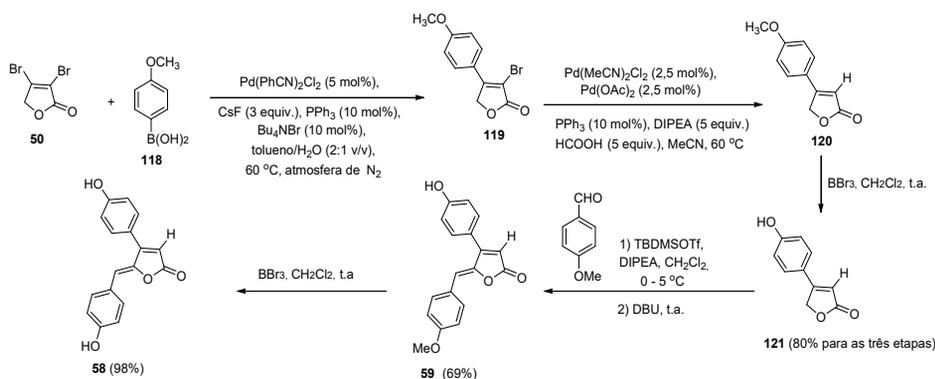


Figura 14. Síntese total dos rubrolídeos E (58) e F (59).

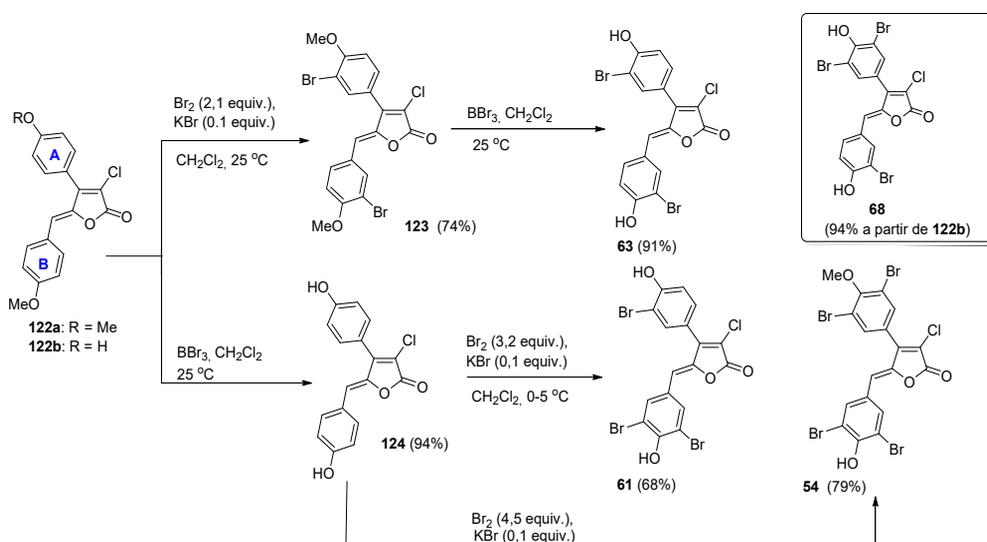


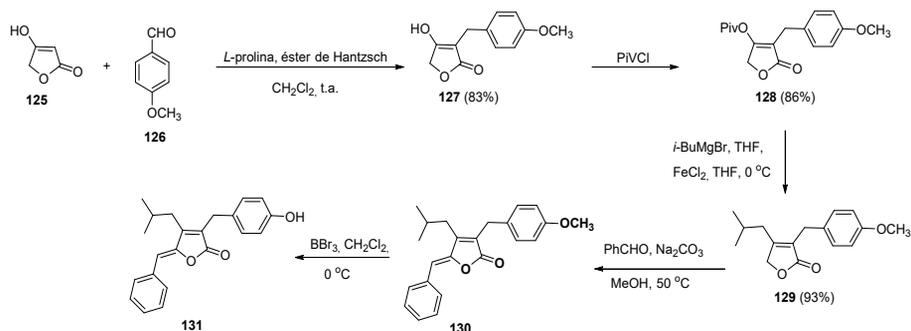
Figura 15. Sínteses dos rubrolídeos B (54), I (61), K (63) e O (68).

Após otimizações dos procedimentos experimentais, foram encontradas as condições reacionais que permitiram converter **122a** no rubrolídeo K (**63**) por meio da bromação seguida de desmetilação. Ao realizar primeiro a desmetilação de **122a** obteve-se o intermediário **124**, que foi seletivamente tribromado para formar o rubrolídeo I (**61**). Esse mesmo intermediário, ao ser tratado com maior quantidade de bromo, foi convertido no rubrolídeo B (**54**) que é tetrabromado. Para a síntese do rubrolídeo O (**67**), que possui o anel aromático A dibromado, foi necessário partir do composto **122b** que possui um grupo ativante mais forte (OH) nesse anel, que o ativante presente no anel arilideno (OMe). Assim, a bromação de **122b** resultou no produto tribromado, que ao ser desmetilado forneceu o produto desejado.<sup>64</sup> De um modo geral, os compostos foram preparados em 3-4 etapas com rendimento global de 35-41%, demonstrando a aplicabilidade da bromação seletiva nas etapas finais das sínteses.

Outro butenolídeo de interesse é o *enhygrolide A* (**131**), um metabólito isolado da espécie de bactéria marinha *Enhygromyxa salina*. Esse composto apresenta potente atividade antibiótica<sup>65</sup>, o que motivou estudos no sentido do desenvolvimento de sua síntese total a partir do ácido tetrônico (**125**) (Figura 16).

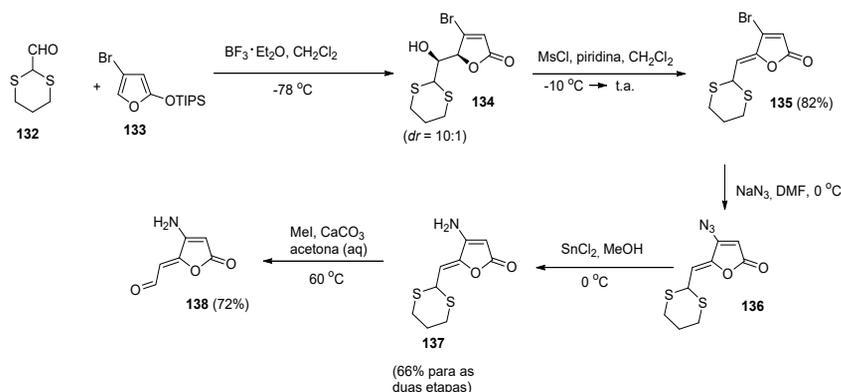
A alquilação redutiva entre **125** e o aldeído **126**, na presença de *L*-prolina e o éster de Hantzsch, foi utilizada para a preparação do butenolídeo **127** em uma única etapa em excelente rendimento. A conversão de **127** no pivalato **128** pavimentou o caminho para o processo de acoplamento, catalisado por ferro, entre o éster e o brometo de isobutilmagnésio. Por fim, a reação de Knoevenagel entre **129** e benzaldeído, seguida da desmetilação de **130** com  $\text{BBr}_3$ , resultou na obtenção do *enhygrolide A* (**131**).<sup>66</sup>

A simplicidade e eficiência do procedimento desenvolvido permitirá o uso dessa estratégia para o preparo de outros análogos a esse produto natural para fins de estudos de atividade biológica, ainda pouco explorada.



**Figura 16.** Síntese do enhygrolide A (**131**).

Um  $\gamma$ -alquilidenbutenolídeo incomum é a basidalina (**138**), metabólito isolado em 1983 do fungo *Leucoagaricus naucina*.<sup>67</sup> Esse é o único produto natural conhecido da classe das tetronamidas, que são butenolídeos com um átomo de nitrogênio na posição beta no anel. Logo após o isolamento, foi demonstrado que a basidalina apresenta propriedades antibacterianas, além de significativa atividade antitumoral *in vitro* (IC<sub>50</sub> = 0,11  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Esse composto também foi capaz de prolongar a vida de cobaias inoculadas com células L1210. Em função dessas atividades, essa substância, estruturalmente simples, tem sido alvo de várias tentativas de síntese total, todas até então sem sucesso.<sup>68-72</sup> Nossa estratégia de síntese para essa tetronamida é apresentada na Figura 17.



**Figura 17.** Síntese total da basidalina (**138**).

Após a otimização de várias etapas sintéticas, o procedimento final envolveu a RAV entre o aldeído **132** e o furano **133**, resultando no intermediário **134** cuja estrutura foi confirmada por RMN e difração de raios X. Esse composto foi então desidratado e o produto convertido na azida **136**, que por ser instável foi imediatamente reduzida com cloreto de estanho. A última etapa consistiu na eficiente remoção do grupo protetor ditiana por tratamento com CH<sub>3</sub>I na presença de CaCO<sub>3</sub>. Essa metodologia resultou finalmente, após mais de 20 anos de tentativas frustradas, na primeira síntese total da basidalina, em cinco etapas e 39% de rendimento global, partindo-se de produtos comerciais facilmente disponíveis. A simplicidade e eficiência desse procedimento deve permitir a obtenção de diversos análogos da basidalina para fins de estudos de atividades biológicas.

Além da basidalina (**138**), o trabalho nessa área foi expandido pelo desenvolvimento de uma reação aldólica viníloga estereosseletiva entre tetronamidas *N*-monossustituídas e aldeídos.<sup>74,75</sup> Entre as diversas tetronamidas sintetizadas, aquelas contendo um grupo bifenila apresentaram atividade potente contra cianobactérias tóxicas, como *Synechococcus elongatus* (IC<sub>50</sub> = 1-5  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ).<sup>76</sup>

## CONCLUSÕES

Nesta pequena revisão apresentamos alguns avanços na área de síntese e novas bioatividades de uma série de  $\gamma$ -alquilidenobutenolídeos, dando especial destaque para as descobertas realizadas em nossos grupos de pesquisa, inicialmente implantado na UFV, e posteriormente na UFMG (LCAB). Além da descoberta de substâncias com atividades citotóxica, herbicida, inibitória da formação de biofilmes bacterianos e inibitória do transporte de elétrons fotossintético, relatamos também as sínteses totais de vários butenolídeos naturais, com especial destaque para a basidalina, substância que por 20 anos resistiu à síntese total. Este relato retrata uma pequena parte dos trabalhos realizados na área de síntese orgânica de substâncias bioativas, demonstrando o avanço ocorrido em nossos grupos desde a publicação do livro *Organic Synthesis in Brazil: an Overview*,<sup>77</sup> editado pelos professores J. V. Comasseto e o saudoso J. Tércio B. Ferreira, em 1994. O resultado mais relevante, a nosso ver, foi a consolidação da área de síntese orgânica na UFV, que conta hoje com vários grupos de pesquisa e uma produção científica de destaque. Além disso, destaque especial é dado para as mais de duas centenas de estudantes de iniciação científica, mestrado e doutorado que os autores orientaram e coorientaram ao longo das últimas décadas, sendo que muitos dos egressos ocupam hoje posições acadêmicas de destaque. Antevemos que esse progresso na área de síntese deve continuar em Minas Gerais (e no Brasil) nos próximos anos.

## AGRADECIMENTOS

Somos gratos aos nossos ex-alunos e colaboradores cujos nomes aparecem nos artigos citados. Agradecemos também às agências de fomento Capes, Fapemig, CNPq e FINEP, além da Royal Society of Chemistry (UK), pelos auxílios concedidos no início da carreira de LCAB.

## DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado ao Professor John Mann (Professor Emérito da Queen's University of Belfast), na ocasião de seu 75º aniversário em 2020, como reconhecimento de sua importante contribuição na formação de LCAB e outros químicos brasileiros, tendo impactado na criação e consolidação da área de síntese orgânica na UFV, com a implantação do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos em 1991 sob a coordenação de LCAB.

## REFERÊNCIAS

1. Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 354.
2. Rao, Y. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625.
3. Knight, D. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 287.
4. Barbosa, L. C. A.; Teixeira, R. R.; Amarante, G. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 746.
5. Mao, B.; Fañanás-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502.
6. Rossi, R.; Lessi, M.; Manzini, C.; Marianetti, G.; Bellina, F. *Curr. Org. Chem.* **2017**, *21*, 964.
7. Negishi, E.; Kotori, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6707
8. Bruckner, R. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 679.
9. Bruckner, R. *Chem. Commun.* **2001**, 141.
10. Barbosa, L. C. A.; Teixeira, R. R.; Pereira, P. F.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 1163.
11. Kuhnt, D.; Anke, T.; Besl, H.; Bross, M.; Herrmann, R.; Mocek, U.; Steffann, B.; Steglich, W. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1413.
12. Fang, X.-P.; Anderson, J. E.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9751.
13. Davidson, B. S.; Ireland, C. M. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1036.
14. Levy, L. M.; Cabrera, G. M.; Wright, J. E.; Seldes, A. M. *Phytochemistry* **2003**, *62*, 239-243.
15. Flematti, G. R.; Ghisalberti, E. L.; Dixon, K. W.; Trengove, R. B. A. *Science* **2004**, *305*, 977.
16. Hofmann, E.; Wrench, P. M.; Sharples, F. P.; Hiller, R. G.; Welte, W.; Diederichs, K. *Science* **1996**, *272*, 1788.
17. Rasso, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Synlett* **1999**, 1333.
18. Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rasso, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929.
19. Yang, X.; Shimizu, Y.; Steiner, J. R.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 761.
20. Gleason, F. K.; Porwoll, J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1615.

21. Gleason, F. K.; Paulson, J. L. *Arch. Microbiol.* **1984**, *138*, 273.
22. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; de Alvarenga, E. S.; Oliveira, A.; King-Díaz, B.; Lotina-Hennsen, B. *Pest Manag. Sci.* **2006**, *62*, 214.
23. Paula, V. F.; Barbosa, L. C. A.; Teixeira, R. R.; Piccanço, M. C.; Silva, G. A. *Pest Manag. Sci.* **2008**, *64*, 863.
24. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Forlani, G.; Piló-Veloso, D.; Carneiro, J. W. de M. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 2321.
25. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Carneiro, J. W. de M.; Corrêa, R. S.; Ellena, J.; Doriguetto, A. C. *J. Molec. Struct.* **2009**, *917*, 1.
26. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Kabeshov, M. A.; Maltha, C. R. A.; Corrêa, R. S. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1075*, 53.
27. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Antolinez, I. V.; Corrêa, R. de S.; Martins, F. T.; Doriguetto, A. C. *J. Molec. Struct.* **2016**, *1106*, 291.
28. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Santana, J. O.; Veloso, D. P.; Ellena, J.; Doriguetto, A. C.; Drew, M. G. B.; Ismail, F. M. D. *J. Mol. Struct.* **2007**, *837*, 197.
29. Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Rocha, M. E.; Bezerra, D. P.; Costa-Lotufo, L. V.; Pessoa, C.; Moraes, M. O. *Molecules* **2007**, *12*, 1101.
30. Barbosa, L. C. A.; Rocha, M. E.; Teixeira, R. R.; Maltha, C. R. A.; Forlani, G. *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 8562.
31. Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Maltha, C. R. A.; Teixeira, R. R.; Souza, K. A. P.; Bicalho, K. U. Z. *Naturforsch.* **2009**, *64b*, 245.
32. Teixeira, R. R.; Pinheiro, P. F.; Barbosa, L. C. A.; Carneiro, J. W. M.; Forlani, G. *Pest Manag. Sci.* **2010**, *66*, 196.
33. Belina, F.; Rossi, R. *Synthesis* **2002**, 2729.
34. Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Pinheiro, P. F.; Varejão, J. O.; Montanari, R. M.; Andrade, N. J. *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2020.
35. Barbosa, L. C. A.; Varejão, J. O. S.; Petrollino, D.; Pinheiro, P. F.; Demuner, A. J.; Maltha, C. R. A.; Forlani, G. *Arkivoc* **2012**, *iv*, 15.
36. Miao, S.; Andersen, R. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6275.
37. Ortega, M. J.; Zubía, E.; Ocaña, Naranjo, S.; Salvá, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3963.
38. Pearce, A. N.; Chia, E. W.; Berridge, M. V.; Maas, E.; Page, M. J.; Webb, V. L.; Harper, J. L.; Copp, B. R. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 111.
39. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rubrolide-P>. Acesso em: 10 dez. 2020.
40. Zhu, T.; Chen, Z.; Liu, P.; Wang, Y.; Xin, Z.; Zhu, W. *J. Antibiot.* **2014**, *67*, 315.
41. Bracegirdle, J.; Stevenson, L. J.; Page, M. J.; Owen, J. G.; Keyzers, R. A. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 337.
42. Smitha, D.; Kumar, M. M. K.; Ramana, H.; Rao, D. V. *Nat. Prod. Res.* **2014**, *28*, 12.
43. Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Lage, M. R.; Barcelos, R. C.; Donà, A.; Carneiro, J. W. M.; Forlani, G. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 10555.
44. Varejão, J. O. S.; Barbosa, L. C. A.; Ramos, G. A.; Varejão, E. V. V.; King-Díaz, B.; Lotina-Hennsen, B. *J. Photochem. Photobiol. B, Biol.* **2015**, *145*, 11.
45. Varejão, J. O. S.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Lage, M. R.; Lanznaster, M.; Carneiro, J. W. M.; Forlani, G. *Electrochim. Acta* **2014**, *120*, 334.
46. Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Masood, M. A.; Pimenta, A. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 127.
47. Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Demuner, A. J.; Masood, M. A.; Pimenta, A. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *15*, 1052.
48. Sordi, M. B.; Moreira, T. A.; Montero, J. F. D.; Barbosa, L. C.; Benfatti, C. A. M.; Magini, R. S.; Pimenta, A. L.; de Souza, J. C. M. *J. Appl. Oral Sci.* **2018**, *26*, e20170065.
49. Pereira, U. A.; Moreira, T. A.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Bomfim, I. S.; Maranhão, S. S.; Moraes, M. O.; Pessoa, C.; Barros-Nepomuceno, F. W. A. *Med. Chem. Commun.* **2016**, *7*, 345.
50. Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Demuner, A. J.; Silva, A. A.; Bertazzini, M.; Forlani, G. *Chem. Biodiv.* **2015**, *12*, 987.
51. Miranda, A. C. M.; Barbosa, L. C. A.; Masood, M. A.; Varejão, J. O. S.; Sordi, M.; Benfatti, C. A. M.; Pimenta, A. L. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18475.
52. de Almeida, J.; Pimenta, A. L.; Pereira, U. A.; Barbosa, L. C. A.; Hoogenkamp, M. A.; van der Waal, S. V.; Crielaard, W.; Felipe, W. T. *Eur. J. Oral Sci.* **2018**, *126*, 214.
53. Smith, C. J.; Hettich, R. L.; Jompa, J.; Tahir, A.; Buchanan, M. V.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4147.
54. Wang, W.; Kim, H.; Nam, S.-J.; Rho, B. J.; Kang, H. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2049.
55. Won, T. H.; Jeon, J.-E.; Kim, S.-H.; Lee, S.-H.; Rho, B. J.; Oh, D.-C.; Oh, K.-B.; Shin, J. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2055.
56. Ahn, C.-H.; Won, T.-H.; Kim, H.; Shin, J.; Oh, K.-B. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *23*, 4099.
57. Boukouvalas, J.; Thibault, C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 681.
58. Mairink, S. Z.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Varejão, J. O. S.; Oliveira, G. P.; Takahashi, J. A.; Boukouvalas, J. *Quim. Nova* **2019**, *42*, 595.

59. Mairink, S. Z.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J.; Pedroso, S. H. S. P.; Santos, S. G.; Magalhães, P. P.; Farias, L. M. *Med. Chem. Res.* **2018**, *27*, 2426.
60. Zhu, T.; Chen, Z.; Liu, P.; Wang, Y.; Xin, Z.; Zhu, W. *J. Antibiot* **2014**, *67*, 315
61. Damodar, K.; Kim, J. -K.; Jun, J. -G. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 50.
62. Moreira, T. A.; Lambert-Lafleur, R.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151307.
63. Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Silva, T. M.; Boukouvalas, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2830.
64. Karak, M.; Acosta, J. A. M.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *22*, 3780.
65. Felder, S.; Kehraus, S.; Neu, E.; Bierbaum, G.; Schäberle, T. F.; König, G. M. *ChemBioChem* **2013**, *14*, 1363.
66. Mudala, R.; Acosta, J. A. M.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2166.
67. Iinuma, H.; Nakamura, H.; Naganawi, H.; Masuda, T.; Takano, S.; Takeuchi, T.; Umezawa, H.; Iitaka, Y.; Obayashi, A. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 448.
68. Hiyama, T.; Oishi, H.; Suetsugu, Y.; Nishide, K.; Saimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 2139.
69. Yamamoto, Y.; Ohno, M.; Eguchi, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7783.
70. Schachtner, J. E.; Stachel, H.-D.; Polborn, K.; Anke, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 309.
71. Poschenrieder, H.; Stachel, H.-D.; Eckl, E.; Jax, S.; Polborn, K.; Mayer, P. *Helv. Chim. Acta* **2006**, *89*, 971.
72. Ear, A.; Toum, V.; Thorimbert, S.; Dechoux, L. *Synlett* **2014**, *25*, 1713.
73. Acosta, J. A. M.; Muddala, R.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *15*, 6883.
74. Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Acosta, J. A. M.; Boukouvalas, J.; Sarotti, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4897.
75. Karak, M.; Acosta, J. A. M.; Barbosa, L. C. A.; Sarotti, A. M.; Silva, C. C.; Boukouvalas, J.; Martins, F. T. *Crys. Growth Des.* **2016**, *16*, 5798.
76. Acosta, J. A. M.; Karak, M.; Barbosa, L. C. A.; Boukouvalas, J.; Straforini, A.; Forlani, G. *Pest. Manag. Sci.* **2020**, *76*, 779.
77. Barbosa, L. C. A. Synthetic Organic Chemistry at the Federal University of Viçosa. In: *Organic Synthesis in Brazil: an Overview*. São Paulo: Ed. Eletrônica & Multimídia, 1994. p. 153-157.

## COMPOSTOS DE NIÓBIO: UMA IMPORTANTE FERRAMENTA NA SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Vitor Fernandes Moreno, Giovanni Carvalho dos Santos e Luiz Carlos da Silva-Filho<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** nióbio; reações multicomponentes; corantes orgânicos

### INTRODUÇÃO

Primeiramente chamado Columbium (Cb) por Hatchet<sup>1</sup> em 1802, o nióbio foi renomeado para Niobium por Rose<sup>2</sup> em 1844 e, depois, Niobe. Mais de um século depois, em 1949, a International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) adotou oficialmente o nome Niobium.<sup>3</sup> O nióbio não ocorre na natureza na sua forma metálica<sup>4</sup> e sim como uma mistura de óxidos metálicos, como as columbitas (Fe/Mn)(Nb/Ta)<sub>2</sub>O<sub>6</sub> e o pirocloro NaCaNb<sub>2</sub>O<sub>6</sub>F.<sup>4</sup> Esse metal de número atômico 41, massa atômica relativa 92,906, pertencendo ao mesmo grupo, na tabela periódica, do tântalo e do vanádio, apresenta muitas aplicações bem conhecidas em Síntese Orgânica.<sup>5</sup> O nióbio pode facilmente acomodar um grande número de ligantes apresentando diferentes números de coordenação.<sup>6,7</sup> Os diferentes números de oxidação variam de +5 até -3, sendo que sua química é dominada pelos estados de oxidação maiores, especialmente +5.<sup>7</sup>

O Brasil é o detentor das maiores reservas mundiais de nióbio, além de ser o maior produtor mundial desse elemento possuindo 98% das reservas,<sup>8</sup> algo estimado em torno de 3,5 x 10<sup>9</sup> t.<sup>8</sup> As reservas nacionais de nióbio estão localizadas em quatro estados: Amazonas (São Gabriel da Cachoeira), Roraima (na área da reserva indígena Raposa Serra do Sol), Minas Gerais (Araxá e Tapira) e Goiás (Ouidor e Catalão).<sup>8</sup> A produção brasileira de nióbio gira em torno de 105.000 t/ano, que corresponde a 96% da produção mundial.<sup>8</sup> Outros países produtores de nióbio são Canadá, Austrália, Nigéria, Ruanda, Moçambique, República Democrática do Congo e Etiópia.<sup>8</sup> Esses dados mostram uma extraordinária supremacia do Brasil nesses aspectos.<sup>8</sup>

Devido às propriedades catalíticas dos compostos de nióbio, diversos estudos têm sido relatados na literatura sobre sua aplicação em Síntese Orgânica. Alguns tipos de reações estudadas são: preparação de β-mercaptanas, síntese de 3,4-di-hidropirimidinonas (reação de Biginelli), síntese de β-ceto ésteres, acilação de Friedel-Crafts, acilação de álcoois e fenóis, reações de Diels-Alder e aza-Diels-Alder, alilação de aldeídos e iminas, adições nucleofílicas a íons N-acil-imínio, reações aldólicas e aza-aldólicas, reação de Sakurai, reações de acoplamento cruzado, reações de acoplamento de compostos carbonílicos, reações de redução, entre outras.<sup>9</sup>

As reações multicomponentes (RMCs) são geralmente definidas como um processo em que três ou mais reagentes combinam-se em um mesmo “*pot*” reacional, para formar um produto que tenha características estruturais de cada reagente utilizado, gerando produtos com uma boa complexidade estrutural em apenas uma etapa. As RMCs também possuem vantagens adicionais de serem seletivas e terem economia de átomos,<sup>10</sup> o que representa um papel muito importante na metodologia sintética moderna.<sup>11</sup> Entre as reações multicomponentes mais conhecidas podemos citar as reações de Biginelli,<sup>12</sup> Hantzsch,<sup>13</sup> Mannich,<sup>14</sup> Passerini,<sup>15</sup> Strecker<sup>16</sup> e Ugi,<sup>17</sup> sendo esses procedimentos sintéticos largamente utilizados na indústria farmacêutica<sup>18</sup> para o desenvolvimento de novos fármacos através da utilização da química combinatória.<sup>10</sup>

Devido à extensa variedade de aplicações dos compostos de nióbio, nosso grupo de pesquisa vem trabalhando nos últimos 10 anos a utilização dos diferentes derivados no desenvolvimento de reações multicomponentes para a síntese de compostos com potencial aplicação como corantes orgânicos.<sup>9d</sup> Os compostos orgânicos heterocíclicos poli-insaturados que, além de propriedades interessantes para

<sup>a</sup> Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp)

uso em fármacos, se tornam importantes do ponto de vista científico para uso como corantes nas mais variadas aplicações, isso porque o grande número de ligações  $\pi$ -conjugadas, aliadas a fatores ópticos, como absorção e emissão no espectro do visível, tendem a gerar bons rendimentos quânticos de fluorescência e abrem um leque de opções para uso em materiais que buscam explorar as melhores características possíveis, de modo a despontar as novas tecnologias. Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa concentra esforços na obtenção de compostos heterocíclicos altamente conjugados, com propriedades ópticas adequadas para aplicação em dispositivos eletrônicos orgânicos ou em materiais que utilizem tais propriedades físico-químicas. Partindo desse princípio, é importante criarmos rotas sintéticas plausíveis que produzam bons rendimentos em tempos reacionais curtos nas condições mais brandas possíveis. Entre os compostos estudados por nosso grupo de pesquisa podemos citar: a síntese de derivados quinolínicos, derivados de tetra-aril-1,4-di-hidropirrol[3,2-b]pirrol, derivados fluoresceínicos, derivados cromênicos, derivados de xantenonas, xantenodionas e xantênicos.

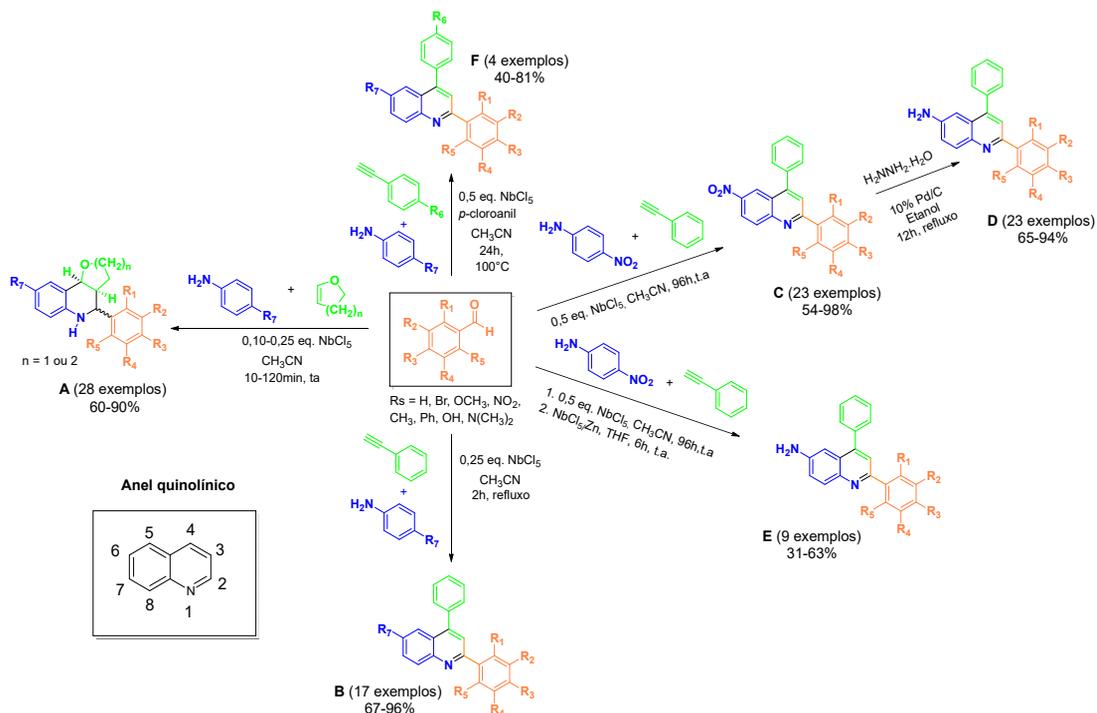
## SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS NITROGENADOS ATRAVÉS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES CATALISADAS POR COMPOSTOS DE NIÓBIO

Buscando a utilização dos compostos de nióbio em RMCs, inicialmente nosso grupo de pesquisa demonstrou que o pentacloro de nióbio poderia ser utilizado como um eficiente catalisador na síntese de derivados de furano- e pirano-tetra-hidroquinolinas (**A**, Esquema 1).<sup>19</sup> Esses derivados apresentam várias atividades biológicas e um grande potencial farmacológico.<sup>20</sup> A metodologia consiste em utilizar reações multicomponente entre derivados de anilina, benzaldeído e enol éteres, que, em condições reacionais brandas, como temperatura ambiente e tempos reacionais que variam de 10 a 90 minutos, fornecem os derivados de furano- e piranoquinolina com bons rendimentos e alta diastereosseletividade.<sup>19</sup> Essa transformação ocorre através de uma reação do tipo Povarov, que envolve uma reação de cicloadição de aza-Diels-Alder com demanda inversa de elétrons por um processo não concertado. Através dos estudos de mecanismo, foi sugerida uma possível explicação para a alta diferença diastereoisomérica encontrada, sendo que no momento da formação da base de Schiff, o ácido de Lewis ( $\text{NbCl}_5$ ) se liga ao nitrogênio causando um impedimento estérico na reação, dificultando a formação do aduto *cis*. Na formação do aduto *trans* esse impedimento não tem influência, favorecendo então a formação desse aduto em maior proporção.

Com base nesses ótimos resultados, vislumbrou-se a possibilidade de utilizar o  $\text{NbCl}_5$  como ácido de Lewis em reações multicomponente do tipo A3 entre aldeído, anilina e um alcino. Assim, foram realizados trabalhos utilizando essa metodologia na síntese de derivados 2,4-difenilquinolínicos.<sup>21,22</sup> Esses compostos, por serem totalmente conjugados, apresentam uma ampla gama de aplicabilidade, que vai desde o campo da química medicinal até a eletrônica orgânica.<sup>23,24</sup> Nosso primeiro trabalho mostrou um estudo do efeito da utilização do  $\text{NbCl}_5$  em diferentes temperaturas, na reação entre derivados de benzaldeído, fenilacetileno e diversos derivados de anilina, mostrando rendimentos que variaram de 67 a 96% (**B**, esquema 1).<sup>21</sup> Quando é utilizada a *p*-nitroanilina em temperatura ambiente pode ser obtido o composto 6-nitro-2,4-difenilquinolina com alto rendimento (96%) e esse resultado foi base para o trabalho seguinte, no qual foi investigada a variação de derivados de benzaldeído com *p*-nitroanilina e fenilacetileno fixos. Novamente, no trabalho foram obtidos bons resultados utilizando o  $\text{NbCl}_5$  como catalisador reacional, com rendimentos variando de 54 a 98%, em que os compostos puderam ser purificados por recristalização (**C**, Esquema 1).<sup>22</sup>

Com o objetivo de melhorar as propriedades fotofísicas e fotoquímicas, além de aumentar o potencial de aplicação dos derivados quinolínicos, foi realizada então uma reação de redução das nitroquinolinas sintetizadas, produzindo aminoquinolinas com bons rendimentos reacionais, com destaque para diaminoquinolinas que podem ser utilizadas como monômeros assimétricos no preparo de polímeros conjugados de alta *performance*.<sup>24</sup> Nesse processo foi utilizada a redução com Pd/C e hidrazina, porém esse método não se mostrou seletivo e os derivados nitroquinolínicos halogenados, além de apresentarem a redução do grupo nitro a amino, também sofreram desalogenação (**D**, Esquema 1). Na busca de um processo seletivo, no qual os halogênios não fossem afetados e que pudesse ser mantido o uso do pentacloro de nióbio, foi demonstrada por nosso grupo de pesquisa uma nova ferramenta na síntese de aminoquinolinas halogenadas.<sup>25</sup> A síntese consiste num método *one-pot* eficiente e seletivo,

utilizando um complexo formado por pentacloreto de nióbio e zinco, fornecendo uma importante rota na síntese desses compostos em uma única etapa (E, Esquema 1) com rendimentos que variaram de 41 a 80% para derivados aminoquinolínicos.



**Esquema 1.** Síntese de derivados quinolínicos e tetra-hidroquinolínicos utilizando  $NbCl_5$  como catalisador.

Seguindo a mesma metodologia utilizando o  $NbCl_5$  em RMC, em colaboração com o grupo do Prof. Kleber T. Oliveira da Universidade Federal de São Carlos, foram sintetizados vários derivados ftalonitrilo-quinolinas (F, Esquema 1).<sup>26</sup> Esses compostos foram então utilizados para a síntese de corantes ftalocianinas, uma classe de moléculas com muitas aplicações médicas e tecnológicas.<sup>27</sup> As propriedades fotofísicas dos compostos mostraram que eles têm um grande potencial de aplicação na área da fotônica. Sobre o mecanismo reacional, a literatura sobre as RMCs para a síntese de derivados 2,4-difenilquinolínicos, sugeria que esse tipo de reação ocorria por uma via gradual envolvendo a propargilamina A, como um intermediário-chave, ou por uma via concertada, o que não era comprovado até então. Assim, esse trabalho também objetivou o estudo do mecanismo desse tipo de reação. Para isso, foi realizado um experimento utilizando fenilacetileno deuterado no alcino terminal, sob as mesmas condições reacionais. O experimento mostrou que não ocorre a ruptura da ligação carbono-deutério durante a RMC; com esse resultado foi proposta a formação inicial de uma imina entre o derivado de aldeído e a anilina, seguida por uma reação de aza-Diels-Alder, ambas as etapas foram catalisadas pelo  $NbCl_5$ . Na última etapa do mecanismo reacional proposto, o intermediário di-hidroquinolína formado é oxidado a derivados de 2,4-difenilquinolína.<sup>26</sup> Esse mesmo trabalho também mostrou a síntese de três novos derivados de ftalocianina-quinolína com bons rendimentos (54-64%) e que apresentaram potencial em aplicações fotônicas.

Dentro dos objetivos de nosso grupo de pesquisa, outro ponto importante é realizar a caracterização fotofísica e fotoquímica dos compostos sintetizados e direcioná-los a diversas aplicações conforme suas propriedades. Alguns desses estudos visaram observar as diferenças nas propriedades físicas e químicas entre os derivados amino- e nitroquinolínicos. Os derivados nitroquinolínicos sintetizados nesses trabalhos não mostraram emissão de fluorescência, porém os derivados aminados mostraram rendimentos quânticos de fluorescência acima de 83%.<sup>22</sup> Foi verificado que a presença de substituintes doadores de elétrons na posição 2 do anel quinolínico (Esquema 1) deslocam os máximos de absorção para maiores comprimentos de onda.

Buscando entender melhor o comportamento dos derivados quinolínicos, foi realizado um estudo teórico-experimental para observar o comportamento solvatocrômico dos derivados quinolínicos.<sup>28</sup> Nesse estudo foi mostrado o efeito da inserção de substituintes fenílicos na posição 2 e 4 do núcleo quinolínico, além da investigação do efeito do grupo nitro, amino e dimetilamino nas propriedades fotofísicas dessa classe de compostos. O uso da Teoria do Funcional da Densidade (DFT) se mostrou uma ferramenta eficaz no entendimento e correlação dos efeitos do solvente na absorção desses derivados quinolínicos, em que foram estudados 15 solventes e esses compostos em solução apresentaram emissão em tons de verde e azul. Os derivados aminoquinolínicos mostraram um deslocamento batocrômico tanto na absorção quanto na emissão de fluorescência em relação às nitroquinolinas. Todos os resultados obtidos nesse estudo são importantes para as aplicações práticas da química quântica no *design* de novos corantes funcionais.<sup>28</sup>

O desenvolvimento de corantes eficientes e isentos de metal é um desafio importante, desse modo, com a boa correlação teórico-experimental encontrada no estudo solvatocrômico, também foi realizado um estudo computacional propondo o desenho de novas estruturas com base em derivados quinolínicos que pudessem atuar como fotossensibilizadores para células solares sensibilizadas com corante (DSSC).<sup>29</sup> No total, foram desenhados 27 novos derivados quinolínicos com estrutura do tipo doador-ponte  $\pi$ -acceptor (D- $\pi$ -A) e acceptor-ponte  $\pi$ -acceptor (A- $\pi$ -A). A geometria, a estrutura eletrônica e o espectro de absorção foram investigados utilizando cálculos DFT, e foi encontrado que na maioria dos compostos o LUMO estava acima da banda de condução do  $\text{TiO}_2$ , facilitando a transferência de elétrons no estado excitado do corante para o semicondutor. Além disso, o HOMO se apresentou abaixo da energia do potencial de redução do eletrólito ( $\text{I}^+/\text{I}^0$ ), o que melhora o processo de regeneração de carga após a foto-oxidação do corante. Os derivados quinolínicos do tipo D- $\pi$ -A apresentaram um pequeno *band gap* e espectro de absorção favoráveis ( $> 540\text{nm}$ ) para a aplicação almejada, com alto *light harvesting efficiency* (LHE  $> 0.78$ ). Os resultados obtidos nesse estudo foram promissores, pois indicaram que esses compostos possuem força motriz de regeneração do corante suficiente para recapturar elétrons injetados pelo corante reduzido, bem como para a injeção de elétrons nas bandas de condução do óxido metálico semicondutor. Com essas características apropriadas para a aplicação como corantes em células solares, foi proposta então uma metodologia sintética utilizando o pentacloreto de nióbio para se chegar até tais compostos.

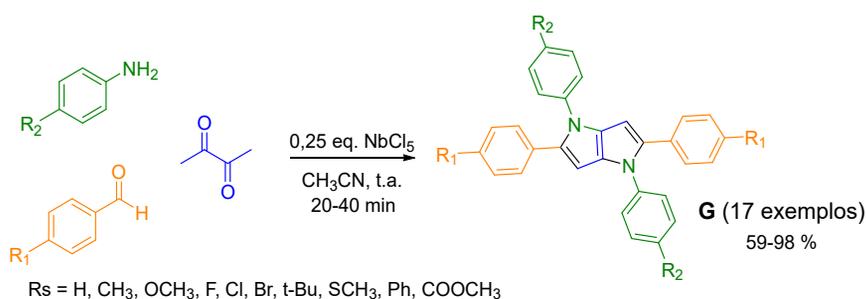
Com base em estudos preliminares, que mostraram um ácido-cromismo positivo de um derivado aminoquinolínico quando em solução contendo ácido clorídrico,<sup>25</sup> foi realizado um estudo combinando métodos espectroscópicos e TD-DFT para identificar um método robusto para elucidar os efeitos de diferentes substituintes e do meio ácido nos derivados 2,4-difenilquinolínicos.<sup>30</sup> Para isso, diferentes funcionais DFT foram testados objetivando a otimização geométrica e uma parte TD para calcular as espécies neutras e protonadas. Esse sistema de moléculas impôs um desafio particular, pois incluiu funcionalidades doador e/ou aceitador, o aparecimento de transições  $n-\pi^*$  nos cálculos, bem como protonações múltiplas em condições ácidas. Todos esses fatores somados levaram a mudanças substanciais nos espectros de absorção com relação às posições espectrais, intensidades e aparecimento de múltiplas bandas de absorção. Trabalhos anteriores mostravam que o funcional M06HF com uma correção de deslocamento era um bom método utilizado no estudo de polímeros, porém aplicando esse mesmo funcional nesse trabalho foi possível chegar a resultados capazes de reproduzir os espectros de absorção de uma maneira razoável nos diferentes padrões de substituição estudados, prevendo o aparecimento de uma transição  $n-\pi^*$  de baixa altitude nas nitroquinolinas; isso acabou sendo decisivo para a explicação da extinção de fotoluminescência desses compostos. Com esses estudos foi possível prever adequadamente a ordenação energética das transições  $n-\pi^*$  e  $\pi-\pi^*$  tanto nas espécies neutras como protonadas ao longo de toda a faixa do UV/Vis. Esse resultado foi decisivo para justificar a natureza emissiva ou não emissiva dos diferentes derivados quinolínicos. No estudo da fotoluminescência, o trabalho mostrou também que após a excitação dos derivados aminoquinolínicos sobre condições ácidas moderadas uma dupla emissão pôde ser vista e atribuída simultaneamente às espécies neutra e monoprotionada. Dessa maneira, os cálculos computacionais puderam fornecer uma ferramenta valiosa para o *design* e estudo dessa classe de compostos.

Devido às propriedades encontradas nos derivados quinolínicos, como a faixa de absorção, aplicamos alguns desses derivados como fotoiniciadores do Tipo-II nas reações de fotopolimerização de monômeros de uretano dimetracrilato (UDMA).<sup>31</sup> Utilizando a espectroscopia de infravermelho médio,

foi possível calcular a taxa de polimerização que variou de 61 a 74%, valores bem similares aos sistemas amplamente utilizados atualmente na fotopolimerização (p. ex., canforoquinona/amina terciária). Os dados indicaram também que os derivados quinolínicos podem ser usados como fotoiniciadores em baixa concentração (0,1%), resultando em polímeros sólidos rígidos que sob luz ultravioleta (365 nm) emitem fluorescência azul.<sup>31</sup> No trabalho foi realizada a caracterização térmica (TG/DTG-DTA e DSC) e morfológica (via MEV), mostrando que os diferentes fotoiniciadores não afetam as etapas de degradação e a estabilidade térmica que foi observada em torno de 215° C.

Ainda nas aplicações desses derivados quinolínicos, também foi desenvolvido um estudo utilizando uma aminoquinolina como uma nova sonda fluorescente na interação com proteínas, como albumina e lisozima, e na caracterização de fibras amiloides.<sup>32</sup> O trabalho reportou a complexação da aminoquinolina com albumina sérica bovina (BSA) com estequiometria 1:1, com constante de ligação de mesma magnitude em comparação com drogas bem estabelecidas que são transportadas pela albumina. Esse complexo apresentou um rendimento quântico de fluorescência significativamente aumentado, com tempo de vida médio de fluorescência de 6,11 ns. Além disso, o complexo se apresentou tão eficiente quanto o bromocresol roxo, tradicionalmente utilizado na análise quantitativa da albumina. A desnaturação e agregação induzida por dodecilsulfato de sódio da lisozima à fibra amiloide também foi detectada de forma eficiente pelo aumento da fluorescência. Com esses resultados, o derivado aminoquinolínicos contendo um substituinte dimetilamino pode ser considerada uma nova sonda fluorescente solvatocrômica eficiente com amplo potencial de aplicabilidade principalmente no estudo de proteínas e suas alterações.<sup>32</sup>

Outra classe de compostos heterocíclicos nitrogenados, estudados em nosso grupo de pesquisa, são os derivados de tetra-*aryl*-1,4-di-hidropirrolo[3,2-*b*]pirrol, pertencentes à classe dos heteropentalenos, compostos heterocíclicos com dois anéis pentagonais fundidos. Os heteropentalenos possuem potencial uso como corantes em dispositivos eletrônicos orgânicos, como células solares, transistores e dispositivos eletrocromico.<sup>33</sup> Nesse estudo, o NbCl<sub>5</sub> promove a reação pentacomponente entre derivados de benzaldeído, derivados de anilina e butano-2,3-diona em um único passo reacional, com um excelente rendimento e tempos reacionais curtos (**G**, Esquema 2).<sup>34</sup>

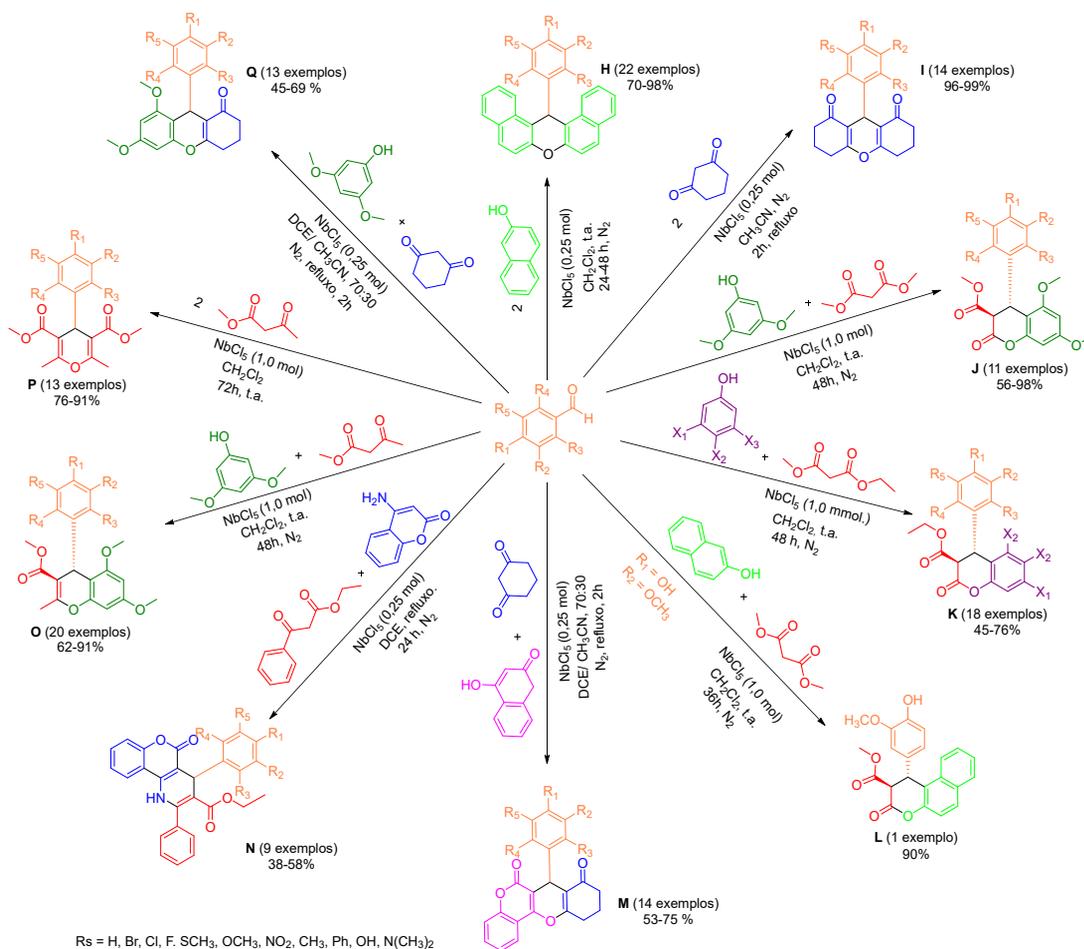


**Esquema 2.** Síntese de derivados tetra-*aryl*-1,4-di-hidropirrolo[3,2-*b*]pirrol utilizando NbCl<sub>5</sub> como catalisador.

## SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS OXIGENADOS ATRAVÉS DE REAÇÕES MULTICOMPONENTES CATALISADAS POR COMPOSTOS DE NIÓBIO

Entre nossos estudos para a aplicação de compostos de nióbio como catalisadores de RMCs visando à síntese de compostos heterocíclicos oxigenados, a primeira classe de compostos estudada por nosso grupo de pesquisa foi a síntese de derivados xantênicos. Os xantenos apresentam diversas atividades farmacológicas,<sup>35</sup> bem como seus derivados podem ser utilizados como corantes sensibilizadores em DSSCs e como materiais que transportam “buracos” em OLEDs.<sup>36</sup> Sua estrutura é policíclica e análoga ao antraceno, diferindo dele pela presença de um átomo de oxigênio no anel central. O primeiro trabalho do grupo, que realizou a síntese desses compostos, obteve êxito na produção de derivados de 14-*aryl*-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos (**H**, Esquema 3) a partir da reação de condensação do 2-naftol com aldeídos arílicos na presença do pentacloroeto de nióbio.<sup>37</sup> Aproveitando as excelentes propriedades ópticas dos derivados 14-*aryl*-14*H*-dibenzo[*a,j*]xantenos, foram realizados estudos sobre a sua

utilização como transportadores de buracos em dispositivos emissores de luz orgânicos (OLEDs) e eles apresentaram uma eficiência de corrente mais elevada quando comparados com dispositivos contendo o material comercial  $\alpha$ -NPD (2,2'-Dimetil-*N,N'*-di-[(1-naftil)-*N,N'*-difenil]-1,1'-bifenil-4,4'-diamina).<sup>38</sup> Em outro estudo sintético, realizado por nosso grupo sobre a classe de derivados xantênicos, foi empregado com sucesso o  $\text{NbCl}_5$  em RMCs para a síntese de derivados de xantenodionas a partir da 1,3-ciclohexanodiona e diferentes de aldeídos, com isso, foi desenvolvido um procedimento simples e eficiente para a preparação de uma variedade de derivados de 9-aryl-3,4,5,6,7,9-hexa-hidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (**I**, Esquema 3).<sup>39</sup>



**Esquema 3.** Sínteses de heterocíclicos oxigenados obtidos a partir de derivados de benzaldeídos por meio de reações multicomponentes, utilizando pentacloroeto de nióbio como catalisador.

De modo análogo aos xantenos, também exploramos a síntese de diferentes derivados de cumarinas. As cumarinas possuem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticoagulantes, antibióticas, imunomodulatórias, antimicrobianas, antiviral e broncodilatadoras, sendo, assim, amplamente utilizadas na medicina.<sup>40</sup> Elas também são utilizadas no tratamento de linfodemas, câncer, queimaduras, varizes e doenças reumáticas.<sup>40</sup> Mais recentemente, a utilização de compostos cumarínicos e seus derivados na área de novos materiais tem despertado o interesse de um grande número de grupos de pesquisa, pela possibilidade de sua utilização como corantes sensibilizadores em células solares (DSSC) e *lasers*. As cumarinas absorvem fortemente na região do visível, por essa razão elas têm grande possibilidade de serem bons sensibilizadores para semicondutores com *band gap* adequado. Outro fator que favorece a utilização dos derivados cumarínicos é o elevado rendimento quântico de fluorescência desses compostos.<sup>41</sup>

Entre nossos estudos sobre a aplicação de compostos de nióbio em RMCs, demonstramos ainda a possibilidade de obter derivados de 4-aryl-3,4-di-hidro-cumarinas (**J**, Esquema 3)<sup>42</sup> a partir do

2,5-dimetoxifenol, dimetil malonato e derivados de benzaldeído. O método reportado exibe bons parâmetros reacionais em relação às condições reacionais, tempo e rendimento, além de apresentar uma alta diastereosseletividade, formando apenas o aduto *trans*. Buscando desenvolver a síntese de derivados de 4-aril-3,4-di-hidro-cumarinas, também foram realizados estudos sobre o efeito da substituição no anel fenólico e o tipo de  $\beta$ -diéster utilizado (*K*, Esquema 3).<sup>43</sup> Foi também avaliada a quimiosseletividade da reação multicomponente, pois, devido à similaridade dentre os reagentes utilizados na síntese dos derivados xantênicos e dos derivados cumarínicos, durante o processo reacional, ambos os produtos podem ser formados. Dessa forma, nesse estudo foi observado que as maiores proporções de 4-aril-3,4-di-hidro-benzo[f]cumarinas são obtidas quando o derivado de benzaldeído apresenta em sua estrutura um substituinte na posição *para*.<sup>44</sup>

Devido aos derivados de 4-aril-3,4-di-hidrobenzo[f]cumarinas apresentarem estruturas análogas à apocinina, um composto comumente utilizado como inibidor da enzima NADPH oxidase em modelos *in vivo* e *in vitro*,<sup>45</sup> foram avaliadas as propriedades antioxidante e anti-inflamatória dos derivados cumarínicos sintetizados (*L*, esquema 3). Nesse estudo, através do potencial de inibição da enzima NADPH oxidase, foi observado que as cumarinas sintetizadas apresentaram um maior potencial antioxidante e efeito inibitório quando comparadas à apocinina.<sup>46</sup>

Os compostos heterocíclicos bicíclicos contendo oxigênio como heteroátomo, que apresentam em suas estruturas a fusão de um anel de benzeno com os anéis 2*H*-pirano ou 4*H*-pirano, são designados como 2*H*-cromeno (2*H*-1-benzopirano) e 4*H*-cromeno (4*H*-1-benzopirano).<sup>47</sup> Essas estruturas frequentemente aparecem em importantes compostos naturais biologicamente ativos.<sup>47</sup> Aproveitando a semelhança desses compostos com as cumarinas que já haviam sido exploradas, nosso grupo reportou o sucesso na obtenção de diferentes classes desses derivados através de RMCs utilizando o  $\text{NbCl}_5$  como catalisador. Através da RMC entre a 4-hidroxycumarina, da 1,3-ciclohexanediona e de derivados de aldeídos arílicos (*M*, Esquema 3), foram obtidos derivados de cromeno[4,3-*b*]cromenos com bons rendimentos e tempos reacionais curtos.<sup>48</sup> Em outro estudo sintético para a síntese de cromenos, foi modificado o derivado cumarínico utilizado, alterando a 4-hidroxycumarina pela 4-aminocumarina e a 1,3-hexanediona pelo benzoato de etila em busca da produção de derivados de cromeno[4,3]piridina (*N*, Esquema 3).<sup>49</sup> Nesse estudo, diferentes tipos de substituintes foram utilizados para examinar os efeitos na absorção no UV-vis. Em outro trabalho sobre a síntese de cromenos, comprovamos mais uma vez a eficiência do uso do  $\text{NbCl}_5$  em RMCs, agora entre 3,5-dimetoxifenol, acetoacetato de metila e derivados de benzaldeído para produção de 4*H*-cromenos (*O*, Esquema 3).<sup>50</sup> Ainda nessa linha de pesquisa, foram sintetizados diferentes derivados de 4*H*-piranos a partir de dois equivalentes molares de acetoacetato de metila, derivados de benzaldeído e aldeídos heteroaromáticos (*P*, Esquema 3), obtendo-se bons rendimentos em condições reacionais suaves.<sup>51</sup>

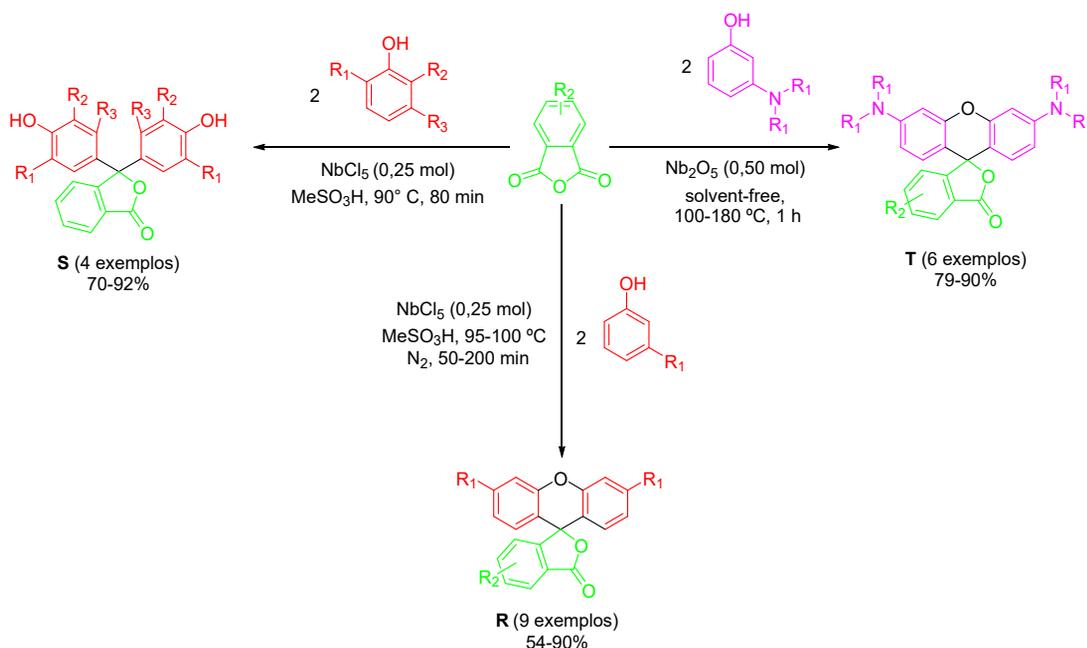
Com base nessa metodologia, foi elaborada uma nova rota sintética para a preparação de derivados de floroglucínóis metoxilados a partir de uma reação multicomponente entre 3,5-dimetoxifenol, 1,3-ciclohexanediona e diferentes aldeídos arílicos (*Q*, Esquema 3).<sup>52</sup> Os derivados de floroglucínóis são uma importante classe de produtos naturais que apresentam o núcleo tri-hidroxibenzeno e têm ampla ocorrência em plantas da família *Myrtaceae*, além de outras espécies.<sup>53</sup> Esses compostos são de grande interesse na química medicinal por apresentarem potenciais em aplicações biológicas e terapêuticas, assim como propriedades antibacterianas, antimaláricas, antivirais, antioxidantes, antimicrobianas e antileishmania.<sup>54</sup> Os floroglucínóis também são importantes em diversos segmentos, incluindo o setor de couro, cosméticos, tintas, pesticidas e na indústria de explosivos.<sup>55</sup>

Ainda dentro da aplicação de compostos de nióbio em reações multicomponentes, outra classe de compostos estudada por nosso grupo de pesquisa são os corantes orgânicos derivados de ftaleínas, que apresentam uma grande quantidade de aplicações em diversos setores, como: tintas, adesivos, inseticidas, corantes alimentícios, cosméticos e indicadores de pH.<sup>56</sup> As ftaleínas também apresentam promissoras aplicações biomédicas, como: detecção de viabilidade celular, análises de sangue e urina, genômica e o tratamento de doenças do grupo amiloidose.<sup>57</sup> Entre as ftaleínas, os derivados de fluoresceínas são amplamente utilizados em tintas e materiais fluorescentes, pois apresentam alta absorvidade molar, alto rendimento quântico de fluorescência e alta fotoestabilidade,<sup>58</sup> e vêm atraindo um grande interesse na comunidade científica através do seu uso como corantes em células solares e em OLEDs, além de aplicações biológicas, em que apresentam boa biocompatibilidade e podem ser aplicados em sondas e marcadores biológicos.<sup>59</sup> Devido a tantos interesses em direção aos estudos desses

compostos, nosso grupo de pesquisa realizou a síntese utilizando uma clássica reação multicomponente de Friedel-Crafts promovida pelo pentacloro de nióbio, partindo de derivados fenólicos *meta* substituídos e diferentes anidridos ftálicos na presença do ácido metanossulfônico (**R**, Esquema 4).<sup>60</sup> Os derivados de fluoresceína sintetizados foram testados como corantes sensibilizadores em células solares (DSSCs),<sup>60</sup> também conhecidas como células de Graetzel. Visando ao aproveitamento das excelentes características ópticas das fluoresceínas, também foi investigada a capacidade desses corantes atuarem como fotoiniciadores do Tipo-II da reação de fotopolimerização de monômeros de uretano dimetracrilato (UDMA).<sup>61</sup> O uso de fluoresceína nesse estudo provou ser eficaz, obtendo-se conversões de até 76% dos monômeros em polímeros.<sup>61</sup>

Assim como os derivados de fluoresceínas, os derivados de fenolftaleínas também podem ser preparados através da RMC de Friedel-Crafts na presença do  $\text{NbCl}_5$ , modificando-se apenas o tipo de derivado fenólico utilizado na reação. As fenolftaleínas possuem um grande número de aplicações, como tintas, adesivos, inseticidas, corantes alimentares, cosméticos e pH (potencial hidrogênio) indicadores.<sup>56</sup> Destaca-se seu uso como indicadores de pH pelo chamado efeito “guarda-chuva”, promovido pela alternância da estrutura aberta ou fechada do anel lactônico desses compostos, dependendo do pH do meio onde se encontram. Devido às suas propriedades, foi realizada a síntese de diferentes derivados de fenolftaleínas através da reação multicomponente entre derivados de anidrido ftálico e derivados fenólicos na presença de ácido metanossulfônico e utilizando o  $\text{NbCl}_5$  como catalisador (**S**, Esquema 4). Os compostos sintetizados foram submetidos a um estudo solvatocrômico em diversos solventes e diferentes condições de pH. Os derivados sintetizados mostraram um efeito de mudança de cor, dependendo do pH e do solvente, tornando-os úteis para potenciais aplicações como indicadores.<sup>62</sup>

Ao substituímos o derivado fenólico, utilizado na síntese dos derivados de fluoresceína por derivados *m*-aminofenólicos, obtém-se a os derivados de rodaminas, que são compostos com excelentes propriedades fotoquímicas e aplicações fotofísicas. Esses corantes são solúveis em água e frequentemente utilizados na indústria têxtil, porém os principais usos desses compostos são em *lasers* e em coloração citológica.<sup>63</sup> Entretanto, ao tentarmos utilizar a mesma metodologia de RMC catalisada pelo  $\text{NbCl}_5$ , desenvolvida para os derivados de fluoresceínas e de fenolftaleínas, não foi verificada a formação dos derivados de rodamina. Devido a esse contratempo e aos objetivos mais recentes de nosso grupo de pesquisa, os quais visam buscar alternativas mais “verdes” para aplicação dos compostos de nióbio em RMCs, realizamos a síntese dos derivados de rodamina na presença do pentóxido de nióbio ( $\text{Nb}_2\text{O}_5$ ), que pode ser recuperado ao final da reação. Além disso, essa RMC foi realizada na ausência



**Esquema 4.** Sínteses obtidas a partir de derivados de anidridos ftálicos por meio de reações multicomponentes, utilizando compostos de nióbio como catalisador.

de qualquer solvente (*solvent-free*), utilizando derivados aminofenólicos e derivados de anidridos ftálicos em temperaturas que variaram de 180 a 200° C, processo esse que se demonstrou extremamente eficiente em relação ao tempo e aos rendimentos obtidos (*T*, Esquema 4).<sup>64</sup>

Com base em todo o conteúdo relatado neste capítulo, conclui-se que os compostos de nióbio são excelentes ferramentas sintéticas para a promoção de reações multicomponentes diversas, aparecendo como uma opção viável e barata dentro do universo da Síntese Orgânica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a todos os membros e ex-membros do Laboratório de Síntese Orgânica e Processos (LASOP) da UNESP de Bauru, pelas contribuições realizadas no desenvolvimento dos trabalhos aqui mostrados. Gostaríamos de agradecer também a todos os colaboradores que participaram do desenvolvimento dos trabalhos, às agências de fomento FAPESP, CAPES e CNPq, pelo apoio financeiro, e à CBMM, pelos compostos de nióbio utilizados em nossos estudos. Por último, mas não menos importante, gostaríamos de agradecer ao Prof. Mauricio Gomes Constantino, por todo o ensinamento e contribuição para a síntese orgânica brasileira.

## REFERÊNCIAS

1. Hatchett, C. *Phil. Trans.* **1802**, 49.
2. Rose, H. *Pogg. Ann.* **1844**, 63, 317.
3. Greenwood, N. N. *Catal. Today* **2003**, 78, 5.
4. Schlewitz, J. H. In: "Niobium and Niobium Compounds", Encyclopedia of Chemical Technology, vol. 17, p. 43, 1996.
5. Hirao, T. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2707.
6. Brown, D.: In "The Chemistry of Niobium and Tantalum", Comprehensive Inorganic Chemistry, vol. 3, p. 553, 1973.
7. Hubert-Pfalzgraf, L. G. In: "Niobium and Tantalum: Inorganic and Coordination Chemistry", Encyclopedia of Inorganic Chemistry, vol. 3 p. 2444, 1996.
8. Brasil. Ministério de Minas e Energia. Agência Nacional de Mineração – ANM. Sumário Mineral. Brasília; 2017, vol. 37, ISSN 0101-2053; disponível em [http://antigo.anm.gov.br/portal/dnpm/publicacoes/serie-estatisticas-e-economia-mineral/sumario-mineral/sumariomineral\\_2017](http://antigo.anm.gov.br/portal/dnpm/publicacoes/serie-estatisticas-e-economia-mineral/sumario-mineral/sumariomineral_2017), acessado em dezembro de 2020.
9. a) Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, 3, 271. b) Andrade, C. K. Z. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 333. c) Lacerda Jr., V.; dos Santos, D. A.; da Silva-Filho, L. C.; Greco, S. J.; dos Santos, R. B. *Aldrichim. Acta* **2012**, 45, 19; d) Arpini, B. A.; Bartolomeu, A. A.; Andrade, C. K. Z.; da Silva-Filho, L. C.; Lacerda Jr., V. *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 570.
10. a) Zhu, J.; Bienaymé, H.; Multicomponent Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, 2005. b) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 3321.
11. a) Isambert, N.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8444. b) D'Souza, D. M.; Muller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1095.
12. a) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, 63, 1. b) Kappe, C. O.; *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.
13. a) Reddy, C. S.; Raghu, M. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 775. b) Dondoni, A.; Massi, A.; Aldhoun, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 7677.
14. Verkade, J. M. M.; Van Hemert, L. J. C.; Quaedflieg, P. J. L. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29.
15. Demisoni, G.; Faita, G.; Mella, M.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6232.
16. a) Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1176. b) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Pure Appl. Chem.* **2005**, 77, 2047.
17. a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3168. b) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrunner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386.
18. a) Cordier, C.; Morton, D.; Murrison, S.; Nelson, A.; O'Leary-Steele, C. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 719. b) Kalinski, C.; lemoine, H.; Schimdt, J.; Burdack, C.; Kolb, J.; Umkehrer, M.; Ross, G. *Synthesis* **2008**, 24, 4007. c) Dondoni, A.; Massi, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 451. d) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 51.
19. Silva, B. H. S. T.; Martins, L. M.; Silva-Filho, L. C. *Synlett* **2012**, 23, 1973.
20. a) Mohamed, E. A. *Chem. Pap.* **1994**, 48, 261. b) Johnson, J. V.; Rauckman, B. S.; Baccanari, D. P.; Roth, B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1942. c) Sharada, J.; Ratna, K. Y.; Rao, M. K. *Indian J. Pharm. Sci.* **1987**, 49, 17.
21. Andrade, A.; Santos, G. C.; Silva-Filho, L. C. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 273.

22. Santos, G. C.; Andrade Bartolomeu, A.; Ximenes, V. F.; da Silva-Filho, L. C. *J. Fluoresc.* **2017**, *27*, 271.
23. a) Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Alam, M. M. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1. b) Kumar, V., Gohain, M.; Van Tonder, J. H.; Ponra, S.; Bezuindenhoudt, B. C. B.; Ntwaeaborwa, O. M.; Swart, H. C. *Opt. Mater.* **2015**, *50*, 275.
24. Nedeltchev, A. K., Han, H., & Bhowmik, P. K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9319.
25. Santos, G. C.; Moreno, V. F.; Oshiro, P. B.; da Silva-Filho, L. C. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6144.
26. Bartolomeu, A. A.; Brocksom, T. J.; da Silva Filho, L. C.; Oliveira, K. T. *Dyes Pigm.* **2018**, *151*, 391.
27. Thomas, A. L. *Phthalocyanine research and applications*. CRC Press, 1990.
28. Santos, G. C.; Servilha, R. O., de Oliveira, E. F.; Lavarda, F. C.; Ximenes, V. F.; da Silva-Filho, L. C. *J. Fluoresc.* **2017**, *27*, 1709.
29. Santos, G. C.; Oliveira, E. F.; Lavarda, F. C.; da Silva-Filho, L. C. *J. Mol. Modeling* **2019**, *25*, 75.
30. Santos, G. C.; Roldao, J. C.; Shi, J.; Milián-Medina, B.; da Silva-Filho, L. C.; Gierschner, J. *ChemPhysChem*, **2020**, *21*, 1797.
31. Alarcon, R. T.; Santos, G. C.; Oliveira, A. R.; da Silva-Filho, L. C.; Bannach, G. *J. Appl. Polym. Sci.* **2019**, *136*, 47461.
32. Pastrello, B.; Santos, G. C.; da Silva-Filho, L. C.; Souza, A. R.; Morgon, N. H.; Ximenes, V. F. *Dyes Pigm.* **2020**, *173*, 107874.
33. a) Biswas, A. K.; Das, A.; Ganguly, B. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 9304. b) Jin, Y.; Kim, K.; Song, S.; Kim, J.; Kim, J.; Park, S. H.; Lee, K.; Suh, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1043. c) Roncali, J. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 711. d) McCulloch, I.; Heeney, M.; Chabinyc, M. L.; DeLongchamp, D.; Kline, R. J.; Cölle, M.; Duffy, W.; Fischer, D.; Gundlach, D.; Hamadani, B.; Hamilton, R.; Richter, L.; Salleo, A.; Shkunov, M.; Sparrowe, D.; Tierney, S., Zhang, W. *Adv. Mat.* **2009**, *21*, 1091.
34. Martins, L. M.; Vieira, S. F.; Baldacim, G. B.; Bregadiolli, B. A.; Caraschi, J. C.; Batagin-Neto, A.; da Silva-Filho, L. C. *Dyes Pig.* **2018**, *148*, 81.
35. a) Hafez, H. N.; Hegab, M. I.; Ahmed-Farag, I. S.; El-Gazzar, A. B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4538. b) Naidu, K. R. M.; Krishna, B. S.; Kumar, M. A.; Arulselvan, P.; Khalivulla, S. I.; Lasekan. *O.Molecules* **2012**, *17*, 7543. c) Song, Y.; Yang, Y.; You, J.; Liu, B.; Wu, L.; Hou, Y.; Wang, W.; Zhu, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 167.
36. a) Sharma, G. D.; Balraju, P.; Kumar, M.; Roy, M. S. *Mat. Sci. Eng. B* **2009**, *162*, 32. b) Chu, Z.; Wang, D.; Zhang, C.; Wang, F.; Wu, H.; Lv, Z.; Hou, S.; Fan, X.; Zou, D. C. *Synth. Met.* **2012**, *162*, 614.
37. Bartolomeu, A. A.; Menezes, M. L.; da Silva-Filho, L. C. *Chem. Pap.* **2014**, *68*, 1593.
38. Martins, J. S.; Bartolomeu, A. A.; Santos, W. H.; da Silva-Filho, L. C.; Oliveira, E. F.; Lavarda, F. C.; Cuin, A.; Legnani, C.; Maciel, I. O.; Fragneaud, B.; Quirino, W. G. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 12999.
39. Santos, W. H.; da Silva-Filho, L. C. *Chem. Pap.* **2016**, *70*, 1658.
40. a) Jung, J.-C.; Park, O.-S. *Molecules* **2009**, *14*, 4790; b) Hamdi, N.; Sauod, M.; Romerosa, A. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 283; c) Gudasi, K. B.; Vadavi, R. S.; Patil, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *45*, 5139; d) Marcu, M. G.; Chadli, A.; Bouhouche, I.; Catelli, M.; Neckers, L. M. J. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 37181.
41. a) Liu, X.; Cole, J. M.; Waddell, P. G.; Lin, T. C.; Radia, J.; Zeidler, A. *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 727. b) Hu, Y.; Zhong, Y.; Li, J.; Cai, L.; Li, H. *Color. Technol.* **2011**, *127*, 335. c) Takazawa, S.; Pérez-Bolívar, C.; Anzenbacher Jr., P.; Murata, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 3975. d) Barooah, N.; Mohanty, J.; Pal, H.; Bhasijuttan, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5055.
42. Santos, W. H.; da Silva-Filho, L. C. *Synthesis* **2012**, *44*, 3361.
43. Santos, W. H., Siqueira, M. S.; da Silva-Filho, L. C. *Quím. Nova* **2013**, *36*, 1303.
44. Bartolomeu, A. A.; Menezes, M. L.; da Silva-Filho, L. C. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 1114.
45. a) Johnson, D. K.; Schillinger, K. L.; D. M. Kwait et al. *Endothelium* **2002**, *9*, 191. b) Petrônio, M. S.; Zeraik, M. L.; Fonseca, L. M.; Ximenes, V. F. *Molecules* **2013**, *18*, 2821.
46. Paracatu, L.; Zeraik, M. L.; Bertozzo, L. C.; Bartolomeu, A. A.; da Silva-Filho, L. C.; Fonseca, L. M.; Ximenes, V. F. *Med. Chem.* **2017**, *13*, 93.
47. a) El-Saghier, A. M. M.; Naili, M. B.; Rammash, B. K.; Saleh, N. A.; Kreddan, K. M. *Arkivoc* **2007**, *16*, 83. b) Urbahns, K.; Horvath, E.; Stasch, J. P.; Mauler, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2637. c) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517. d) Goldmann, S.; Stoltefus, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1559. e) Musa, M. A.; Cooperwood, J. S.; Khan, M. O. F. *Curr Med Chem.* **2008**, *15*, 2664.
48. Santos, W. H.; da Silva-Filho, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 894.
49. Oshiro, P. B.; Bregadiolli, B. A.; da Silva-Filho, L. C. *J. Heteroc. Chem.* **2020**, *57*, 2795.
50. Oshiro, P. B.; Lima, P. S. S. G.; Menezes, M. L.; da Silva-Filho, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4476.
51. Siqueira, M. S.; da Silva-Filho, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5050.

52. Santos, W. H.; Oliveira, E. F.; Lavarda, F. C.; Leonarczyk, I. A.; Ferreira, M. A. B.; Silva-Filho, L. C. *Synthesis* **2017**, *49*, 2402.
53. a) Yang, F.; Cao, Y. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *93*, 487. b) Singh, I. P.; Sidana, J.; Bharate, S. B.; Foley, W. J. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 393. c) Singh, I. P.; Bharate, S. B. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 558.
54. a) Wiechmann, K.; Müller, H.; Huch, V.; Hartmann, D.; Werz, O.; Jauch, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 133. b) Nishiwaki, S.; Fujiwara, S.; Wukirsari, T.; Iwamoto, H.; Mori, S.; Nishi, K.; Sugahara, T.; Yamauchi, S.; Shuto, Y. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 43. c) Massaro, C. F.; Smyth, T. J.; Smyth, F.; Heard, T.; Leonhardt, S. D.; Katouli, M.; Wallace, H. M.; Brooks, P. *Phytother. Res.* **2015**, *29*, 48. d) Bharate, S. B.; Khan, S. I.; Tekwani, B. L.; Jacob, M.; Khan, I. A.; Singh, I. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1328. e) Bharate, S. B.; Bhutani, K. K.; Khan, S. I.; Tekwani, B. L.; Jacob, M. R.; Khan, I. A.; Singh, I. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1750. f) Bharate, S. B.; Chauthe, S. K.; Bhutani, K. K.; Singh, I. P. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 551. g) Bloor, S. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 43.
55. a) Wang, L.; Chen, H.; Zhang, T.; Zhang, J.; Yang, L. J. *Hazard Mater.* **2007**, *147*, 576. b) Wu, S.; Watanabe, N.; Mita, S.; Dohra, H.; Ueda, Y.; Shibuya, M.; Ebizuka, Y. *Plant Physiol.* **2004**, *135*, 95.
56. a) Sabnis, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6261. b) Sabnis, R. W. *Color. Technol.* **2018**, *134*, 187.
57. Jha, A.; Garade, A. C.; Mirajkar, S. P.; Rode, C. V. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 3916.
58. a) Martin, M. M.; Lindqvist, L. *J. Lumin.* **1975**, *10*, 381. b) Diehl, H.; Markuszewski, R. *Talanta* **1989**, *36*, 416. c) Sjöback, R.; Nygren, J.; Kubista, M. *Spectrochim. Acta* **1995**, *51*, L7.
59. a) Funabikia, K.; Sugiyama, N.; Iida, H.; Jinb, J. Y.; Yoshida, T.; Katoc, Y.; Minourac, H.; Matsui, M. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 257. b) Sun, W. C.; Gee, K. R.; Klaubert, D. H.; Haugland R. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6469. c) Jin, J. Y.; Kim, H. G.; Hong, C. H.; Suh, E. K.; Lee Y. S. *Synth. Met.* **2007**, *157*, 138. d) Azuma, E.; Nakamura, N.; Kuramochi, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Sagami, I.; Tsubaki, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3492.
60. Silva, B. H. S. T.; Bregadiolli, B. A.; Graeff, C. F. O.; da Silva-Filho, L. C. *ChemPlusChem* **2017**, *82*, 261.
61. Alarcon, R. T.; Gaglieri, C.; Silva, B. H. S. T.; da Silva-Filho, L. C.; Bannach, G. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2017**, *343*, 112.
62. Moreno, V. F.; Santos, G. C.; Costa, G. M. G.; Gomes, M. H. A.; da Silva-Filho, L. C. *J. Heteroc. Chem.* **2019**, *56*, 2811.
63. a) Farag, A. A. M.; Yahia, I. S. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 32. b) Tuzen, M.; Sari, A.; Saleh, T. A. *J. Environ. Manage.* **2018**, *206*, 170. c) Mani, R. G. G.; Ahamed, M. B. *J. Nonlinear Opt. Phys.* **2014**, *23*, 1450053.
64. Silva, B. H. S. T.; Riehl, L. O.; Santos, G. C.; Roldao, J. C.; da Silva-Filho, L. C. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 1455.



## O USO DA REAÇÃO ALDÓLICA NA SÍNTESE TOTAL DE PRODUTOS NATURAIS

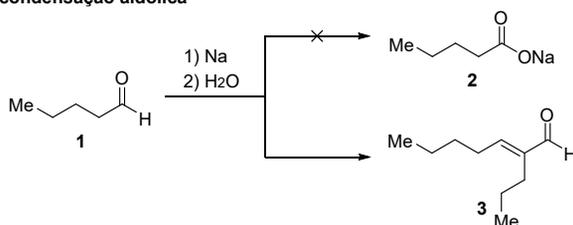
Luiz C. Dias<sup>a</sup>, Emilio C. de Lucca Jr.<sup>a</sup> e Marco A. B. Ferreira<sup>b</sup>

Palavras-chave: reação aldólica; síntese total; produtos naturais

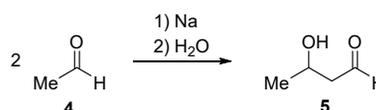
## INTRODUÇÃO

A reação aldólica pode ser descrita como a adição nucleofílica de um enolato (ou enol) a uma carbonila levando à formação de compostos β-hidroxicarbonílicos. Essa reação foi descrita inicialmente em 1864 no estudo intitulado *Ueber die Einwirkung des Natriums auf Valeraldehyd* (A reação do sódio com o valeraldeído).<sup>1</sup> Nesse trabalho, o russo Aleksandr Borodin misturou valeraldeído (1) e sódio metálico, com o intuito de obter valerato de sódio (2). Após tratamento com água, Borodin obteve uma mistura complexa, em que um dos produtos parecia resultar da condensação entre duas moléculas de valeraldeído com eliminação de uma molécula de água (Esquema 1A).<sup>2</sup> No entanto, quando Borodin utilizou acetaldeído (4) um produto com duas funções orgânicas, álcool e aldeído, foi obtido (Esquema 1B).<sup>3</sup>

## A. Reação de condensação aldólica



## B. Reação de adição aldólica



Esquema 1. Resultados obtidos por Aleksandr Borodin.

Para que uma reação aldólica seja sinteticamente útil, um controle rigoroso sobre qual das substâncias carbonílicas funcionará como nucleófilo (enolato) e qual atuará como eletrófilo deve ser adotado. Uma maneira eficiente de controlar esse processo é a reação aldólica com enolatos pré-formados. Nessas condições, a substância carbonílica que atuará como nucleófilo é convertida no respectivo enolato e, só então, o eletrófilo (o outro composto carbonilado) é adicionado.<sup>4</sup>

A metodologia de enolatos pré-formados tem se mostrado extremamente eficiente para uma variedade de metais como, por exemplo, lítio, boro, titânio e estanho. Quando uma reação aldólica é realizada na presença de um enolato quiral, de um aldeído quiral ou em um cenário em que tanto o enolato quanto o aldeído sejam quirais, excelentes níveis de indução assimétrica podem ser obtidos.<sup>5</sup>

Por muito tempo, essa não foi a crença. Em 1979, Robert Woodward publicou um *Essay* sobre a ainda não publicada síntese total da eritromicina em que ele afirma que: “O arsenal do químico sintético é ricamente dotado de armas de grande eficácia na geração estereosseletiva, ou frequentemente estereoespecífica, de centros assimétricos recentemente criados dentro de sistemas rígidos, como melhor exemplificado pelos sistemas cíclicos- e especialmente policíclicos fundidos. Em contraste, a construção de um arranjo assimétrico com um senso estereoquímico desejado em sistemas de cadeia aberta e flexível é rara, ou pouco compreendida quando observada, e generalizações são perigosas.”<sup>6</sup>

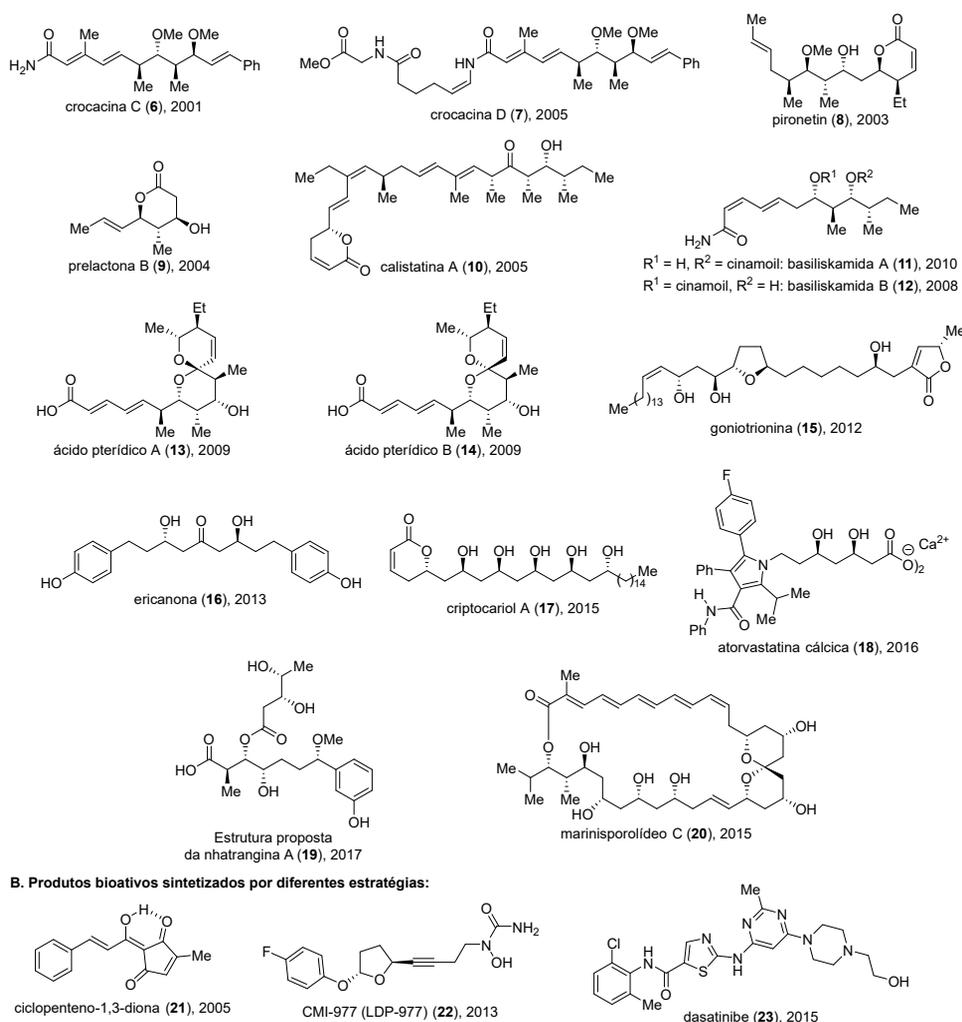
A partir do final dos anos 70, inúmeros trabalhos começaram a surgir a partir de laboratórios como os dirigidos por Ireland, Heathcock, Masamune e Evans no que hoje é conhecido como estereoseleção em sistemas acíclicos.<sup>7</sup> Desde então, uma série de modelos e estados de transição, que hoje

a Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

b Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos

são comumente aceitos pela comunidade, foram propostos para explicar as seletividades observadas. Alguns desses modelos têm se mostrado tão robustos ao longo dos anos que uma reação aldólica inédita pode ser proposta para uma síntese total de um produto natural e um bom grau de previsibilidade com relação à seletividade pode ser esperado.

Foi nesse cenário que, em 1996, o Laboratório de Química Orgânica Sintética (LQOS) foi formado, onde alguns modelos de indução assimétrica para reações aldólicas já estavam bem estabelecidos e outros ainda estavam sendo descobertos e investigados. Ao longo dos anos, sínteses totais de produtos naturais (Figura 1), como, por exemplo, crocacinas C e D (6 e 7),<sup>8,9</sup> pironetin (8),<sup>10</sup> prelactona B (9),<sup>11</sup> calistatina A (10),<sup>12</sup> basiliskamidas A e B (11 e 12),<sup>13,14</sup> ácidos pterídicos A e B (13 e 14),<sup>15</sup> a estrutura proposta da nhatrangina A (19)<sup>16</sup> e o marinisporolídeo C (20)<sup>17,18</sup>, foram realizadas tendo como etapas-chave reações aldólicas controladas pelo uso de auxiliares quirais. Além disso, os produtos naturais prelactona B (9),<sup>11</sup> ácidos pterídicos A e B (13 e 14),<sup>15</sup> goniotrioinina (15)<sup>19</sup> e marinisporolídeo C (20)<sup>17,18</sup> tiveram reações aldólicas com indução assimétrica controlada pelo aldeído e, por fim, os produtos naturais e não naturais, ericanona (16),<sup>20</sup> criptocariol A (17),<sup>21</sup> atorvastatina cálcica (18)<sup>22</sup> e marinisporolídeo (20)<sup>17,18</sup>, tiveram reações aldólicas com indução assimétrica controlada pela cetona. Além da nossa experiência com sínteses totais envolvendo o uso de reações aldólicas, os compostos bioativos CMI-977 (LDP-977) (22)<sup>23</sup> e dasatinibe (23), além do produto natural de origem brasileira ciclopenteno-1,3-diona (21)<sup>24</sup>, tiveram suas sínteses concluídas em nosso laboratório sem o uso da reação aldólica. Nas seções seguintes, descreveremos algumas das sínteses totais de produtos naturais realizadas no LQOS cujas etapas-chave são baseadas em reações aldólicas.

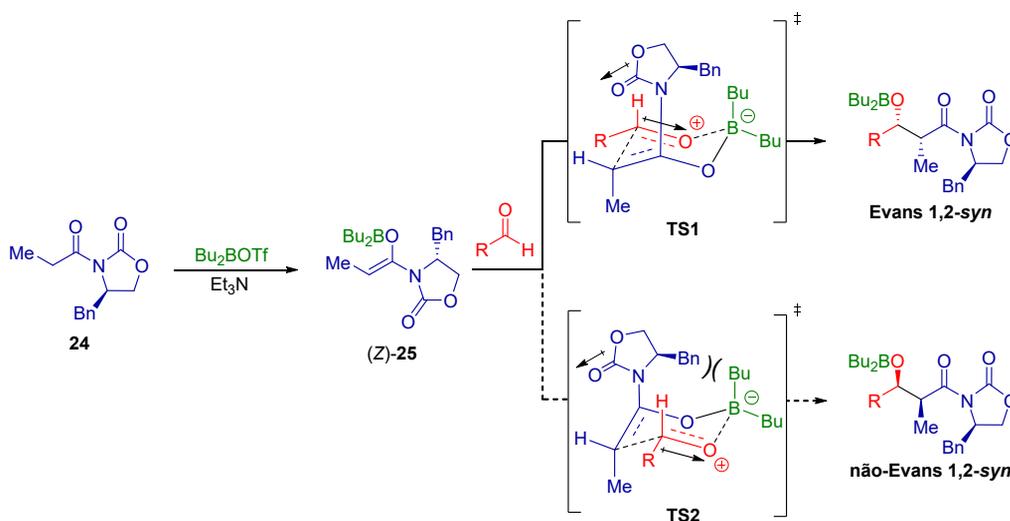


**Figura 1.** Produtos naturais e não naturais que tiveram suas sínteses totais realizadas no LQOS.

## INDUÇÃO ASSIMÉTRICA CONTROLADA POR AUXILIARES QUIRAIS: SÍNTESES TOTAIS DAS CROCACINAS C E D E SÍNTESE TOTAL DA CALISTATINA A

A introdução de oxazolidinonas como auxiliar quiral em reações aldólicas foi realizada pelo grupo de pesquisas de David Evans em 1981.<sup>25</sup> A facilidade na introdução e remoção do auxiliar, aliada a altas seletividades no processo de enolização e discriminação das faces do enolato, bem como na facilidade de obtenção de ambos enantiômeros tornam a oxazolidinona de Evans um dos auxiliares quirais mais empregados em síntese orgânica.<sup>26</sup>

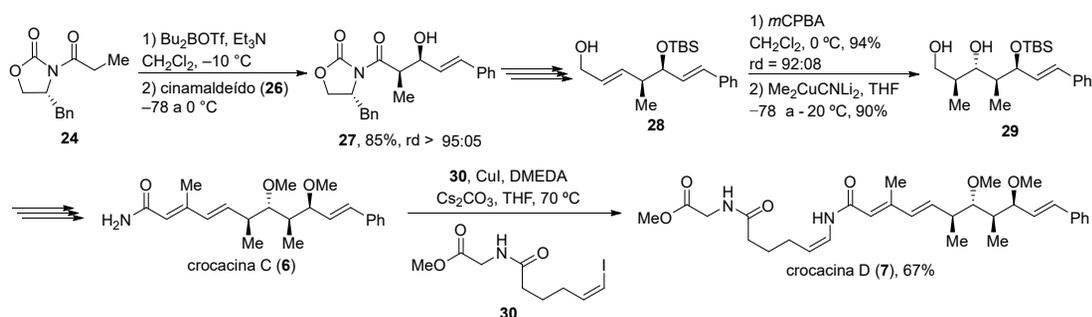
A alta seletividade observada para essa transformação pode ser explicada através dos estados de transição competitivos **TS1** e **TS2** (Esquema 2). De acordo com Evans et al., a reação aldólica envolvendo o enolato de boro *Z*-**25** passa por um estado de transição cíclico de seis membros do tipo cadeira. Tanto em **TS1** quanto em **TS2** observa-se uma minimização do momento de dipolo entre a carbonila do aldeído e a carbonila da oxazolidinona. O estado de transição **TS2** é desfavorecido diante do estado de transição **TS1** por apresentar interações estéricas desfavoráveis entre o grupo benzila do auxiliar quiral e um dos ligantes da borana.<sup>27</sup>



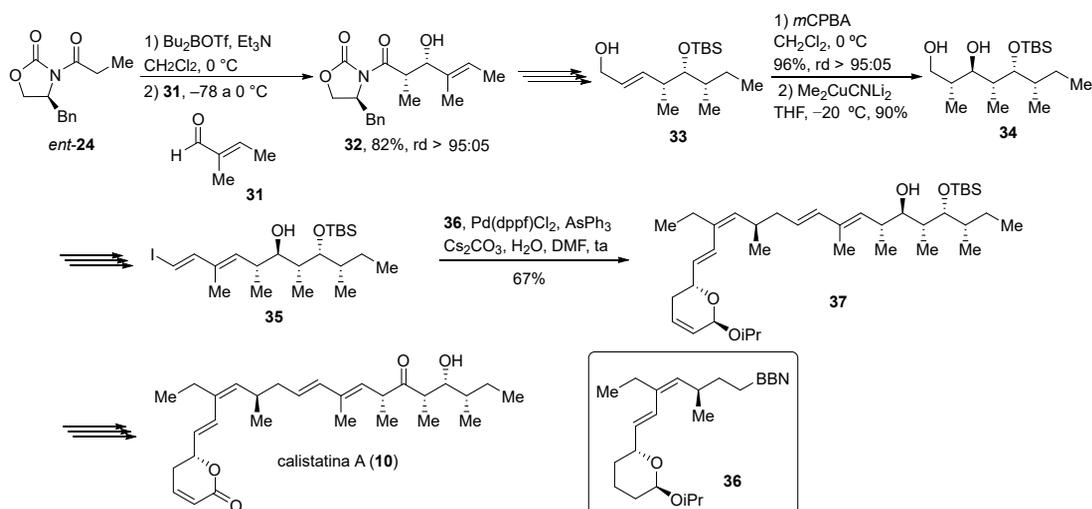
**Esquema 2.** Estados de transição competitivos na reação aldólica envolvendo o enolato de boro da oxazolidinona de Evans.

Entre os anos de 2001 e 2005, o nosso grupo de pesquisas completou a síntese total das crocacinas C e D (**6** e **7**, Esquema 3).<sup>8,9</sup> As crocacinas C e D pertencem ao grupo de compostos isolados a partir de extratos de *Chondromyces crocatus* e *Chondromyces pediculatus*, são potentes inibidores de culturas de células animais e várias leveduras e fungos e são inibidores moderados de bactérias Gram-positivas. A reação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona **24** e o cinamaldeído (**26**) levou à formação do aduto de aldol **27** em 85% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 95:05. Após algumas etapas, o álcool alílico **28** foi obtido. A epoxidação do composto **28** (94%, rd = 92:08), seguida pelo tratamento com  $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$  do epóxido correspondente, forneceu o composto **29** que, após algumas manipulações, gerou a crocacina C (**6**). O acoplamento cruzado entre a crocacina C e o iodeto vinílico **30** catalisado por cobre forneceu a crocacina D (**7**) em 67% de rendimento.

Também em 2005, completamos a síntese total da calistatina A (**10**, Esquema 4),<sup>12</sup> um potente antitumoral isolado a partir da esponja marinha *Callyspongia truncata*. A reação aldólica entre o enolato de boro da oxazolidinona *ent*-**24** e o aldeído **31** levou à formação do aduto de aldol **32** em 82% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 95:05. Após algumas etapas, o álcool alílico **33** foi obtido. A epoxidação do composto **33** com *m*CPBA (96%, rd > 95:05), seguida de alquilação com  $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ , forneceu o composto **34**, precursor do intermediário **35**, em 90% de rendimento. O acoplamento cruzado entre o boronato **36** e o iodeto de vinila **35** levou à formação do composto **37** em 67% de rendimento que, após algumas transformações, forneceu a calistatina A (**10**).



Esquema 3. Sínteses totais das crocacininas C e D (6 e 7).



Esquema 4. Reação aldólica na síntese total da calistatina A (10).

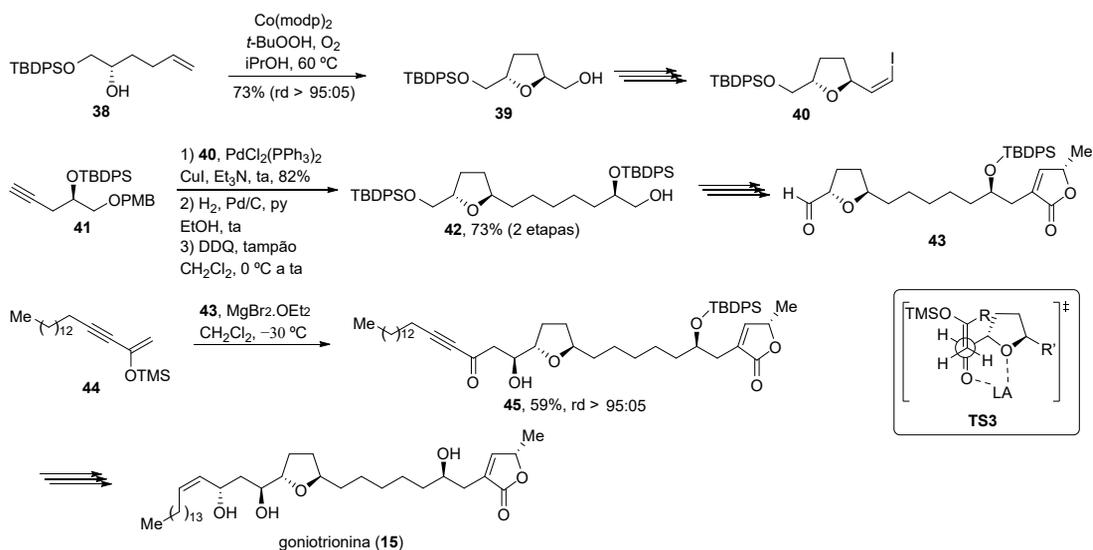
## INDUÇÃO ASSIMÉTRICA CONTROLADA PELO ALDEÍDO: A REAÇÃO ALDÓLICA DE MUKAIYAMA NA SÍNTESE TOTAL DA GONIOTRIONINA

A reação aldólica de Mukaiyama consiste na adição de um enolsilano a um aldeído catalisada por um ácido de Lewis. Essa reação foi primeiramente descrita por Mukaiyama et al. em 1973.<sup>28</sup> Uma vez que essa reação passa por um estado de transição aberto, invariavelmente, centros estereogênicos no enolato não influenciam a criação do novo centro estereogênico e a indução assimétrica é governada por centros estereogênicos presentes no aldeído.<sup>5</sup>

Ao longo dos anos, inúmeros modelos para explicar seletividades observadas, principalmente no que diz respeito à indução assimétrica 1,2 e 1,3, como, por exemplo, os modelos de Cram, Cram quelado, Cornforth, Karabatsos, Felkin e Felkin-Ahn, foram desenvolvidos.<sup>29</sup> Com isso, um bom grau de previsibilidade pôde ser obtido e, em nosso grupo, foram realizadas algumas sínteses totais a partir de reações aldólicas de Mukaiyama.

A goniotrionina (15), um policetídeo pertencente à classe das acetogeninas anonáceas, foi isolada em 1998 a partir da *Goniothalamus giganteus*, possuindo alta citotoxicidade contra linhagens de células cancerosas como, por exemplo, A-549, MCF-7, A-498, PACA-2 e MCF-7. Em 2012, nosso grupo de pesquisas completou a síntese total desse produto natural (Esquema 5). A ciclização oxidativa de Mukaiyama envolvendo o álcool 38 e catalisada por cobalto levou à formação do tetra-hidrofurano 39 em 73% de rendimento como único diastereoisômero. Após algumas etapas, o iodeto vinílico 40 foi preparado. O acoplamento de Sonogashira (82% de rendimento), seguido por hidrogenação e remoção do grupo protetor PMB, forneceu o álcool 42 (73% de rendimento para duas etapas) que é um intermediário na preparação do aldeído 43.

A reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **44** e o aldeído **43** catalisada por  $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$  levou à formação do aduto de aldol **45** em 59% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 95:05. A alta diastereosseletividade para essa transformação pode ser explicada a partir do estado de transição **TS3**. De acordo com o modelo de Cram quelado, a coordenação do ácido de Lewis bidentado com a carbonila do aldeído e o átomo de oxigênio do tetra-hidrofurano mantém o substrato em uma conformação rígida, o que permite o ataque do enolsilano pela face menos impedida do aldeído.<sup>30</sup>



**Esquema 5.** Reação aldólica de Mukaiyama na síntese total da goniotrioina (**15**).

## INDUÇÃO ASSIMÉTRICA CONTROLADA PELO ENOLATO: A REAÇÃO ALDÓLICA 1,5-ANTI ENVOLVENDO UM ENOLATO DE BORO DE METILCETONA NA SÍNTESE TOTAL DO CRIPTOCARIOL A

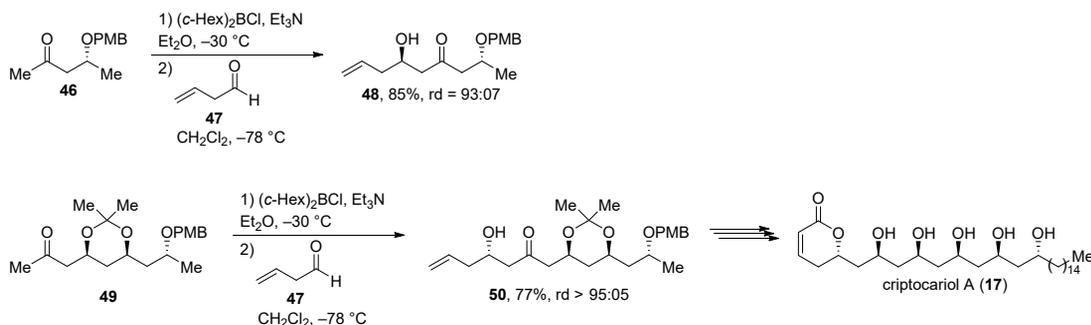
A reação aldólica envolvendo enolatos quirais é uma excelente alternativa para a formação de ligações C–C com a concomitante criação de um novo centro estereogênico, o que é imprescindível para o aumento na convergência de uma síntese total.<sup>31</sup> Dentro desse espaço químico, o nosso grupo de pesquisas tem se dedicado à investigação dos fatores que controlam a seletividade em reações aldólicas entre enolatos de boro de  $\beta$ -alcoxi metilcetonas e aldeídos.<sup>32-43</sup>

Em 2015, nosso grupo de pesquisas completou a síntese total do criptocariol A (**17**),<sup>21</sup> um produto natural isolado em 2011 a partir de uma coleção da planta *Cryptocarya* sp. da Papua Nova Guiné. Esse produto natural exibe atividade estabilizante para a proteína Pdcd4, um supressor tumoral que pode inibir transformações neoplásticas e atua na regulação de alguns tipos de câncer.

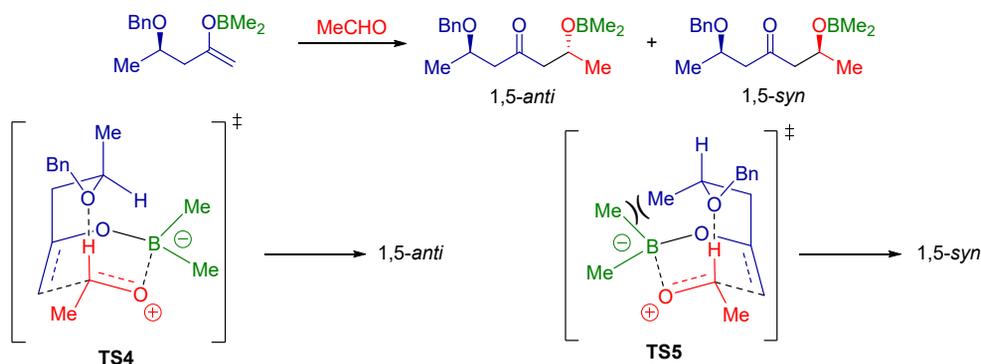
Por duas vezes, a reação aldólica envolvendo um enolato de boro de  $\beta$ -alcoxi metilcetonas e aldeídos acquirais foi utilizada com eficiência (Esquema 6). Inicialmente, a reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **46** e o aldeído **47** levou à formação do aduto de aldol **48** em 85% de rendimento e razão diastereoisomérica de 93:07. Em um segundo momento, a reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **49** e o aldeído **47** forneceu o aduto de aldol **50** em 77% de rendimento e razão diastereoisomérica superior a 95:05.

Os excelentes níveis de seletividade observados para essa reação podem ser explicados a partir dos estados de transição propostos por Paton e Goodman (Esquema 7).<sup>44-46</sup> De acordo com os autores, reações aldólicas entre enolatos de boro de  $\beta$ -alcoxi metilcetonas e aldeídos passam por estados de transição cíclicos de seis membros, com preferência pela conformação bote, uma vez que nessa conformação as interações 1,3-diaxiais são minimizadas entre um dos ligantes da borana e os substituintes do anel. Além disso, o grupo  $\beta$ -alcoxi do enolato de boro está voltado para dentro do anel de seis membros e participa de uma ligação de hidrogênio estabilizante com o grupo C–H formil do aldeído

complexado com o átomo de boro. A preferência pelo estado de transição **TS4** se deve à diminuição das interações estéricas desfavoráveis entre o substituinte alquílico na posição  $\beta$  e um dos ligantes da borana presentes no estado de transição **TS5**.



**Esquema 6.** Reações aldólicas na síntese total do criptocariol A (**17**).



**Esquema 7.** Estados de transição propostos para a indução assimétrica remota 1,5.

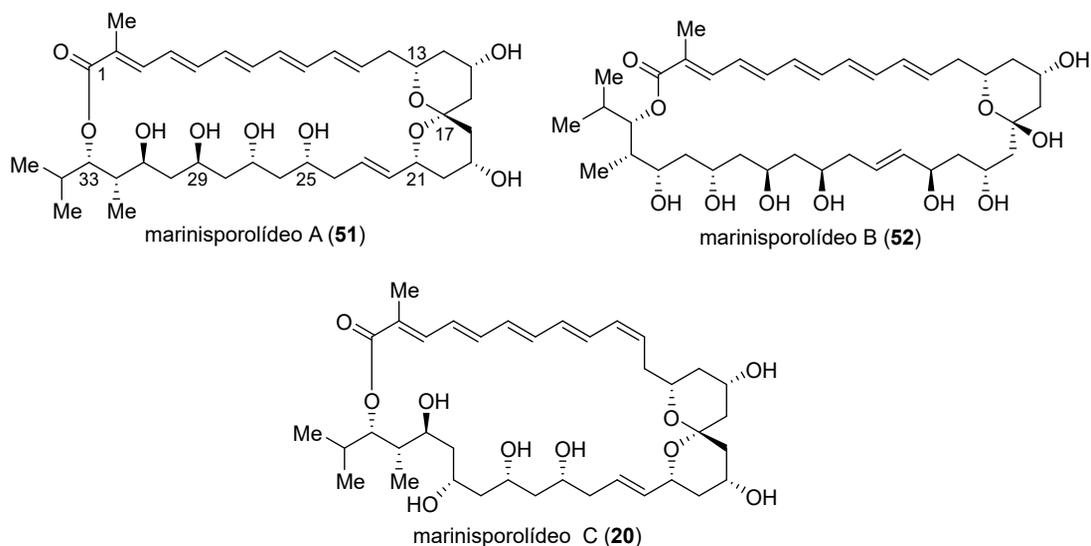
## INDUÇÃO ASSIMÉTRICA CONTROLADA POR DIVERSOS FATORES: SÍNTESE TOTAL DO (-)-MARINISPOROLÍDEO C

Em 2015, o nosso grupo de pesquisas completou a síntese total do marinisporolídeo C (**20**) o que, até então, é a síntese total mais recente realizada em nosso grupo.<sup>17,18</sup> O marinisporolídeo C é um artefato do isolamento dos marinisporolídeos A e B (**51** e **52**) que são compostos fotossensíveis.

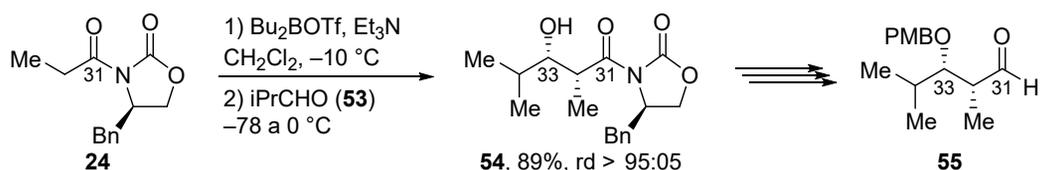
Os macrolídeos oxopolienicos marinisporolídeos A e B (**51** e **52**) foram isolados a partir da cultura salina do actinomiceto marinho *Marinispora*, cepa CNQ-140, por Fenical et al. em 2009 (Figura 2). O marinisporolídeo A (**51**) é uma macrolactona de 34 membros, contendo 11 centros estereogênicos, um espirocetal interno com apenas um efeito anomérico e um pentaeno conjugado. Já o marinisporolídeo B (**52**) é o correspondente hemicetal.

Devido a sua alta complexidade, a síntese total do marinisporolídeo C foi utilizada como campo de prova para uma série de reações aldólicas que foram realizadas desde a criação do LQOS, algumas delas já bem estabelecidas; outras, como, por exemplo, a reação aldólica com indução assimétrica remota 1,5-*anti*, ainda não haviam sido realizadas em um cenário de síntese total pelo grupo.

A estratégia para a síntese do aldeído **55**, que corresponde ao fragmento C31–C35, teve como etapa-chave a reação aldólica entre o auxiliar quiral de Evans **24** e o isobutiraldeído (**53**), levando à formação do aduto de aldol **54** em 89% de rendimento e uma razão diastereoisomérica superior a 95:05 (Esquema 8). Essa reação aldólica foi responsável pela formação dos centros estereogênicos nas posições C32 e C33.

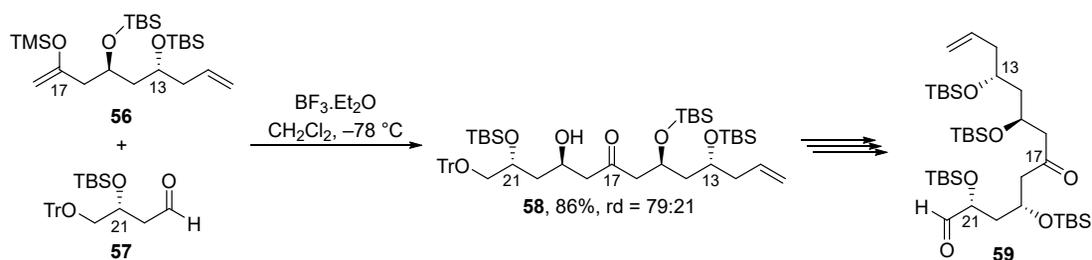


**Figura 2.** Os marinisporólídeos A–C.



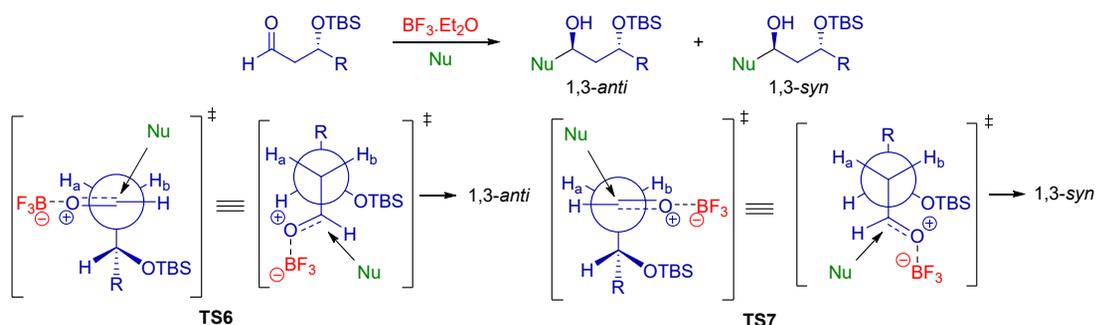
**Esquema 8.** Preparação do fragmento C31–C35 do marinisporólídeo C.

Já a etapa-chave para a união dos fragmentos C10–C18 e C19–C22 foi a reação aldólica de Mukaiyama entre o enolsilano **56** e o aldeído **57**, que levou à formação do aduto de aldol **58** em 86% de rendimento e razão diastereoisomérica de 79:21 (Esquema 9). Após algumas etapas, esse composto forneceu o fragmento **59**.



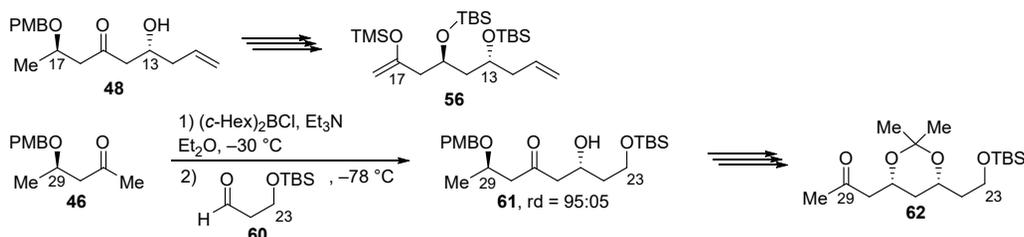
**Esquema 9.** Preparação do fragmento C10–C22 do marinisporólídeo C.

A boa seletividade observada para essa transformação pode ser explicada a partir dos estados de transição **TS6** e **TS7** (Esquema 10). De acordo com Evans et al., a reação aldólica entre um enolsilano (Nu) e um aldeído com centro estereogênico na posição  $\beta$  passa por um estado de transição aberto. Efeitos torcionais impõem ao aldeído uma conformação escalonada entre a ligação formada e os substituintes na posição  $\alpha$ . Além disso, a ligação formada está numa relação *anti* com a ligação  $\text{C}\alpha\text{--C}\beta$ , uma vez que essa conformação minimiza interações não ligantes desfavoráveis entre os substituintes na posição  $\alpha$  e o nucleófilo. A formação preferencial do isômero 1,3-*anti* pode ser explicada a partir de uma minimização do momento de dipolo entre as ligações  $\text{C--OTBS}$  e  $\text{C=O}$  presente no estado de transição **TS6**.<sup>47</sup>



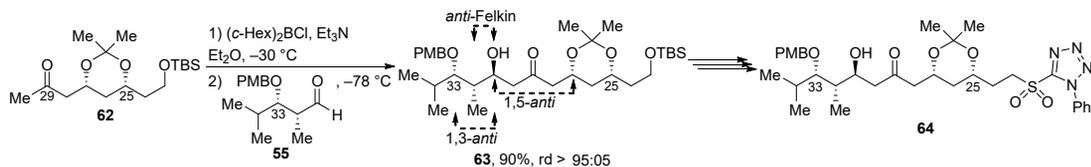
**Esquema 10.** Estados de transição propostos para a indução assimétrica 1,3.

Uma das reações que foram mais sistematicamente investigadas no grupo ao longo dos anos foi a reação aldólica envolvendo enolatos de boro de  $\beta$ -alcoxi metilcetonas e aldeídos. Essa estratégia foi aplicada com sucesso por duas vezes na síntese total do marinisporolídeo C: para a instalação do centro estereogênico da posição C13 e do centro estereogênico da posição C25 (Esquema 11). O composto **48**, utilizado com sucesso na síntese total do criptocaríol A (**17**, Esquema 6), também foi utilizado na preparação do fragmento C10–C18 do marinisporolídeo C (**56**). A reação aldólica entre o enolato de boro da metilcetona **46** e o aldeído **60** levou à formação do aduto de aldol **61** em uma razão diastereoisomérica de 95:05. Após algumas interconversões de grupos funcionais, a metilcetona **62** foi obtida.



**Esquema 11.** Preparação dos fragmentos C10–C18 e C23–C30 do marinisporolídeo C.

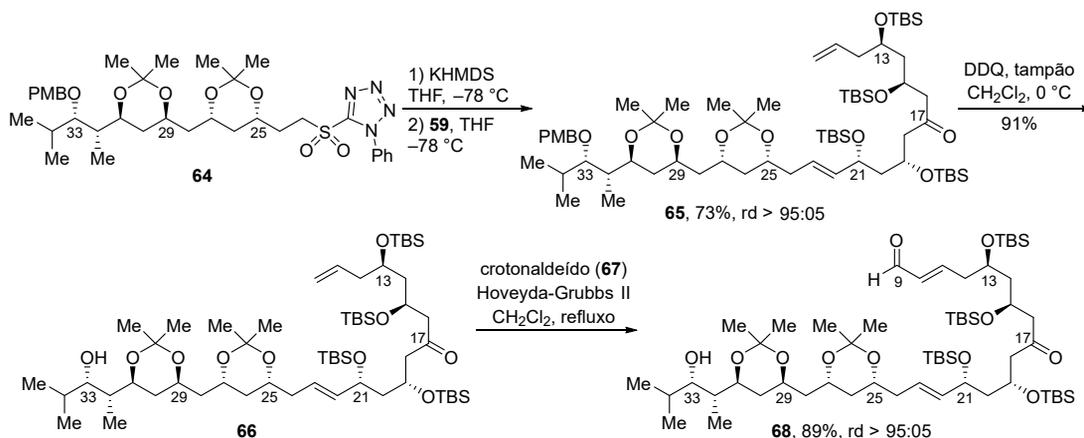
A última reação aldólica realizada nessa síntese total envolveu o enolato de boro de uma metilcetona quiral **62** e o aldeído quiral **55** para a construção da ligação C30–C31 e a instalação do centro estereogênico na posição C31. O centro estereogênico que se desejava obter na posição C31 deveria possuir relação 1,5-*anti* com o centro estereogênico na posição C27, relação *anti*-Felkin com o centro estereogênico na posição C32 e relação 1,3-*anti* com o centro estereogênico na posição C33 (Esquema 12). Em situações como essa, de dupla indução assimétrica, é necessário determinar o senso de indução assimétrica de cada composto de acordo com o sugerido por Masamune.<sup>48</sup> A partir de resultados presentes na literatura,<sup>41,49</sup> esperávamos que excelentes níveis de seletividade fossem obtidos para essa transformação e o aduto de aldol **63** foi obtido em 90% de rendimento como único diastereoisômero. Após algumas etapas, a sulfona **64**, que corresponde ao fragmento C23–C35, foi obtida.



**Esquema 12.** Reação aldólica com dupla indução assimétrica.

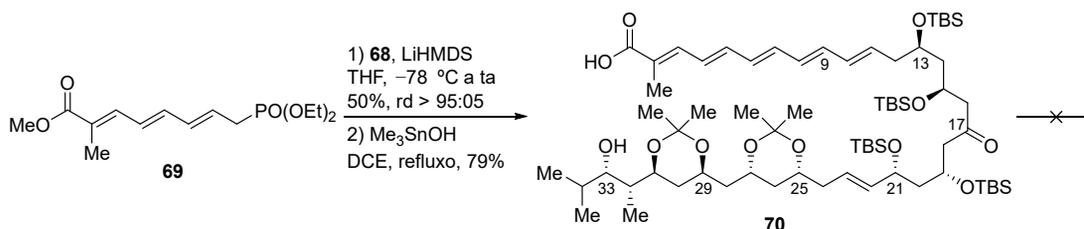
A reação de Julia-Kocięński entre a sulfona **64** e o aldeído **59**, utilizando KHMDS como base, levou à formação da olefina **65** em 73% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 a favor do isômero *E* (Esquema 13). Vale a pena destacar que não foi observado epimerização do centro estereogênico da posição C21.

A remoção do éter *p*-metoxibenzílico do composto **65** utilizando DDQ forneceu o álcool **66** em 91% de rendimento. A reação de metátese cruzada de olefinas entre o composto **66** e o crotonaldeído (**67**), mediada pelo catalisador de Hoveyda-Grubbs de segunda geração, forneceu o aldeído **68**, que corresponde ao fragmento C9–C35 do marinisporólídeo C, em 89% de rendimento e diastereosseletividade superior a 95:05 a favor do isômero *E*.



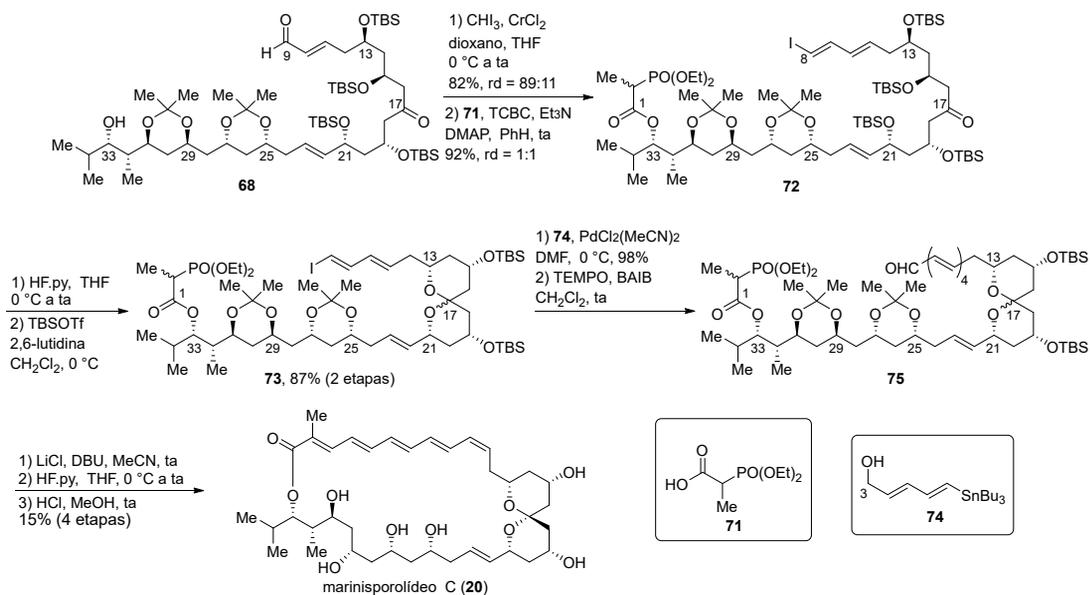
**Esquema 13.** Síntese do fragmento C9–C35 do marinisporólídeo C.

A conclusão da síntese total merece atenção. Inicialmente, nossa proposta era a de forjar a macrolactona do marinisporólídeo A através de uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (50% de rendimento, rd > 95:05), seguida por hidrólise do éster metílico correspondente (79% de rendimento) e reação de macrolactonização envolvendo o seco ácido **70** (Esquema 14). Em nossas mãos, a macrolactonização nunca pôde ser realizada com sucesso e fomos obrigados a alterar a nossa estratégia sintética.



**Esquema 14.** Tentativa de macrolactonização do seco ácido **70**.

Por fim, a estratégia que se mostrou exitosa está delineada no esquema 15. O aldeído **68** foi convertido no composto **72** após uma reação de olefinação de Takai-Utimoto (82% de rendimento, rd = 89:11), seguida por uma esterificação de Yamaguchi (92% de rendimento, rd = 1:1). Após a formação do espirocetal e proteção das hidroxilas com TBSOTf e 2,6-lutidina, o composto **73** foi obtido. Uma reação de acoplamento cruzado de Stille entre o iodeto vinílico **73** e a estanana **74**, seguida por oxidação com TEMPO e BAIB, levou à formação do aldeído **75**, que foi utilizado na próxima etapa sem caracterização. Por fim, a etapa de macroclicização foi alcançada através de uma reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons intramolecular. Com a remoção dos grupos protetores, o marinisporólídeo C foi obtido em 15% de rendimento para quatro etapas.



Esquema 15. Síntese total do marinisporolideo C.

## AGRADECIMENTOS

L.C.D. agradece a todos os alunos de graduação, pós-graduação e pesquisadores de pós-doutorado do Laboratório de Química Orgânica Sintética que passaram por seu laboratório e contribuíram para fazer da química orgânica uma ciência cada vez mais vibrante. L.C.D., E.C.L.Jr. e M.A.B.F. agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, por todo auxílio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Borodin, A. *J. Prakt. Chem.* **1864**, 93, 413.
- A condensação aldólica já era uma reação conhecida desde 1838, através dos estudos de Robert Kane. Kane, R. *J. Prakt. Chem.* **1838**, 15, 129.
- Filgueiras, C. A. L. *Quim. Nova* **2002**, 25, 1040.
- Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7506.
- Dias, L. C.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B. Em *Modern Methods in Stereoselective Aldol Reactions*. Mahrwald, R., ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2013, cap. 5.
- Woodward, R. B. Em *Frontiers in Bioorganic Chemistry and Molecular Biology*. Ovchinnikov, Y. A.; Kolosov, M. N., eds. Elsevier/North-Holland: Amsterdam, 1979, pp. 39-58.
- Nugent, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8936.
- Dias, L. C.; Oliveira, L. G. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3951.
- Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Vilcachagua, J. D.; Nigsch, F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2225.
- Dias, L. C.; Oliveira, L. G.; Sousa, M. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 265.
- Dias, L. C.; Steil, L. J.; Vasconcelos, V. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 147.
- Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4762.
- Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1017.
- Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, 2012.
- Dias, L. C.; Salles, A. G., Jr. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5584.
- Dias, L. C.; Polo, E. C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4072.
- Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6278.
- Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3019.
- Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4046.
- Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 980.
- Dias, L. C.; Kuroishi, P. K.; de Lucca, E. C., Jr. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3575.
- Dias, L. C.; Vieira, A. S.; Barreiro, E. J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2291.

23. Dias, L. C.; Farina, L. S.; Ferreira, M. A. B. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 184.
24. Dias, L. C.; Shimokomaki, S. B.; Shiota, R. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 482.
25. Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.
26. Ferreira, M. A. B.; Dias, L. C.; Leonarczyk, I. A.; Polo, E. C.; de Lucca, E. C., Jr. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 547.
27. Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.
28. Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011.
29. Para uma excelente revisão sobre modelos estereoquímicos na adição a carbonila em português, ver: Martins, B. S.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. *Quim. Nova* **2017**, *40*, 342.
30. Cram, D. J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748.
31. Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237.
32. Dias, L. C.; Baú, R. Z.; de Sousa, M. A.; Zukerman-Schpector, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4325.
33. Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles Jr., A. G.; Steil, L. J.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10461.
34. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4629.
35. Dias, L. C.; Salles, A. G., Jr. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2213.
36. Dias, L. C.; Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4869.
37. Dias, L. C.; Marchi, A. A.; Ferreira, M. A. B.; Aguilar, A. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6299.
38. Dias, L. C.; Pinheiro, S. M.; Oliveira, V. M.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F.; Aguilar, A. M.; Zukerman-Schpector, J.; Tiekink, E. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8714.
39. Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5056.
40. Dias, L. C.; de Lucca, E. C., Jr.; Ferreira, M. A. B.; Garcia, D. C.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1765.
41. Dias, L. C.; Polo, E. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3766.
42. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 2007.
43. Dias, L. C.; Aguilar, A. M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 451.
44. Paton, R. S.; Goodman, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4299.
45. Goodman, J. M.; Paton, R. S. *Chem. Commun.* **2007**, 2124.
46. Paton, R. S.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1253.
47. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4322.
48. Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.
49. Evans, D. A.; Dart, M. J.; Duffy, J. L.; Yang, M. G.; Livingston, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6619.



## AZA-HETEROCICLOS: DE SENSORES QUÍMICOS A ANTIMICROBIANOS E MODULADORES DE ANTIBIÓTICOS PARA BACTÉRIAS MULTIRRESISTENTES

Iêda Maria Begnini<sup>a</sup>, Ricardo Andrade Rebelo<sup>a</sup> e Luiz Everson da Silva<sup>b</sup>

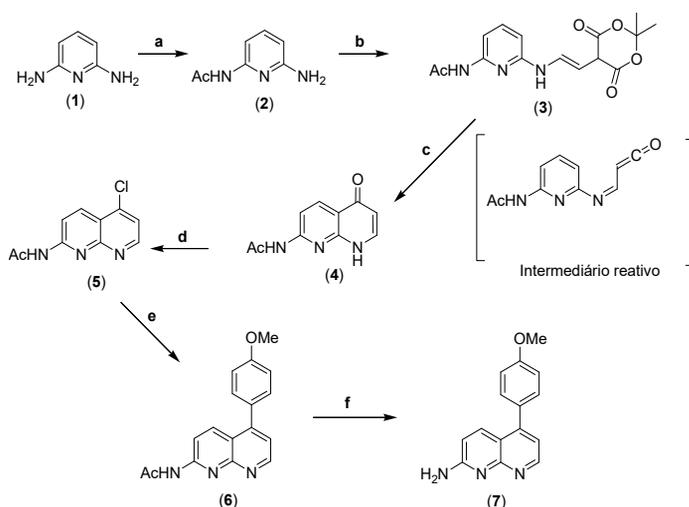
**Palavras-chave:** heterociclos nitrogenados; ácido de Meldrum; sulfonamidas

### INTRODUÇÃO

A síntese e o estudo das propriedades de compostos orgânicos bioativos ocupam papel central nas atividades do grupo SINETEC – Síntese e Tecnologia. Ênfase é dada à síntese de heterociclos aromáticos nitrogenados, podendo ser associados às propriedades citotóxicas (antimicrobiana e antineoplásica), fluorogênica e reguladora de crescimento vegetal, entre outras. Neste capítulo, apresentamos os avanços na pesquisa com quimiossensores aniônicos, de moduladores de antibióticos padrões (eritromicina, tetraciclina e fluoroquinolonas) e de compostos bioativos associados à atividade antimicrobiana aos agentes etiológicos de doenças negligenciadas (tripanossomíase e leishmaniose).

### QUIMIOSSENSOR FLUOROGÊNICO

Sensores químicos fluorogênicos para a detecção seletiva de ânions foram preparados explorando a capacidade de coordenação do núcleo 1,8-naftiridínico.<sup>1</sup> A síntese do núcleo heterocíclico tem como etapas principais a termo-ciclização do derivado piridilaminoilideno do ácido de Meldrum (**3**) e o acoplamento de Suzuki para (**6**) (Esquema 1).



Reagentes e condições experimentais: (a) anidrido acético, THF, trietilamina, 12 h, 45%; (b) ácido de Meldrum, trimetilortoformato, refluxo, 82%; (c) éter difenílico, refluxo, 15 min, 84%; (d) POCl<sub>3</sub>, 90-95°C, 1,5 h, 63%; (e) ácido 4-metoxifenilborônico, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, benzeno, etanol, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, refluxo, 14 h, 54%; (f) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 10%, refluxo, 5 min, 85%.

**Esquema 1.** Esquema reacional para a preparação do quimiossensor aniônico 4-metoxifenil-1,8-naftiridínico (**7**).

a Programa de Pós-Graduação em Química-PPGQ do Centro de Ciências Exatas e Naturais-CCEN, Universidade Regional de Blumenau

b Programa de Pós-Graduação em Desenvolvimento Territorial Sustentável, Setor Litoral, Universidade Federal do Paraná

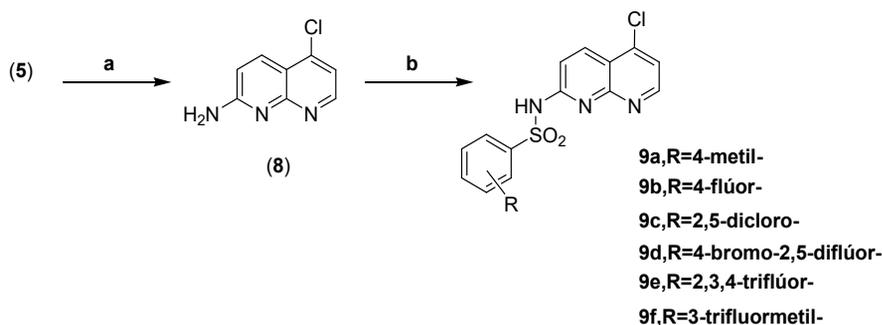
Esta abordagem sintética se inicia com a monoacetilação da diaminopiridina comercial (1), conduzindo à amida (2) em rendimento moderado (45%). O produto de condensação de (2) com o derivado metoximetileno do ácido de Meldrum (produzido *in situ*) conduz ao precursor (3) do núcleo naftiridínico. Sua termociclização, por via do intermediário reativo cetenoimina, produz exclusivamente o produto termodinâmico desejado (4) em rendimento elevado. Embora os halogênios bromo e iodo sejam grupos de saída superiores, quando comparados ao cloro, este último é mais acessível. Felizmente, em sistemas  $\pi$ -deficientes o cloro é bastante reativo, permitindo a arilação de (5) utilizando a reação de Suzuki em condições clássicas. O produto (6) formado foi então estudado quanto às suas propriedades físicas para atuar como quimiossensor. No entanto, os rendimentos quânticos ( $\Phi$ ) obtidos para (6), tendo-se o sulfato de quinina como referência, foram baixos; por exemplo, em DMSO, o valor foi de apenas 0,03. A hidrólise de (6) conduziu ao amino derivado (7), sendo este um grupo elétron-doador mais eficiente, afetando favoravelmente tanto a densidade eletrônica do sistema aromático quanto a basicidade dos nitrogênios naftiridínicos. O rendimento quântico em DMSO aumentou para 0,37 e o pKa, que em (6) foi de 3,83, em (7) adquiriu o valor de 6,18, indicando a formação de um sistema mais eficiente de complexação. Nos estudos de detecção de ânions por deslocamento, a naftiridina (7) inicialmente forma complexo com cobre (II), resultando no *quenching* da fluorescência. Posteriormente, diferentes ânions foram testados para avaliar a regeneração da fluorescência por deslocamento do cobre (II). O sistema apresentou alta seletividade para o ânion cianeto, com regeneração total dessa propriedade espectroscópica.

A estratégia aplicada para a detecção de cianeto em meio aquoso utilizando 1,8-naftiridina (7) é de fácil execução. No entanto, o limite de detecção está acima do mínimo recomendado. Sendo assim, novas estruturas moleculares deverão ser investigadas, objetivando o aumento do rendimento quântico e da constante de associação do ligante ao íon metálico.

## 1,8-NAFTIRIDINAS E PRECURSORES – MODULADORES DE ANTIBIÓTICOS

A inibição dos mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos é uma estratégia de controle de cepas com multirresistências altamente virulentas (MDR). Nossos estudos comprovam que as naftiridinas e precursores, embora não tenham apresentado uma atividade antibacteriana de valor clínico, podem ser utilizadas como inibidores de fluxo putativo com possível ação inibitória sobre as bombas de efluxo Tet(K), MsrA, MepA e NorA, restabelecendo a atividade antibacteriana de fármacos clássicos, eritromicina, tetraciclina e de fluoroquinolonas.

A metodologia de síntese é a mesma aplicada aos quimiossensores (Esquema 1), exceto pela arilação, que deu lugar à sulfonilação do precursor 2-amino-4-cloro-1,8-naftiridina (8), sendo esse obtido pela hidrólise da amida (5) (Esquema 2). A sulfonilação empregando cloretos de sulfonilas comerciais requereu o uso de hidreto de sódio para a desprotonação do grupo amino e consequente aumento da nucleofilicidade da aminonaftiridina (8). Os rendimentos foram de moderados a bons (35-84%). As sulfonamidas assim obtidas (9a-f) e o precursor (4), este por apresentar analogia estrutural às fluoroquinolonas, foram submetidos a diferentes ensaios *in vitro* contra cepas multirresistentes.

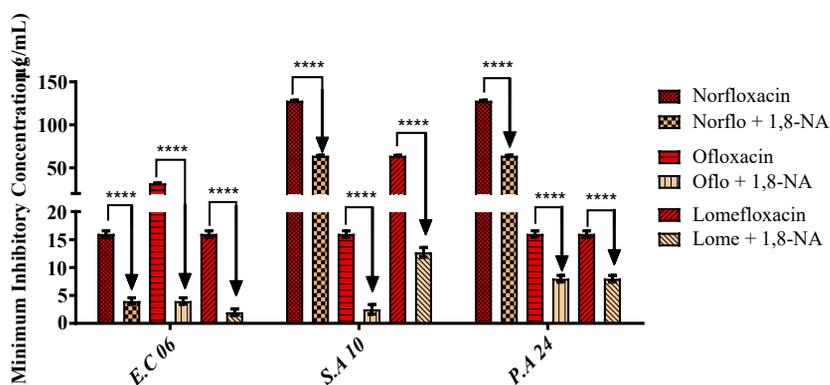


Reagentes e condições experimentais: (a)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 10%, refluxo, 10 min, 91%; (b) i. NaH, THF, 60°C, 1 h; ii. cloreto de benzenossulfonila, 60°C, 1,5-3,5 h, 35-84%.

**Esquema 2.** Esquema reacional para a preparação de 1,8-naftiridinas sulfonamídicas moduladoras de antibióticos.

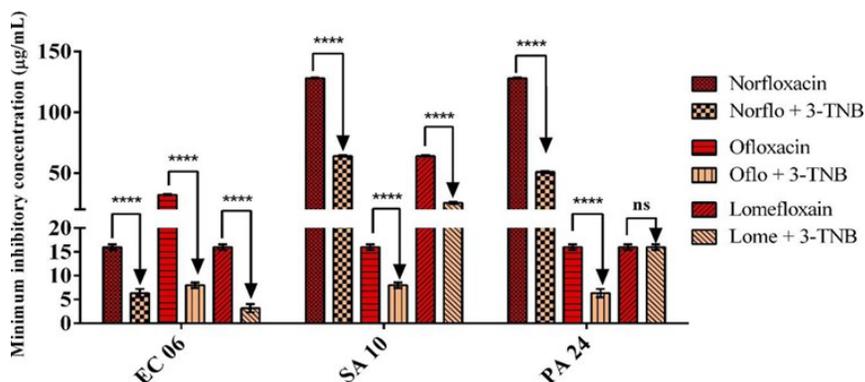
Em um dos trabalhos desenvolvidos,<sup>2</sup> a quinolona (**4**) e a sulfonamida (**9f**) foram testadas contra cepas multirresistentes de *Escherichia coli* (EC-06), *Staphylococcus aureus* (SA-10) e *Pseudomonas aeruginosa* (PA-24). Os estudos demonstraram que tais compostos não apresentam relevância clínica quando empregados isoladamente como antibacterianos. As concentrações inibitórias mínimas foram superiores a 1.024 mg mL<sup>-1</sup>. Por sua vez, quando combinados com as fluoroquinolonas norfloxacina, ofloxacina e lomefloxacina, os resultados foram encorajadores.

Na Figura 1, temos as concentrações inibitórias mínimas para cada um dos antibióticos associados à naftiridinona (**4**) contra as três cepas bacterianas investigadas. A concentração de (**4**) foi a sua CIM/8, ou seja, subinibitória. Em todos os experimentos houve a potencialização da atividade antibacteriana dos antibióticos padrões. Os resultados mais expressivos foram observados na associação de (**4**) com ofloxacina e lomefloxacina, destacando-se o efeito da combinação de (**4**) com lomefloxacina contra *E. coli*.



**Figura 1.** Atividade moduladora de antibiótico da 7-acetamido-1,8-naftiridin-4(1H)-ona (1,8-NA, **4**) em combinação com norfloxacina, ofloxacina e lomefloxacina contra *E. coli* 06, *S. aureus* 10 e *P. aeruginosa* 24.

Na Figura 2, temos as concentrações inibitórias mínimas para cada um dos antibióticos associados à sulfonamida (**9f**) contra as três cepas bacterianas investigadas. Concentração subinibitória de (**9f**) foi também empregada. Em todos os experimentos houve a potencialização da atividade antibacteriana dos antibióticos padrões, exceto para a combinação de lomefloxacina contra a cepa de *P. aeruginosa*.



**Figura 2.** Atividade moduladora de antibiótico da 3-trifluormetil-N-(5-cloro-1,8-naftiridin-2-il)-benzenossulfonamida (3-TNB, **9f**) em combinação com norfloxacina, ofloxacina e lomefloxacina contra *E. coli* 06, *S. aureus* 10 e *P. aeruginosa* 24.

Objetivando avaliar o mecanismo de ação das naftiridinas sulfonamídicas, os compostos (**9a**, **9c**, **9e** e **9f**) (Esquema 2) foram testados contra cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* incorporando as bombas de efluxo Tet (K), que seletivamente exclui tetraciclina (cepa IS-58), e a MsrA, que elimina eritromicina (cepa RN4220).<sup>3</sup>

Novamente, os compostos isoladamente não apresentaram atividade antibacteriana de relevância clínica, no entanto, potencializaram os antibióticos testados contra as duas cepas de *S. aureus*. As sulfonamidas mais ativas foram a (**9a**) e (**9e**), com grupos substituintes realizando efeitos eletrônicos antagônicos. Contra a cepa IS-58, ambas as naftiridinas diminuíram a CIM da tetraciclina 6,3 vezes. Para a cepa RN4220 os resultados foram ainda mais surpreendentes, com redução da CIM para a eritromicina em 64 vezes quando associada à (**9a**) e 32 vezes quando associada à (**9e**).

As sulfonamidas (**9a**, **9c**, **9e** e **9f**) também foram submetidas a estudos *in silico* e *in vitro* contra cepas mutantes de *Staphylococcus aureus* (SA-1199 e SA-1199B), contendo a bomba de efluxo NorA.<sup>4</sup> Os estudos *in silico* demonstraram que as sulfonamidas eram capazes de se ligar à estrutura proteica da bomba de efluxo. Os estudos *in vitro* foram conduzidos com norfloxacina, antibiótico da classe das fluoroquinolonas, e brometo de etídio, conhecido agente intercalador do DNA e inibidor da referida bomba de efluxo. Resultados promissores foram obtidos com todas as naftiridinas sulfonamídicas testadas, que potencializaram a atividade antibacteriana da norfloxacina e do brometo de etídio. Tais compostos devem atuar como possíveis inibidores de bomba de efluxo NorA de *S. aureus*.

De modo semelhante, o precursor (**3**) (Esquema 1) também foi testado contra as bactérias multirresistentes *E. coli* 06, *S. aureus* 10 e *P. aeruginosa* 24. Os valores de CIM obtidos para (**3**) foram, sem exceção, superiores a 1.024 mg mL<sup>-1</sup>, consequentemente, sem importância clínica. No entanto, quando associado a antibióticos fluoroquinolônicos em concentrações subinibitórias (CIM/8), observou-se a potencialização da atividade antibacteriana da norfloxacina, ofloxacina e lomefloxacina. Os resultados mais expressivos foram obtidos na associação com ofloxacina, potencializada 8 vezes contra *E. coli* e 4 vezes contra *P. aeruginosa*. A cepa de *S. aureus* foi mais sensível ao antibiótico lomefloxacina, com redução da CIM de 64 mg mL<sup>-1</sup> para 16 mg mL<sup>-1</sup>.<sup>5</sup>

## QUINOLINAS SULFONAMÍDICAS E SEUS COMPLEXOS

### - EFICIENTES ANTIPROTOZOÁRIOS

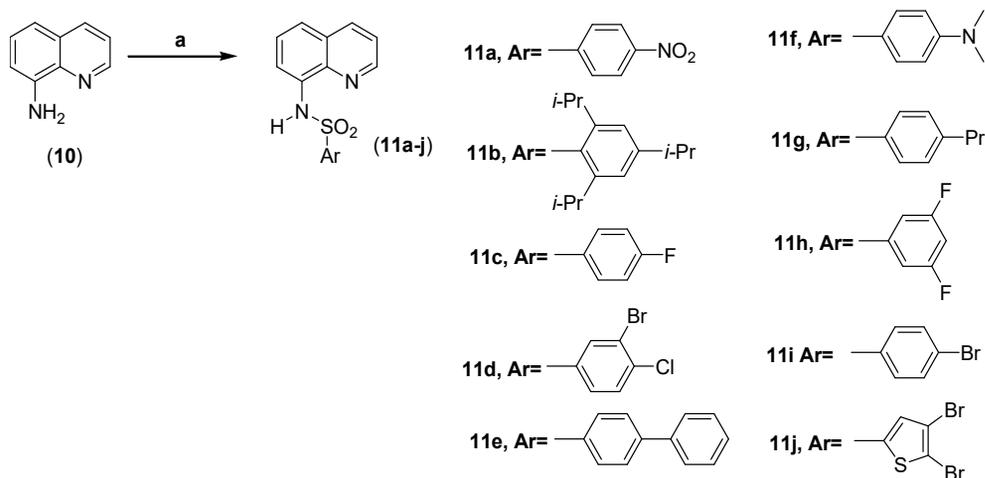
O uso de derivados quinolínicos como antiprotozoários é bem estabelecido na literatura. Embora haja um grande volume de estudos experimentais, o uso desse sistema heterocíclico ainda permanece com algumas lacunas, sendo essa uma oportunidade para áreas ativas de pesquisa. Por outro lado, as sulfonamidas se apresentam como grupamento farmacofórico bem difundido e aceito, com ampla variedade de atividades biológicas, especialmente antimicrobiana, e baixa toxicidade. A investigação de moléculas híbridas é uma estratégia comumente adotada em química medicinal, conduzindo a candidatos terapêuticos em potencial. A presente estratégia foi adotada neste trabalho.

Nesse sentido, 8-amino-quinolinas sulfoniladas foram preparadas a partir da 8-aminoquinolina (**10**) com cloretos de benzenossulfonilas, todos de procedência comercial. No Esquema 3, temos as condições reacionais empregadas e as respectivas estruturas obtidas (**11a-j**). A sulfonilação exigiu condições mais brandas por tratar-se de um nucleófilo mais forte quando comparado à amino-naftiridina (**8**). Os rendimentos foram de satisfatórios a excelentes (65-97%). Os compostos sintetizados foram testados em culturas de *Leishmania amazonensis* (cepa 575), *Leishmania chagasi* (cepa PP75) e *Trypanosoma cruzi* (cepa Y).<sup>6</sup>

A atividade leishmanicida foi observada para a maioria dos compostos testados, excetuando-se **11a**, **11b** e **11c** para ambas as espécies. As quinolinas sulfoniladas mais ativas contra *L. amazonensis* foram **11d**, **11h** e **11j**, com concentrações inibitórias 50% (IC<sub>50</sub>) de 2,25 μM, 2,12 μM e 2,85 μM, respectivamente. Contra *L. chagasi* os mesmos compostos foram os mais ativos, apresentando CIMs ainda mais significativas, 0,56 μM, 0,45 μM e 0,53 μM, respectivamente. Os índices de seletividade (IS) foram bastante favoráveis, apresentando valor mínimo de 24 e máximo de 147. Os resultados indicam que a atividade leishmanicida admite diferentes grupamentos arilas. Por sua vez, a atividade tripanocida foi observada apenas para **11d**, que apresenta o grupo piridil substituído, com IC<sub>50</sub> de 31,75 μM, no entanto, apresentando baixo IS, aproximadamente 2. Foram também calculados os coeficientes de partição octanol-água (ClogP) utilizando *software* livre. Os coeficientes obtidos para os compostos mais ativos ficaram na faixa de 2,84-4,18.

Ampliando o estudo para formas intracelulares de *L. amazonensis* (cepa 575) e *T. cruzi* (cepa Y), os compostos **11d**, **11e** e **11g** mantiveram suas atividades e seletividade. Os compostos **11e** e **11g**

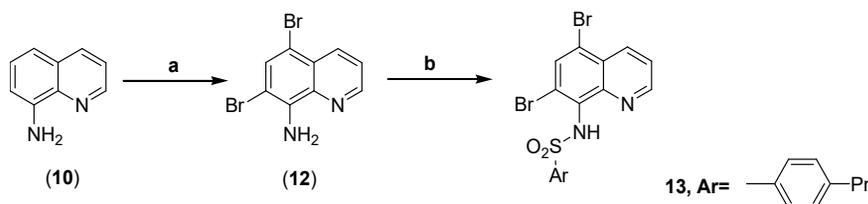
inibiram em 82,1% e 63,7%, respectivamente, o desenvolvimento da forma amastigota de *L. amazonensis* na concentração de 25  $\mu\text{M}$ . O controle positivo anfotericina B inibiu em 97% esse mesmo parasita na concentração de 10  $\mu\text{M}$ . Resultado mais significativo foi observado com a sulfonamida **11d**. Ela inibiu em 84,8% a infecção celular por *L. amazonensis* na concentração de 25  $\mu\text{M}$  e em 96,4% a infecção por *T. cruzi* nessa mesma concentração. A sulfonamida **11d** foi superior ao próprio controle benzonidazol que apresentou atividade inibitória de 92% nessa mesma concentração. Carvalho et al. citam em seu artigo que a quinolina **11d** está entre os mais potentes tripanocidas sulfonamídicos conhecidos.<sup>7</sup>



Reagentes e condições experimentais: a. i. cloreto de benzenossulfonila, piridina, 0°C, 1,5 h; ii. t.a., 12 h, 65-97%.

**Esquema 3.** Preparação das quinolinas arilssulfoniladas (**11a-11j**) a partir da 8-aminoquinolina (**10**).

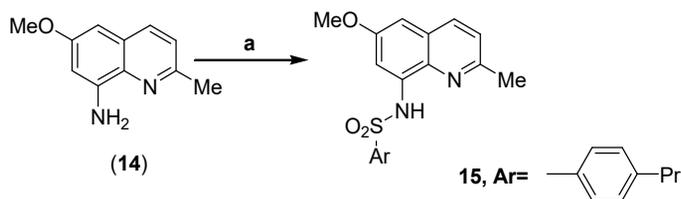
Objetivando avaliar o efeito de substituintes na porção quinolinica, as sulfonamidas (**13**) (Esquema 4) e (**15**) (Esquema 5) foram preparadas. A dibromação de (**10**) foi altamente regioseletiva, ocorrendo no anel de maior densidade eletrônica e de acordo com a influência do grupo amino orto/para-diretor. A quinolina (**15**), contendo um padrão de substituição bastante semelhante ao leishmanicida sitamaquina,<sup>8</sup> foi preparada em rendimento satisfatório (70%) de acordo com a metodologia geral empregada nesse trabalho. Surpreendentemente, as sulfonamidas substituídas na porção quinolinica não apresentaram qualquer atividade contra os protozoários considerados, indicando ser a atividade leishmanicida grandemente dependente do padrão de substituição no anel quinolinico.<sup>7</sup>



Reagentes e condições experimentais: a.  $\text{Br}_2$ , piridina, 0°C; b. *p*-propil- $\text{C}_6\text{H}_4\text{-SO}_2\text{Cl}$ , piridina, 0°C, 1,5 h; ii. t.a., 12 h, 50%.

**Esquema 4.** Preparação da dibromoquinolina arilssulfonilada (**13**) a partir da 5,7-dibromoquinolina (**12**).

Estudos recentes sugerem que a atividade leishmanicida de complexos de cobre poderia estar associada à sua interação com o DNA do parasita. Além disso, importantes atividades biológicas têm sido associadas a cátions quelados de cobre e zinco.<sup>9</sup> Esses fatores nos levaram a sintetizar inicialmente os complexos de cobre (**16**) e zinco (**17**) da Figura 3. Os cátions de cobre e zinco foram complexados com dois derivados quinolinossulfonamídicos em metanol à temperatura ambiente.<sup>6</sup> As suas estruturas moleculares foram estabelecidas de forma inequívoca pela análise de raios X de monocristal.<sup>10,11</sup>



Reagentes e condições experimentais: a. *p*-propil-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>Cl, piridina, 0°C, 1,5 h; ii. t.a., 12 h, 70%.

**Esquema 5.** Preparação da metil-metóxi-quinolina arilsulfonilada (15) a partir na quinolina (14).

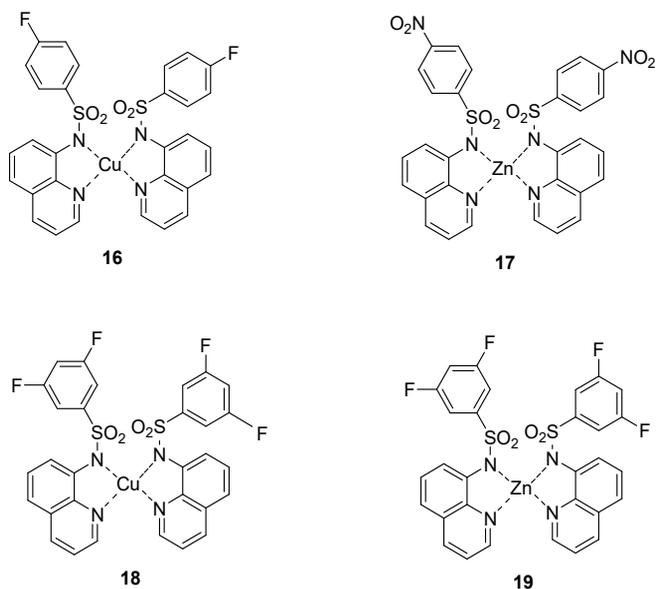
Os complexos foram ativos contra as culturas de *L. amazonensis* (cepa 575), *L. chagasi* (cepa PP75) e *T. cruzi* (cepa Y), obtendo-se para o complexo (16) valores de IC<sub>50</sub> de 2,28 μM, 1,10 μM e 4,10 μM, respectivamente, e com IS mínimo de 3. Nos ensaios com células infectadas, o complexo (16) apresentou citotoxicidade na concentração de 25 μM, no entanto, inibiu a infecção celular de *L. amazonensis* em 88,2% e do *T. Cruzi* em 98%, ambos na concentração de 5 μM. Esses percentuais são próximos aos observados para os controles anfotericina B (97% a 10 μM, *L. spp.*) e benzonidazol (92% a 25 μM, *T. cruzi*). Importante lembrar que o ligante de (16) foi inativo contra todas as cepas testadas. O complexo (17) foi menos ativo para *L. amazonensis* e inativo contra *T. cruzi*.

Posteriormente outros complexos de cobre e zinco foram preparados e testados adicionalmente contra *L. braziliensis*. Entre as estruturas mais promissoras encontramos a (18) e (19), sendo ativas contra todas as cepas testadas, mas principalmente para *Leishmania*. No entanto, esta demonstrou-se inativa no ensaio envolvendo parasita intracelular (forma amastigota de *L. braziliensis*).<sup>12</sup>

De um modo geral, a complexação potencializa a atividade antiparasitária, mas também a sua citotoxicidade.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi demonstrado que heterociclos nitrogenados permitem considerável modulação estrutural para propriedades de relevância tecnológica. Estruturas de variada complexidade com a desejada regioselectividade podem ser acessadas com a correta estratégia e empregando métodos clássicos de síntese.



**Figura 3.** Complexos sulfonamídicos representativos preparados para os ensaios in vitro contra *Leishmania* spp. e *T. Cruzi*.

O heterociclo 1,8-naftiridínico destaca-se pela sua propriedade complexante, podendo ser explorado como reagente analítico e antiparasitário, de acordo com o padrão de substituição considerado. O seu derivado sulfonamídico apresenta grande potencial na modulação de diferentes antibióticos, atuando muito provavelmente nas estruturas proteicas formadoras das bombas de efluxo. Os resultados por ora obtidos nos permitem considerar a investigação dos derivados bioativos em ensaios *in vivo* contra protozoários e bactérias.

## AGRADECIMENTOS

O grupo SINETEC agradece aos parceiros que ao longo dos últimos anos contribuíram para o fortalecimento do grupo e consequentemente ao avanço das pesquisas em *N*-heterociclos. Nominalmente, agradecemos primeiramente a CAPES, CNPq e INCT-Catálise, este na pessoa do prof. Faruk Jose Nome Aguilera (*in memoriam*) e do seu atual coordenador Hugo Alejandro Gallardo Olmedo, pelo apoio com bolsas de pós-graduação e/ou fomento. Aos professores Antonio Carlos Joussef, Mário Steindel e Vanderlei Gageiro Machado (UFSC), Henrique Douglas Melo Coutinho (URCA) e Boris Schmidt (TU DARMSTADT). Também gostaríamos de registrar nosso profundo apreço aos estudantes e ao doutor Sandro Lucio Mireski (pós-doc 2013-2017-FURB), que ao longo desses anos se dedicaram às atividades de laboratório, bem como ao corpo técnico da Universidade Regional de Blumenau-FURB, em especial aos servidores Yan Felipe Schäfer, Giovana Aparecida Vieira e Luciana Vicentini.

## REFERÊNCIAS

1. Nicoletti, C. R.; Garcia, D. N.; da Silva, L. E.; Begnini, I. M.; Rebelo, R. A.; Joussef, A. C.; Machado, V. G. *J. Fluoresc.* **2012**, *22*, 1033.
2. Araújo-Neto, J. B.; Silva, M. M. C.; Oliveira-Tintino, C. D. M.; Begnini, I. M.; Rebelo, R. A.; Silva, L. E.; Mireski, S. L.; Nasato, M. C.; Krautler, M. I. L.; Ribeiro-Filho, J.; Siyadatpanah, A.; Wilairatana, P.; Coutinho, H. D. M.; Tintino, S. R. *Molecules* **2021**, *26*, 7400.
3. Oliveira-Tintino, C. D. M.; Tintino, S. R.; Muniz, D. F.; Barbosa, C. R. S.; Pereira, R. L. S.; Begnini, I. M.; Rebelo, R. A.; Silva, L. E.; Mireski, S. L.; Nasato, M. C.; Krautler, M. I. L.; Pereira, P. S.; Teixeira, A. M. R.; Menezes, I. R. A.; Coutinho, H. D. M.; Silva, T. G. *Microb. Pathog.* **2020**, *147*, 104268.
4. Oliveira-Tintino, C. D. M.; Muniz, D. F.; Barbosa, C. R. S.; Pereira, R. L. S.; Begnini, I. M.; Rebelo, R. A.; Silva, L. E.; Mireski, S. L.; Nasato, M. C.; Krautler, M. I. L.; Pereira, P. S.; Costa, J. G. M. G.; Rodrigues, F. F. G.; Teixeira, A. M. R.; Ribeiro-filho, J.; Tintino, S. R.; Menezes, I. R. A.; Coutinho, H. D. M.; Silva, T. G. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* **2021**, *24*, 233.
5. da Silva, M. M. C.; de Araújo-Neto, J. B.; de Araújo, A. C. J.; Freitas, P. R.; Tintino, C. D. M. O.; Begnini, I. M.; Rebelo, R. A.; Silva, L. E. da; Mireski, S. L.; Nasato, M. C.; Krautler, M. I. L.; Ribeiro Filho, J.; Coutinho, H. D. M.; Tintino, S.R. *Indian J. Microbiol.* **2021**, *61*, 100.
6. da Silva, L. E.; Joussef, A. C.; Pacheco, L. K.; da Silva, D. G.; Steindel, M.; Rebelo, R. A.; Schmidt, B. *Bioorg Med Chem.* **2007**, *15*, 7553.
7. Junqueira, G. G.; Carvalho, M. R.; Andrade, P.; Lopes, C. D.; Carneiro, Z. A.; Sesti-Costa, R.; Silva, J. S.; Carvalho, I. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1872.
8. Loiseau, P. M.; Cojean, S.; Schrével, J. *Parasite* **2011**, *18*, 115.
9. Navarro M.; Gabbiani, C.; Messori, L.; Gambino, D. *Drug Discov Today* **2010**, *15*, 1070.
10. da Silva, L. E.; Joussef, A. C.; Foro, S.; Schmidt, B. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, m1606.
11. da Silva, L. E.; Joussef, A. C.; Foro, S.; Schmidt, B. *Acta Cryst.* **2006**, *E62*, m177.
12. da Silva, L. E.; Sousa Jr., P. T.; Maciel, E. N.; Nunes, R. K.; Eger, I.; Steindel, M.; Rebelo, R. A. *Lett. Drug Des. Discovery* **2010**, *7*, 679.



## SAIS DE TÁLIO(III) EM SÍNTESE ORGÂNICA

Luiz S. Longo Jr<sup>a</sup>, Marcus V. Craveiro<sup>b</sup>, Andréa M. Aguilár<sup>b</sup> e Fernanda I. Bombonato<sup>c</sup>

**Palavras-chave:** sais de tálio(III); contração de anel; ciclização

*Dedicado à memória dos professores e amigos Helena Maria Carvalho Ferraz e Luiz Fernando da Silva Junior (IQ-USP)*

### INTRODUÇÃO

O elemento tálio foi descoberto independentemente pelos químicos W. Crooks em 1861 e C. A. Lamy em 1862, e seu nome é derivado da palavra grega *thallós* (ramo verde) devido à cor verde característica em seu espectro de chama. É um elemento relativamente abundante na crosta terrestre (ca. 1 ppm), sendo encontrado em diferentes minérios, tais como a crookesita, hutchinsonita e lorantida.<sup>1,2</sup> Esse elemento pertence ao grupo 13 da Tabela Periódica, juntamente com boro, alumínio, gálio e índio, diferindo desses pela capacidade de formar compostos estáveis nos estados de oxidação +1 e +3. De modo geral, sais inorgânicos de tálio são estáveis no estado de oxidação +1, enquanto compostos orgânicos são mais estáveis no estado de oxidação +3. Os sais de tálio(III) mais comuns, disponíveis comercialmente a um custo razoável, são o triacetato de tálio(III) (TTA), o trinitrato de tálio(III) (TTN) e o trifluoroacetato de tálio(III) (TTFA).

A utilidade dos sais de tálio(III) em reações orgânicas começou a ser sistematicamente estudada por McKillop e Taylor nos anos 1970, e logo esses compostos ganharam grande popularidade como reagentes úteis e versáteis em Síntese Orgânica.<sup>3,4</sup> Como o íon  $Tl^{3+}$  é um cátion mole (com relação ao conceito de Pearson), comporta-se como um bom ácido de Lewis, de modo que os sais de tálio(III) podem ser utilizados em uma série de transformações orgânicas importantes, tais como rearranjos oxidativos de cetonas enolizáveis e olefinas, reações de ciclização de substratos insaturados (principalmente álcoois e ácidos carboxílicos insaturados), alfa-oxidação de cetonas enolizáveis, oxidação de fenóis e compostos nitrogenados, reações de oxitaliação aromática, acoplamentos oxidativos (formação de ligações dissulfeto), entre outras.<sup>5</sup>

A partir da década de 1980, a química dos sais de tálio(III) ganhou maiores contribuições com os trabalhos realizados pelo grupo da Prof<sup>a</sup>. Helena Ferraz (*in memoriam*), no Instituto de Química da Universidade de São Paulo,<sup>6,7</sup> que passou a estudar principalmente as reações de ciclização de substratos insaturados promovidas por essa classe de reagentes. Mais tarde, já nas décadas de 1990 e 2000, o grupo iniciou vários estudos sobre reações de contração de anel de cetonas enolizáveis e olefinas mediadas por sais de tálio(III), com contribuição do Prof. Luiz Fernando da Silva Junior (*in memoriam*), àquela altura um aluno de pós-graduação da Prof<sup>a</sup>. Helena e posteriormente com seu próprio grupo de pesquisa no instituto. Os dois grupos do IQ-USP, em uma parceria produtiva de mais de 10 anos, contribuíram significativamente para o entendimento das reações orgânicas promovidas por sais de tálio(III), com aplicações em várias sínteses totais de produtos naturais importantes, como descrito em mais detalhes neste capítulo.

a Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo

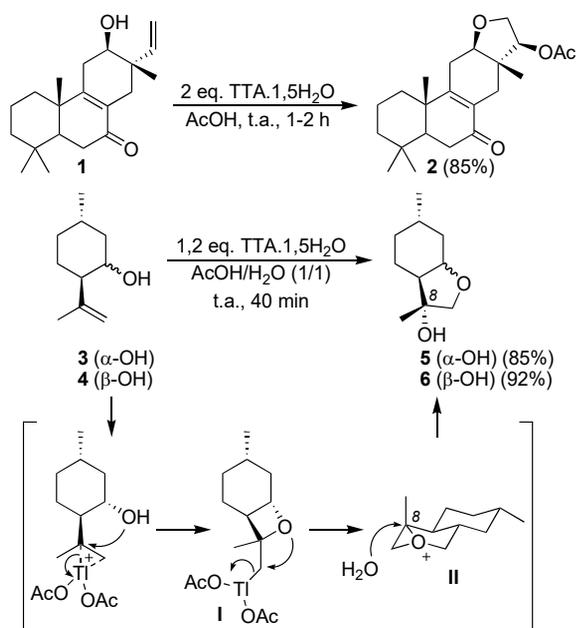
b Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Departamento de Química, Universidade Federal de São Paulo

c Instituto de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Federal de Juiz de Fora

## REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE SUBSTRATOS INSATURADOS

Compostos insaturados contendo um nucleófilo interno (grupos -OH ou -CO<sub>2</sub>H, principalmente) podem sofrer reações de ciclização, quando submetidos à reação com sais de tálio(III). Em 1986, o grupo de pesquisa estudou as reações de ciclização do tipo *5-endo-trig* em 3-alquenóis monoterpênicos e diterpênicos naturais promovidas por sais de tálio(III), as quais permitiram obter os respectivos produtos de ciclização (Esquema 1; exemplos selecionados).<sup>8,9</sup> Mais especificamente, quando o isopulegol **3** ou o neoisopulegol **4** foram tratados com sais de tálio(III) (TTA ou TTN) em AcOH/H<sub>2</sub>O (1/1) à temperatura ambiente, os respectivos éteres cíclicos **5** e **6** puderam ser obtidos em rendimentos superiores a 80% e com elevada estereosseletividade.

Os autores propuseram um mecanismo para explicar a estereosseletividade observada no fechamento do anel (Esquema 1, exemplificado para **3**),<sup>9</sup> através da formação de um intermediário cíclico oxitaliado **I**, o qual sofre posterior eliminação de tálio(I) assistida pelo átomo de oxigênio, fornecendo o íon oxônio **II**. Este, por sua vez, sofre ataque de uma molécula de água pela face oposta à ligação C-O que se quebra, explicando a obtenção dos éteres cíclicos como único epímero em C8. Mais tarde, o éter cíclico **5** foi utilizado como intermediário na síntese total da (-)-mintlactona, uma lactona monoterpênic natural encontrada no óleo essencial de *Mentha* sp.<sup>10</sup>



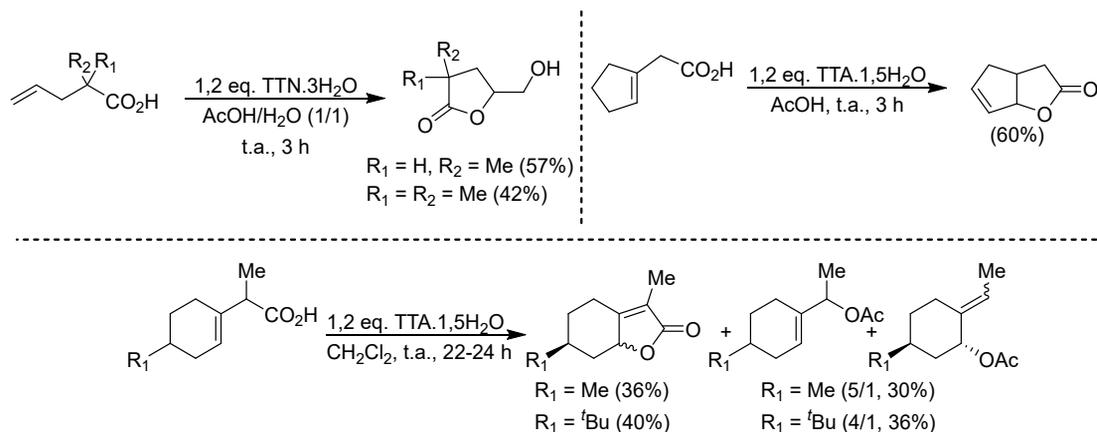
Esquema 1

Ácidos carboxílicos insaturados também podem sofrer reações de ciclização mediadas por sais de tálio(III), as quais envolvem a abertura do intermediário cíclico oxitaliado pelo nucleófilo interno -CO<sub>2</sub>H, fornecendo as respectivas lactonas em rendimentos variados (Esquema 2).<sup>11,12</sup> Embora a reação funcione bem para ácidos γ,δ-insaturados,<sup>11</sup> produtos de descarboxilação oxidativa também foram observados para alguns ácidos carboxílicos β,γ-insaturados.<sup>12</sup>

Mais tarde, o grupo voltou a estudar o comportamento de 3-alquenóis cíclicos (álcoois homoalílicos) em reações com sais de tálio(III).<sup>13,14</sup> Nesses substratos, a ligação dupla faz parte de um sistema cíclico e o nucleófilo interno (grupo hidroxila) está presente na cadeia lateral, o que permitiria a ciclização estereosseletiva para a obtenção de éteres bicíclicos. Surpreendentemente, a reação dos 3-alquenóis **7** e **9** com TTN em MeOH à temperatura ambiente forneceu os respectivos produtos de contração de anel em rendimentos variados, e não os éteres bicíclicos esperados (Tabela 1; entradas 1 e 2). Já os 3-alquenóis **14** e **16** forneceram os respectivos produtos de ciclização **15a-b** e **17a-b**, respectivamente, em bons rendimentos, quando tratados com TTN em HClO<sub>4</sub> aq. 35% (entradas 4 e 5).

Essas reações mostraram-se altamente sensíveis não somente às condições reacionais (principalmente solvente utilizado), mas também ao padrão de substituição do 3-alquenol de partida.<sup>14</sup> A partir

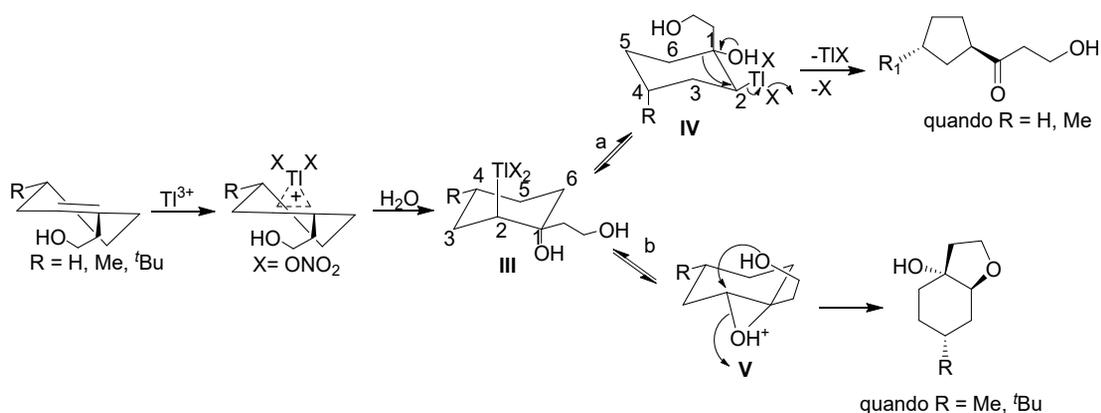
da formação do aduto oxitaliado **III**, a reação pode seguir dois caminhos diferentes, dependendo do padrão de substituição da posição 4 do anel cicloexênico. Quando  $R = H$ , o intermediário **III** pode assumir a conformação **IV**, a qual permite a contração de anel assistida pelo oxigênio; já quando  $R = Me$  ou  $tBu$ , o íon oxônio intermediário **V** sofre fechamento de anel estereoespecífico, com formação do produto de ciclização com junção *cis* dos anéis (Esquema 3).



Esquema 2

Tabela 1. Competição entre contração de anel e ciclização nas reações de 3-alcenóis com sais de tálio(III)

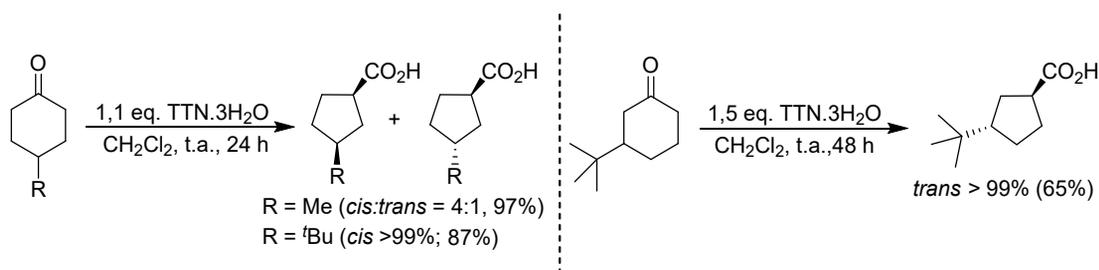
Entrada	Substrato	Condições	Produtos (rendimento)
1		1,2 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O MeOH, 0°C, 1 min	 <b>8</b> (62%)
2		1,2 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O MeOH, 0°C, 1 min	 <b>10</b> (77%)
3		1,2 eq TTA.1,5H <sub>2</sub> O AcOH/H <sub>2</sub> O (1/1) t.a., 15 min	 <b>12</b> (9%) <b>13</b> (20%)
4		1,2 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O 35% aq. HClO <sub>4</sub> t.a., 15 min	 <b>15a</b> <b>15b</b> (75%, 5:1)
5		1,2 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O 35% aq. HClO <sub>4</sub> t.a., 15 min	 <b>17a</b> <b>17b</b> (75%, 7:3)



Esquema 3

## REAÇÕES DE CONTRAÇÃO DE ANEL DE CETONAS ENOLIZÁVEIS

Durante os anos 1990, o grupo passou a estudar em detalhes as reações de contração de anel de cetonas cíclicas enolizáveis promovidas por sais de tálio(III), visando entender melhor o mecanismo da reação e a estereosseletividade observada na formação dos produtos de reação. Assim, as reações de contração de anel foram inicialmente investigadas para uma série de ciclohexanonas substituídas (Esquema 4; exemplos selecionados).<sup>15</sup> A reação de 4-metilciclohexanona com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceu os respectivos ácidos pentanocarboxílicos 1,3-dissubstituídos como uma mistura de diastereoisômeros *cis:trans* na proporção de 4:1, respectivamente. Quando 3-*tert*-butil ou 4-*tert*-butilciclohexanona foram utilizadas como materiais de partida, os ácidos carboxílicos correspondentes foram obtidos como único diastereoisômero em bons rendimentos.



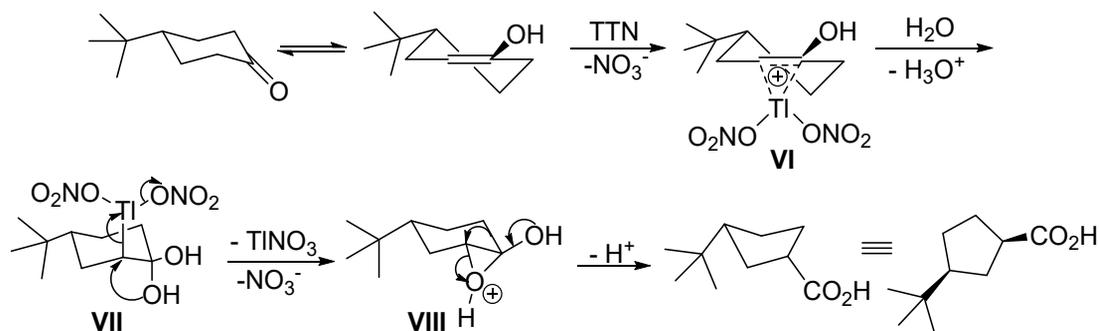
Esquema 4

A origem da estereosseletividade observada foi explicada através do mecanismo mostrado no Esquema 5 (exemplificado para a 4-*t*-butilciclohexanona), corroborando a proposta mecanística anteriormente descrita por McKillop et al.<sup>16</sup> A proposta envolve a adição eletrofílica do reagente de tálio(III) ao enol, o que leva à formação do íon talônio intermediário VI, que por sua vez sofre ataque nucleofílico da água para fornecer o aduto oxitaliado VII. Rearranjo oxidativo com abertura do oxônio VIII leva então à formação do ácido ciclopentanóico *cis*-1,3-dissubstituído.

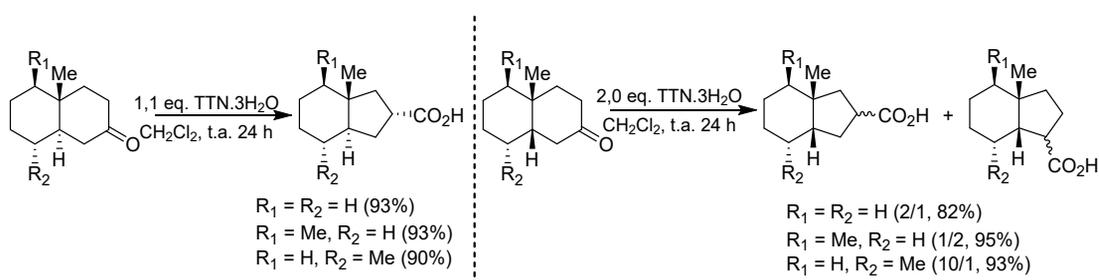
Mais tarde, foram estudadas reações de contração de anel de outras cetonas enolizáveis, tais como *cis*- e *trans*-2-decalonas. As reações de *trans*-2-decalonas (não substituídas nas posições α ou β) com TTN em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> forneceram os respectivos ácidos carboxílicos em excelentes rendimentos e como único diastereoisômero.<sup>17</sup> Já as *cis*-2-decalonas também forneceram produtos de contração de anel em rendimentos elevados, contudo com menor estereosseletividade (Esquema 6).<sup>18</sup>

As reações de contração de anel de 1-tetralonas substituídas comerciais com sais de tálio(III) também foram devidamente investigadas.<sup>19</sup> Nesse estudo, foi utilizado TTN adsorvido em montmorillonita K-10 e pentano como solvente, condição reacional previamente descrita por Taylor et al.<sup>20</sup> Contudo, nessas condições, os produtos de contração de anel **18a-d** foram obtidos em rendimentos baixos a moderados, com formação preferencial dos produtos de oxidação do carbono α (**19a-d**) em

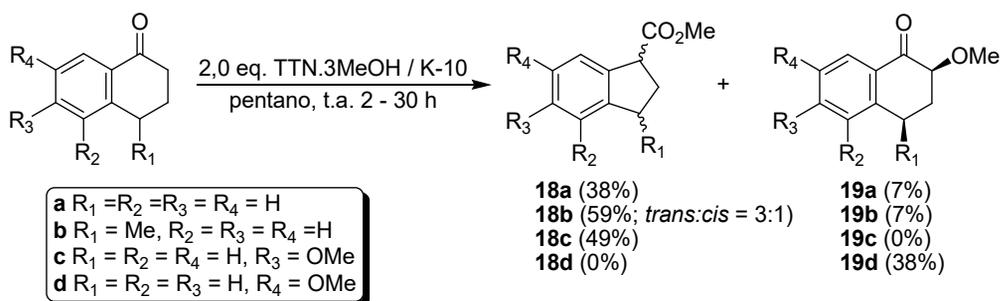
rendimentos variados (Esquema 7).<sup>19</sup> Essa diferença de reatividade observada para as tetralonas, em comparação com cetonas alifáticas (p. ex., ciclohexanonas), foi explicada levando-se em consideração a aptidão migratória do carbono na etapa de rearranjo oxidativo (cf. Esquema 5).



Esquema 5



Esquema 6



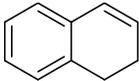
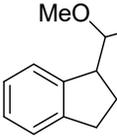
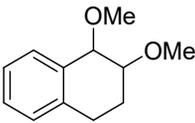
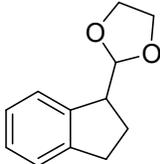
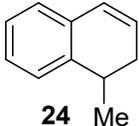
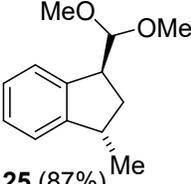
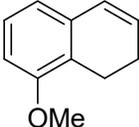
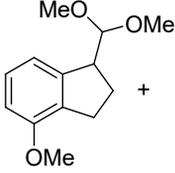
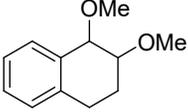
Esquema 7

## REAÇÕES DE CONTRAÇÃO DE ANEL DE OLEFINAS: OBTENÇÃO DE INDANOS

Indanos são compostos bicíclicos contendo o anel benzeno fundido a um ciclopentano, presentes em diversos compostos com aplicações biológicas e tecnológicas destacadas.<sup>21-23</sup> Diante da importância dessa classe de compostos, existem diversos métodos para a preparação de indanos descritos na literatura, entre eles a contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos promovida por sais de tálio(III), que foi estudada pelo grupo a partir de 2001.<sup>7,24,25</sup>

A contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos pode ser realizada de maneira simples e rápida a partir da adição de TTN a uma solução da olefina em solventes como MeOH, trimetilortoformiato (TMOF), etilenoglicol ou acetonitrila.<sup>26</sup> Nessas condições, os respectivos indanos podem ser obtidos em rendimentos elevados e com elevada diastereosseletividade (Tabela 2). Para essas reações, a manipulação dos reagentes e extração dos produtos foi facilitada porque os sais de tálio são sólidos e podem ser isolados do meio reacional através de filtração.

**Tabela 2.** Reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos promovidas por sais de tálio(III)

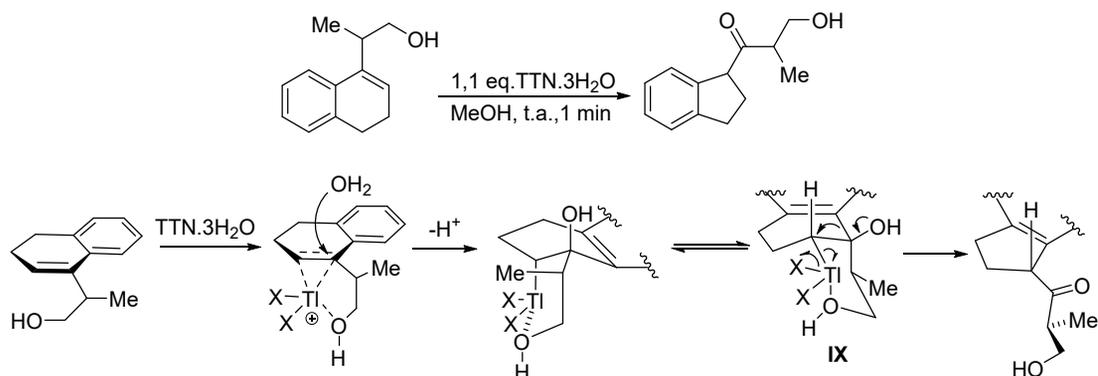
Entrada	Substrato	Condições	Produtos (rendimento)
1	 <b>20</b>	1,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O MeOH, t.a., 1 min	 <b>21 (60%)</b> +  <b>22 (8%)</b>
2		1,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O HOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH t.a., 15 min	 <b>23 (65%)</b>
3	 <b>24 Me</b>	1,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O MeOH, 0°C, 5 min	 <b>25 (87%)</b>
4	 <b>26 OMe</b>	1,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O TMOF, 0°C, 5 min	 <b>27 (72%)</b> +  <b>28 (15%)</b>

O mecanismo proposto para essa transformação é similar ao descrito no Esquema 5 e envolve a adição eletrofílica do tálio(III) à ligação dupla do 1,2-di-hidronaftaleno, o que leva a um aduto oxitaliado intermediário. A inversão conformacional do anel de seis membros proporciona a antiperiplanaridade necessária para a ocorrência do rearranjo oxidativo, que permite a formação do indano correspondente como produto reacional.<sup>7,27,28</sup>

Mais tarde, visando à substituição dos sais de tálio(III) por reagentes ambientalmente mais adequados, o grupo do Prof. Luiz Fernando iniciou estudos sobre o uso de reagentes de iodo hipervalente (p. ex., de  $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$ ; HTIB ou reagente de Koser) em reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos para a preparação de indanos. Essa metodologia mostrou-se eficiente em solventes polares e pouco nucleofílicos, fornecendo os compostos indânicos de interesse em bons rendimentos e elevada diastereosseletividade.<sup>29,30</sup>

As reações de álcoois homoalílicos e ésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados com sais de tálio(III) também foram estudadas pelo grupo para a preparação de indanos funcionalizados. Nessas reações, o aduto oxitaliado **IX** é formado a partir da adição eletrofílica do reagente de tálio(III) à dupla ligação do material de partida, seguida pela adição de água (Esquema 8). O rearranjo oxidativo em **IX** é promovido pela migração de carbono e concomitante formação do grupo carbonila da cetona, obtida como produto reacional.<sup>31</sup>

Com base nos resultados obtidos pelo grupo, foi possível concluir que a reatividade e a estereoquímica das reações de álcoois homoalílicos e ésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados promovidas por sais de tálio(III) são dependentes da estrutura dos reagentes e da coordenação do oxigênio ao íon talônio intermediário formado (Tabela 3). É interessante destacar que a proteção do grupo -OH nos álcoois homoalílicos promoveu a formação dos respectivos indanos em rendimentos que se mostraram dependentes do grupo protetor utilizado (entradas 3 e 4). Por outro lado, nas reações com álcoois terciários foi observada a formação de produtos de fragmentação (entrada 5), similares àqueles obtidos com ácidos carboxílicos insaturados (cf. Esquema 2).<sup>13,32-34</sup>



Esquema 8

Tabela 3. Reações de contração de anel de álcoois e ésteres homoaílicos promovidas por sais de tálio(III)

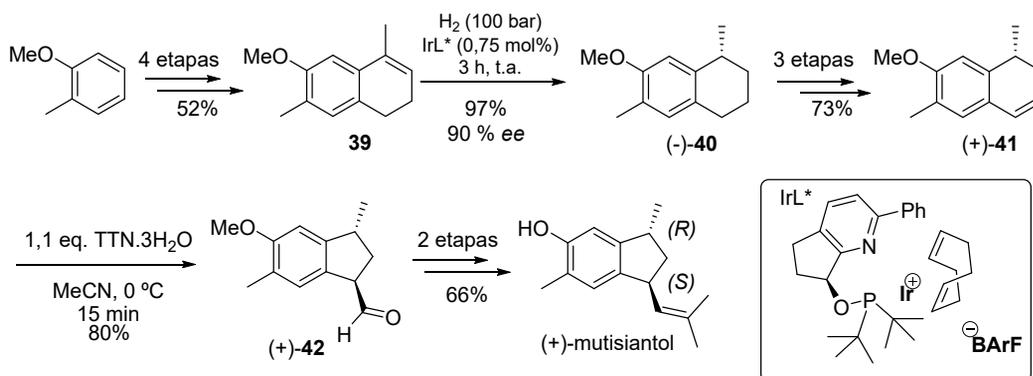
Entrada	Substrato	Condições	Produtos (rendimento)
1	<p><b>29</b></p>	2,0 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O AcOH, t.a., 2,5 h	<p><b>30</b> (61%, <i>cis:trans</i> = 1:1)</p>
2	<p><b>31</b></p>	1,5 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O AcOH/H <sub>2</sub> O (2/1) t.a., 1 h	<p><b>32</b> (53%)</p>
3	<p><b>33</b></p>	1,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O AcOH, t.a., 15 min	<p><b>34</b> (71%)</p>
4	<p><b>35</b></p>	3,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O AcOH, t.a., 40-46 h	<p><b>36</b> (12%)</p>
5	<p><b>36</b></p>	1,1 eq. TTN.3H <sub>2</sub> O AcOH/H <sub>2</sub> O (2/1) t.a., 1 h	<p><b>37</b></p> <p>+  <p><b>38</b></p> <p>(52%, 3/1)</p> </p>

## SÍNTESES TOTAIS UTILIZANDO SAIS DE TÁLIO(III) COMO ETAPA-CHAVE

As reações de contração de anel de 1,2-di-hidronaftalenos promovidas por sais de tálio(III) apresentam excelente diastereosseletividade, com formação preferencial ou exclusiva do estereoisômero *trans* (cf. Tabela 2, entrada 3), característica que as tornam interessantes para uso em sínteses de produtos naturais, tais como (+)-mutisiantol e (+)-*trans*-triquentrina A.

### (+)- e (-)-mutisiantol<sup>35</sup>

O sesquiterpeno (+)-mutisiantol foi isolado em 1979 por Bohlmann et al.,<sup>36</sup> a partir das raízes da planta *Mutisia homoeantha*, e a relação *trans* entre os substituintes do indano foi confirmada por RMN somente em 1997, a partir da síntese do seu racemato.<sup>37</sup> Primeiramente, o grupo realizou a síntese racêmica do (±)-multisiantol em 12 etapas e 8% de rendimento global, utilizando como etapa-chave uma reação de contração de anel diastereosseletiva de 1,2-di-hidronaftalenos mediada por sais de tálio(III).<sup>38</sup> Mais tarde, a versão assimétrica foi estudada, empregando-se como uma das etapas-chave a reação de hidrogenação enantiosseletiva da olefina **39** catalisada por um complexo quirral de irídio, que forneceu (-)-**40** em excelente rendimento e excesso enantiomérico (Esquema 9).<sup>35</sup> Após três etapas, o segundo di-hidronaftaleno (+)-**41** foi obtido e então submetido à reação de contração de anel mediada por TTN, que levou ao aldeído (+)-**42** e, em seguida, ao (+)-mutisiantol desejado. Cabe ressaltar que nesse trabalho o antípoda (-)-mutisiantol também foi preparado, utilizando-se o catalisador quirral com configuração oposta ao utilizado na síntese do produto natural. A determinação da configuração absoluta dos centros estereogênicos do produto natural – sendo (+)-(1*S*,3*R*)-mutisiantol – se deu por comparação dos dados de  $[\alpha]_D$  entre os intermediários comuns dessa rota sintética com os valores descritos para o produto natural (-)-eritol.<sup>39</sup> Um estudo da atividade antitumoral para o (+)- e o (-)-mutisiantol foi realizado, sendo que ambos os estereoisômeros desse produto natural mostraram atividade citotóxica moderada contra linhagens de células tumorais humanas SF-295 (cérebro), HCT-8 (côlon) e MDA-MB-435 (melanoma).

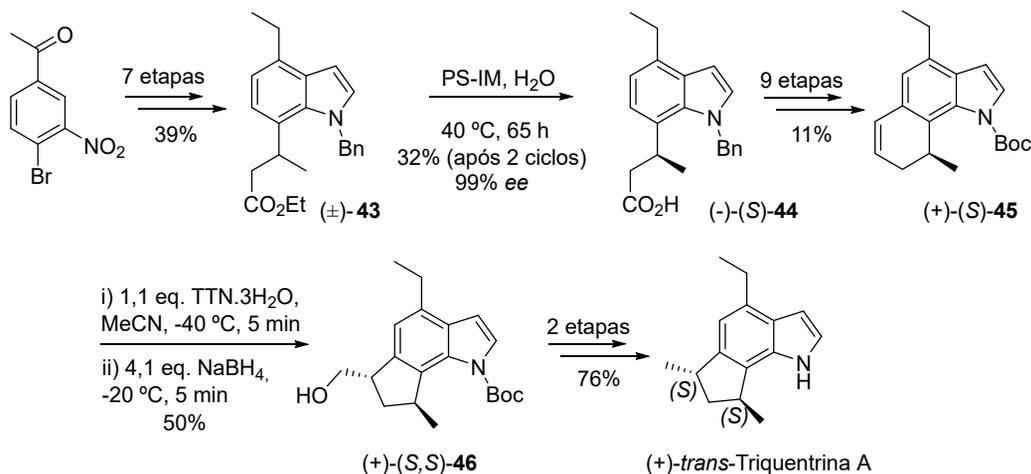


Esquema 9

### (+)- *trans*-triquentrina A<sup>40,41</sup>

O alcaloide indólico (+)-*trans*-triquentrina A foi isolado por Capon et al. a partir da esponja marinha *Trikenrion flabelliforme*, coletada da costa australiana.<sup>42</sup> No isolamento, foi detectada atividade antimicrobiana para culturas de *Bacillus subtilis* e a configuração absoluta dos centros estereogênicos foi determinada em 1989.<sup>43</sup> A síntese descrita pelo grupo de pesquisa passa pelo di-hidronaftaleno indólico tricíclico (+)-(*S*)-**45**, material de partida para a reação de contração de anel promovida por sais de tálio(III) (Esquema 10). Inicialmente, foi estudada a síntese racêmica desse alcaloide, completada em 21 etapas e 2% de rendimento global, sendo que o maior desafio foi encontrar condições reacionais que permitissem que a reação do di-hidronaftaleno indólico tricíclico com TTN fosse quimiosseletiva (ataque da ligação dupla diante das posições nucleofílicas do esqueleto indólico).<sup>40</sup> Para isso, utilizou-se

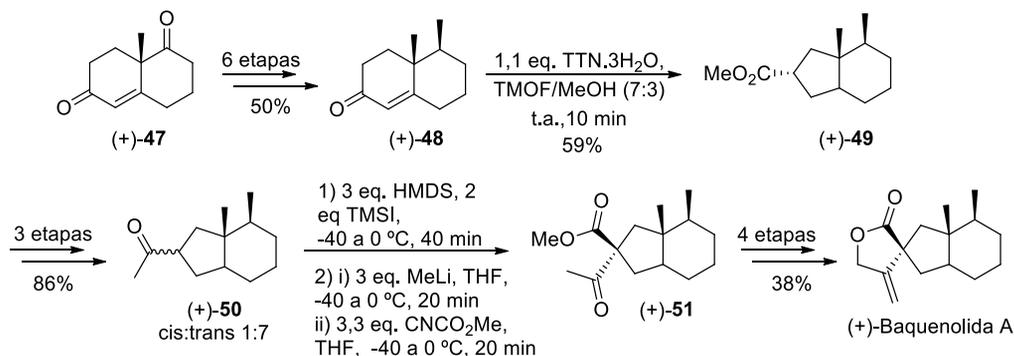
temperatura baixa (-40 °C), acetonitrila como solvente e redução *in situ* do aldeído gerado para seu respectivo álcool. Na versão assimétrica,<sup>41</sup> utilizou-se a mesma sequência sintética e o centro estereogênico foi gerado através da hidrólise do éster ( $\pm$ )-**43** por resolução cinética mediada pela lipase de *Pseudomonas cepacia* suportada (Amano PS-IM). Desse modo, o ácido (-)-(*S*)-**44** foi obtido em 32% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico. Após nove etapas subsequentes, o di-hidronaftaleno indólico (+)-(*S*)-**45** foi obtido e submetido à reação de contração de anel nas condições otimizadas, fornecendo o álcool (+)-(*S,S*)-**46**, que por sua vez levou à (+)-*trans*-triquentrina A em duas etapas adicionais.



Esquema 10

### (+)-baquenolida A<sup>44</sup>

A (+)-baquenolida A é um sesquiterpeno pertencente à classe dos bacanos, isolada em 1968,<sup>45</sup> com ocorrência em várias plantas da espécie *Petasites*.<sup>46</sup> Apresenta atividade citotóxica contra várias linhagens celulares,<sup>46</sup> atividade antialérgica e anti-inflamatória,<sup>47</sup> e contra leucemia.<sup>48</sup> O grupo de pesquisa relatou a síntese assimétrica da (+)-baquenolida A, que se inicia a partir da cetona de Wieland-Miescher enantiomericamente pura (+)-**47** (Esquema 11).<sup>44</sup> Após seis etapas, a octalona (+)-**48** foi então submetida à reação de contração de anel mediada por TTN, utilizando-se uma mistura de solventes (TMOF e MeOH) em temperatura ambiente, fornecendo o produto desejado (+)-**49** em rendimento moderado. Após três etapas, o intermediário (+)-**50** foi obtido como uma mistura diastereoisomérica (*cis:trans* = 1:7). Em seguida, o intermediário (+)-**51** foi alcançado, com formação diastereosseletiva do centro estereogênico quaternário através da formação do enolato de lítio seguida de carbonilação com cianoformiato de metila. Após quatro etapas adicionais, foi possível obter a (+)-baquenolida A desejada.



Esquema 11

## AGRADECIMENTOS

As principais contribuições dos grupos de pesquisa da Prof<sup>a</sup>. Helena Ferraz e do Prof. Luiz Fernando Silva Jr. para a Química Orgânica Sintética do Brasil são frutos de uma parceria de muito trabalho, companheirismo e amizade entre os dois pesquisadores. Com empenho e determinação, conseguiram estruturar um laboratório de síntese orgânica com toda infraestrutura necessária para o desenvolvimento do trabalho nesta área desafiadora, ao mesmo tempo que cultivaram um ambiente humano e alegre, presente na memória de todos aqueles que por lá estiveram. Assim como vários outros(as) alunos(as) que participaram dessa família, os autores e autoras deste capítulo foram orientados por esses profissionais formidáveis, e deixam aqui registrado seu agradecimento em forma desta homenagem simples, diante da importância gigante que esses pesquisadores possuem em sua formação profissional e pessoal. Muitas saudades de vocês, Helena e Luiz!

## REFERÊNCIAS

1. Enghag, P. *Encyclopedia of The Elements*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2004.
2. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. *Chemistry of the Elements*. 2. ed.. Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997.
3. McKillop, A.; Taylor, E. C. In: Wilkinson, G. (ed.). *Comprehensive Organometallic Chemistry*. Pergamon: New York, 1982. p. 465.
4. McKillop, A.; Taylor, E. C. In: Miss, W. J.; Jonge, C. R. H. I. de (eds.). *Organic Synthesis by Oxidation with Metal Compounds*. Plenum: New York, 1986. p. 695.
5. Butler, R. N. *Chem. Rev.* **1984**, *84*, 249.
6. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F.; Vieira, T. de O. *Synthesis* **1999**, 2001.
7. Silva Jr, L. F.; Carneiro, V. M. T. *Synthesis* **2010**, 1059.
8. Ferraz, H. M. C.; Brocksom, T. J.; Pinto, A. C.; Alba, M. A.; Zocher, D. H. T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 811.
9. Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1497.
10. Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2606.
11. Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 399.
12. Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Silva Jr., L. F.; Longo Jr., L. S. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1953.
13. Ferraz, H. M. C.; Santos, A. P.; Silva, L. F.; Vieira, T. de O. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 751.
14. Ferraz, H. M. C.; Longo Jr., L. S.; Zukerman-Schpector, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3518.
15. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1899.
16. McKillop, A.; Hunt, J. D. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 3381.
17. Ferraz, H. M. C.; Silva, L. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1716.
18. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2001**, *12*, 548.
19. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F.; Aguilar, A. M.; Vieira, T. O. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2001**, *12*, 680.
20. Taylor, E. C.; Chiang, C.-S.; McKillop, A.; White, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6750.
21. Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F.; Craiveiro, M. V. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 703.
22. Gabriele, B.; Mancuso, R.; Veltri, L. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 5056.
23. Silva Jr., L. F. In: Andrushko, V.; Andrushko, N. (eds.). *Stereoselective synthesis of drugs and natural products*. John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2013. p. 501.
24. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F.; Vieira, T. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1709.
25. Silva Jr., L. F.; Sousa, R. M. F.; Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1160.
26. Ferraz, H. M. C.; Carneiro, V. M. T.; Silva Jr., L. F. *Synthesis* **2009**, 385.
27. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 216.
28. Silva Jr., L. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9137.
29. Silva Jr., L. F.; Siqueira, F. A.; Pedrozo, E. C.; Vieira, F. Y. M.; Doriguetto, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1433.
30. Siqueira, F. A.; Ishikawa, E. E.; Fogaça, A.; Faccio, A. T.; Carneiro, V. M. T.; Soares, R. R. S.; Utaka, A.; Tébeka, I. R. M.; Bielawski, M.; Olofsson, B.; Silva Jr., L. F. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2011**, *22*, 1795.
31. Ferraz, H. M. C.; Silva Jr., L. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9939.
32. Silva Jr., L. F.; Craiveiro, M. V. *Molecules* **2005**, *10*, 1419.
33. Silva Jr., L. F.; Quintiliano, S. A. P.; Ferraz, H. M. C.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2006**, *17*, 981.

34. Silva Jr., L. F.; Quintiliano, S. A. P.; Craveiro, M. V.; Vieira, F. Y. M.; Ferraz, H. M. C. *Synthesis* **2007**, 355.
35. Bianco, G. G.; Ferraz, H. M. C.; Costa, A. M.; Costa-lotufo, V.; Moraes, M. O. De; Schrems, M. G.; Pfaltz, A.; Silva, L. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2561.
36. Bohlmann, F.; Zdero, C.; Le Van, N. *Phytochemistry* **1979**, *18*, 99.
37. Ho, T.; Lee, K.; Chen, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3365.
38. Ferraz, H. M. C.; Aguilar, A. M.; Silva, L. F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5817.
39. Chavan, S. P.; Thakkar, M.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 643.
40. Silva Jr., L. F.; Craveiro, M. V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5417.
41. Tébéka, I. R. M.; Longato, G. B.; Craveiro, M. V.; Carvalho, J. E. de; Ruiz, A. L. T. G.; Silva Jr., L. F. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 16890.
42. Capon, R. J.; Macleod, J. K.; Scammells, P. J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6545.
43. Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5771.
44. Carneiro, M. T.; Ferraz, H. M. C.; Vieira, T. O.; Ishikawa, E. E.; Silva Jr., L. F. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2877.
45. Abe, N.; Onoda, R.; Shirahata, K.; Kato, T.; Woods, M. C.; Kitahara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 369.
46. Jamieson, G. R.; Reid, E. H.; Turner, B. P.; Jamieson, A. T. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 1713.
47. Lee, K.; Kang, S.; Park, S.; Choi, Y.; Lee, Y.; Im, D. *J. Ethnopharmacol.* **2013**, *148*, 890.
48. Zhang, L.; Hong, Z.; Zhang, R.; Sun, X.; Yuan, Y.; Hu, J.; Wang, X. *Biomed. Pharmacother.* **2016**, *83*, 958.



## SÍNTESE ORGÂNICA NOS MOLHES DA BARRA

**Marcelo Gonçalves Montes D'Oca<sup>a,b</sup>, Renata Fontes Ongaratto<sup>b</sup>,  
Caroline Da Ros Montes D'Oca<sup>a</sup> e Rafael Centurião Brinkerhoff<sup>b</sup>**

**Palavras-chave:** nitrogenados graxos; reações multicomponentes; híbridos moleculares

### INTRODUÇÃO

Os Molhes da Barra são uma obra marítima de pedras, construídos em 1911 na cidade de Rio Grande, no Rio Grande do Sul, Brasil. A construção dos molhes teve como objetivo proteger a entrada e saída de navios do Porto de Rio Grande e proteger o canal da formação de bancos de areia. Essa construção inclui dois molhes na saída para o mar da Lagoa dos Patos e cada um tem em torno de 4,5 quilômetros de extensão, sendo o molhe oeste localizado no início da imensa praia do Cassino em Rio Grande.

A Universidade Federal do Rio Grande (FURG), uma Universidade voltada para o Ecossistema Costeiro, é uma Instituição Federal de Ensino Superior com sede na cidade de Rio Grande que foi fundada em 20 de agosto de 1969, a partir da antiga Fundação Cidade do Rio Grande, criada em 1953.

Este capítulo contará um pouco da história da Síntese Orgânica nos Molhes da Barra.

No ano de 2002, a FURG, apesar de contar com um número significativo de cursos de graduação e pós-graduação em diferentes áreas do conhecimento, contava na área de Química apenas com o curso de Ciências com habilitação em Química.

O Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica foi criado na FURG em 2002 e no mesmo ano foi credenciado no Diretório de Grupos de Pesquisa – DGP do CNPq. Nesse momento a FURG possuía uma infraestrutura mínima para a realização de pesquisas na área de química. Em 2002 projetos relacionados à produção de biodiesel estavam sendo priorizados pelo governo federal e várias reuniões para organizar grupos em torno do tema ocorriam no estado e no País. Em função da pouca infraestrutura para desenvolver projetos na área de síntese orgânica, naquele momento começamos a nos dedicar ao desenvolvimeto de metodologias para transesterificação e esterificação de óleos vegetais e ácidos graxos, respectivamente, nos aproximando da área de Oleoquímica. A partir da aprovação de projetos financiados pela FINEP e pelo Cenpes/PETROBRAS, entre os anos de 2003 e 2005, conseguimos adquirir recursos para a compra de reagentes e insumos, e também implementar uma infraestrutura analítica mínima e de pequenos equipamentos, para começar a trabalhar na síntese de ésteres graxos de óleos vegetais convencionias e de lipídeos de microalgas.

Ao final de 2006 o Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental – QTA da FURG foi aprovado pela CAPES com conceito 3, começando suas atividades com um número significativo de alunos em março de 2007. A criação do mestrado levou à melhoria da infraestrutura na área de Química na instituição, iniciando também a formação de recursos humanos na área de Síntese Orgânica. Com a criação do Mestrado em Química na FURG, começamos a desenvolver novos projetos de pesquisas relacionados à síntese de novos Derivados Nitrogenados de Ácidos Graxos, mais especificamente a síntese de amidas e aminoácidos graxos, e também a modificação da lipofilicidade de fármacos comerciais. Em 2009 ocorreu a criação e implementação do Curso de Bacharelado Tecnológico em Química e no ano de 2012 ocorreu a criação do Doutorado em Química Tecnológica e Ambiental, consolidando o Programa de Pós-Graduação em Química da FURG, que iniciou suas atividades em 2013.

Assim, dentro dessa nova perspectiva e com recursos provenientes da FAPERGS em parceria com o CNPq, Edital 03/2011 – PROGRAMA DE APOIO A NÚCLEOS EMERGENTES (PRONEM), foi iniciado o projeto “Núcleo de Estudos da Atividade Biológica e Docking de Moléculas Sintéticas Graxas no Combate a Doenças Incidentes no Rio Grande do Sul”.

a Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná

b Escola de Química e Alimentos, Universidade Federal do Rio Grande

A seguir, contaremos um pouco da história da Síntese Orgânica nos Molhes da Barra, na FURG, fazendo um relato dos últimos 18 anos sobre as pesquisas relacionadas à síntese de novos derivados graxos nitrogenados, à síntese de análogos graxos de fármacos comerciais e ao uso de precursores graxos em Reações Multicomponentes (RMC) de Biginelli e Hantzsch para a síntese de moléculas biologicamente ativas.

## A SÍNTESE DE COMPOSTOS NITROGENADOS GRAXOS BIOLÓGICA E TECNOLOGICAMENTE ATIVOS

### AMIDAS E ISONIAZIDAS GRAXAS

A síntese de amidas graxas representa um campo de interesse para a química orgânica por apresentarem variadas aplicações farmacológicas e por serem consideradas como uma nova família de lipídeos biologicamente ativos.<sup>1</sup> O estudo das amidas graxas teve início na década de 1950 quando foi descoberta a atividade antiinflamatória da primeira amida graxa, a *N*-palmitoiletanolamida,<sup>2</sup> que foi isolada de frações do óleo de amendoim, da lecitina de soja e de gemas de ovos. Atualmente, as amidas graxas mais estudadas e citadas na literatura são a *N*-araquidonoiletanolamida (AEA), conhecida como anandamida, e a *cis*-oleamida (*c*-OA). Além disso, o grupo funcional amida é comum em moléculas sintéticas e está presente em diversos produtos farmacêuticos com aplicação em clínica médica.<sup>3</sup>

A tuberculose (TB) é uma doença negligenciada de origem bacteriana que apresenta altos índices de mortalidade, sendo mais incidente hoje do que em qualquer outra época.<sup>4</sup>

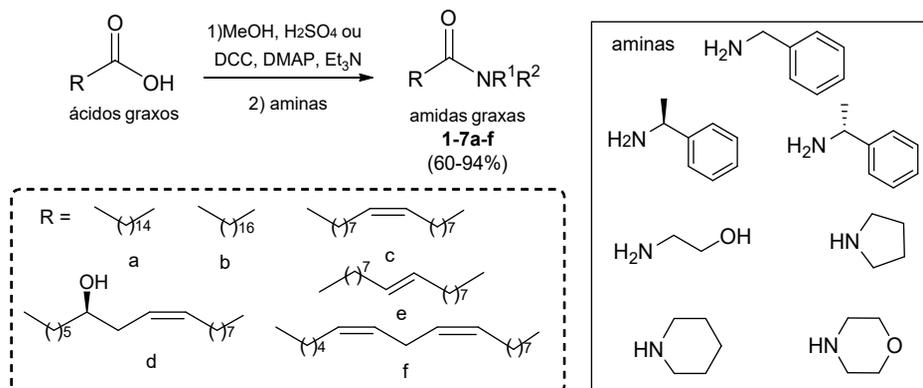
Dados de 2018 estimam cerca de dez milhões de pessoas acometidas pela tuberculose em nível mundial, sendo que 1,5 milhão morreram em decorrência da doença.<sup>5</sup> Em 2019, aproximadamente o mesmo número de pessoas perderam a vida em virtude da tuberculose. No Brasil, em 2018 a incidência de tuberculose foi de 45 casos/100.000 habitantes com taxa de mortalidade de 2,3 óbitos/100.000 habitantes. Entretanto, a taxa de mortalidade caiu cerca de 8% na última década, passando de 4.881 mortes em 2008, contra 4.490 em 2018.<sup>6</sup> O Brasil registra 200 novos casos de tuberculose por dia, segundo o Ministério da Saúde, e em 2019, 73.864 mil novos casos da doença foram registrados.

O principal agente patológico da TB, *Mycobacterium tuberculosis*, é a causa predominante da doença que afeta principalmente os pulmões, causando infecção crônica com risco de vida.<sup>7</sup> O padrão quimioterápico mais comum e recomendado para o tratamento da TB consiste de uma fase inicial de dois meses de tratamento com isoniazida (INH), rifampicina (RIF), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) seguido pela continuação da fase de tratamento pelo período de quatro meses com INH e RIF.<sup>8</sup> O exterior da parede celular do *M. tuberculosis* é constituído de ácidos micólicos, que apresentam longas cadeias de ácidos graxos e a inibição da síntese desses ácidos micólicos constitui o mecanismo de ação de um dos fármacos de primeira linha usado no tratamento da TB, a INH.

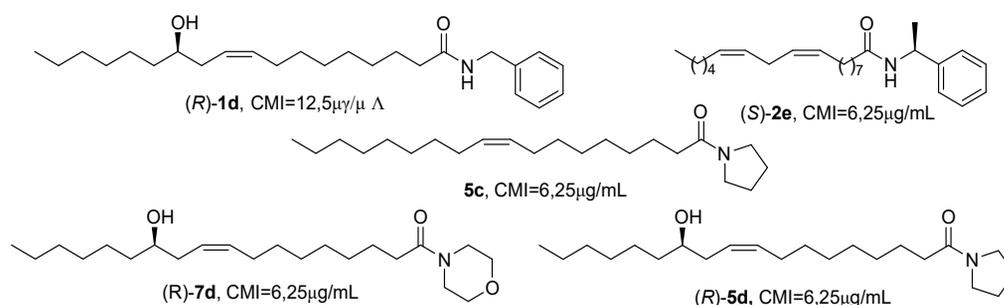
Dentro desse contexto, novas rotas de síntese para a produção de compostos com atividade biológica foram desenvolvidas no extremo sul do Brasil. Inicialmente, amidas graxas foram sintetizadas a partir de ácidos graxos, palmítico, esteárico, oleico, elaídico, ricinoleico e linoleico (Esquema 1) ou da aminólise dos respectivos ésteres (Figura 1).<sup>9,10</sup> As amidas graxas sintetizadas mostraram atividade bastante pronunciada contra o bacilo da TB, envolvendo cepas resistentes à isoniazida (INH) e rifampicina (RMP).<sup>11</sup> Nesse estudo, os compostos foram testados diante das cepas de *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (ATCC 27294, **A**), *M. tuberculosis* resistente à RMP (ATCC 35338, **B**) e *M. tuberculosis* resistente à INH (ATCC 35822, **C**), sendo possível observar uma maior atividade para amidas derivadas de cadeias insaturadas e de aminas cíclicas. Entre estas, a (*R*)-ricinoleilpirrolidilamida (**1d**), derivada do ácido ricinoleico e da pirrolidina, demonstrou a melhor atividade para as três linhagens testadas, apresentando concentração mínima inibitória (CMI) semelhante aos fármacos, etambutol, pirazinamida e ofloxacina, utilizados contra a TB.

A partir do estudo realizado para as amidas graxas, a síntese de derivados graxos do fármaco isoniazida foi investigada. Nessa metodologia (Esquema 2), os ácidos palmítico, esteárico, oleico, elaídico, ricinoleico, linoleico e linolênico foram convertidos nos respectivos cloretos de ácido e, posteriormente, levados à reação com DMAP e isoniazida (INH), rendendo novos derivados lipofílicos da INH **8a-g** em 60-90% de rendimento a partir dos diferentes ácidos graxos. Após, os compostos sintetizados foram testados diante das cepas de *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (ATCC 27294), *M. tuberculosis* (ATCC 35338) e *M.*

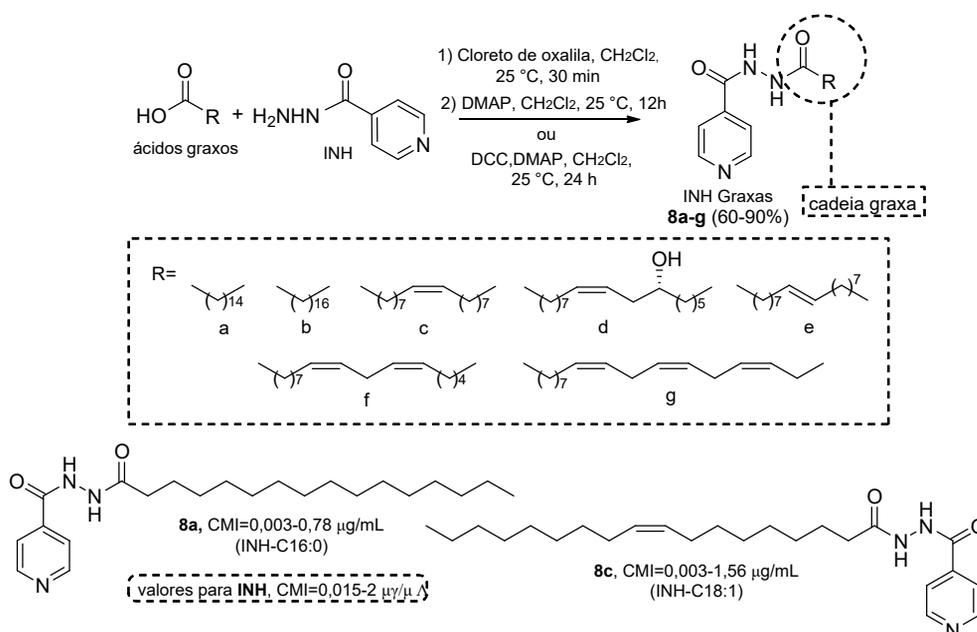
*tuberculosis* (ATCC 35822) e apresentaram um efeito pronunciado contra o bacilo da TB. Os resultados mostraram que a funcionalização da INH com cadeias graxas derivadas dos ácidos palmítico e oleico, compostos **8a** (INH-C16:0) e **8c** (INH-C18:1), respectivamente, apresentaram atividade anti-TB quatro vezes maior que a INH.<sup>12</sup>



**Esquema 1.** Síntese das amidas graxas **1-7a-f**.



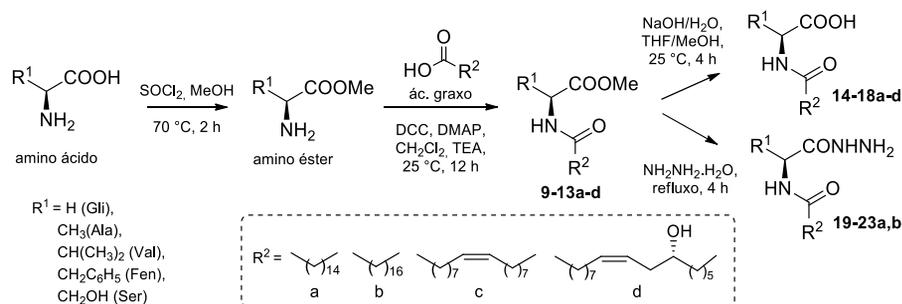
**Figura 1.** Amidas graxas mais ativas diante das diferentes cepas de *Mycobacterium tuberculosis*.



**Esquema 2.** Síntese dos derivados graxos da isoniazida **8a-g**.

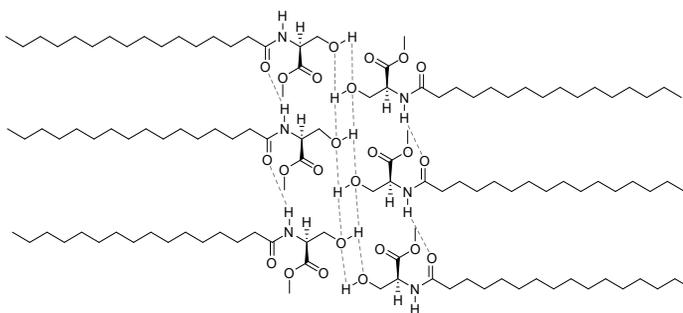
## N-ACILAMINO ÁCIDOS E HIDRAZIDAS GRAXAS: ORGANOGEÍIS DE BAIXO PESO MOLECULAR

A síntese de compostos graxos com aplicações tecnológicas também foi desenvolvida no Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica na FURG (Esquema 3). Compostos com propriedades gelificantes de baixo peso molecular (LMOGs) incluem derivados de hidrocarbonetos de cadeia longa, sais de compostos orgânicos, esteroides, complexos metálicos, derivados de ureias graxas, derivados de aminoácidos, entre outros.<sup>13</sup> Esses gelificantes têm atraído interesse devido à gama de possíveis aplicações tecnológicas nas áreas de cosméticos, alimentos, engenharia de tecidos, tratamento de efluentes, indústria farmacêutica e afins.<sup>14-18</sup> Dentro desse contexto, diferentes compostos foram sintetizados com o objetivo de testar suas propriedades gelificantes. Duarte et al., por exemplo, sintetizaram diferentes *N*-acilamino ésteres **9-13a-d** e *N*-acilamino ácidos graxos **14-18a-d** como mostrado no Esquema 3.<sup>19,20</sup> Os rendimentos variaram de 60 a 80%.



**Esquema 3.** Síntese de organogéis de baixo peso molecular (LMOGs) derivados de ácidos graxos.

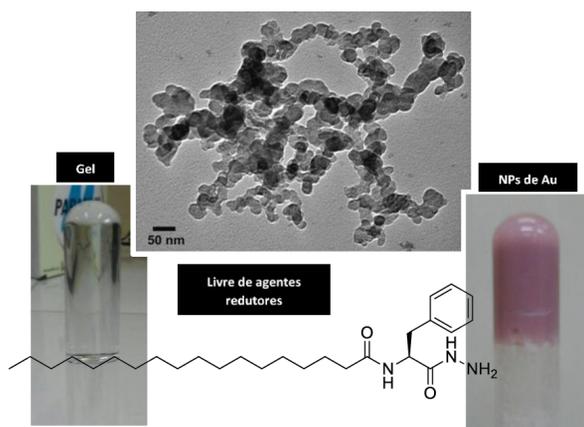
Após a síntese e a caracterização, as propriedades gelificantes dos compostos foram avaliadas usando *n*-hexano, tolueno e gasolina (uma mistura de hidrocarbonetos) como solventes orgânicos. Os compostos sintetizados foram capazes de formar organogéis com 10 mg do agente gelificante na presença de 1 mL de solvente (Figura 2).<sup>19-21</sup>



**Figura 2.** Organogel do *N*-acilamino ácidos graxo **18a** em tolueno e proposta de auto-organização do agente gelificante.

Em outro trabalho, Ongaratto et al. sintetizaram *N*-acilamino hidrazidas graxas **19-23a,b** (Esquema 3) em excelentes rendimentos (80-96%) e testaram suas propriedades gelificantes em diferentes solventes orgânicos.<sup>22,23</sup> Nesse trabalho, foi possível observar que as *N*-acilamino hidrazidas graxas **19-23a,b** sintetizadas tiveram suas propriedades gelificantes mais pronunciadas que seus análogos *N*-acilamino ésteres e ácidos. Assim, os organogéis foram então utilizados como *template* para a síntese *in situ* de nanopartículas de ouro usando irradiação de micro-ondas. Primeiramente, foram preparados os organogéis em tolueno na presença de HAuCl<sub>4</sub> sob irradiação de micro-ondas (15 min, 150 Watts). Após, foi possível observar a mudança de cor do organogel indicando a presença de nanopartículas de ouro (Figura 3). A presença das nanopartículas foi confirmada por análises de UV e microscopia eletrônica de varredura e de transmissão. Nesse trabalho foi desenvolvido um novo método para a síntese de nanopartículas de

ouro sem a utilização de agentes redutores adicionais, utilizando apenas as *N*-acilamino hidrazidas graxas que agiram como agente redutor e agente estabilizante para a síntese das nanopartículas.



**Figura 3.** Preparação in situ de nanopartículas de ouro na presença da *N*-acilamino hidrazida graxa **22b** catalisada por irradiação de micro-ondas.

## USO DE PRECURSORES GRAXOS EM REAÇÕES MULTICOMPONENTES DE HANTZSCH E BIGINELLI

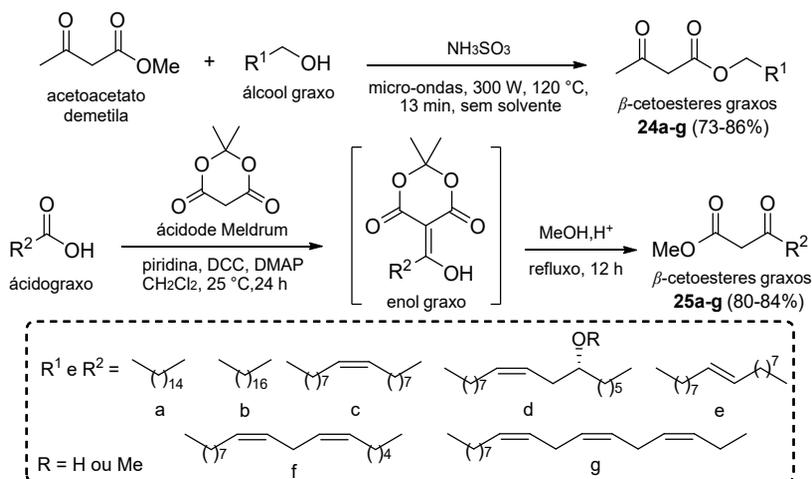
Reações Multicomponentes (RMC) são reações versáteis que possibilitam a obtenção de substâncias estruturalmente complexas com diferentes aplicações e também apresentam vantagens devido ao fato de a síntese ser executada em uma única etapa.<sup>24,25</sup> Entre as RMC a reação de Biginelli e de Hantzsch possibilita obter 3,4-di-hidropirimidina-2(1*H*)-onas (DHPMs) e 1,4-di-hidropirimidina (DHPs), respectivamente, que são compostos conhecidos por apresentarem diversas aplicações biológicas.<sup>26</sup>

Com o objetivo de aumentar o caráter lipofílico dos produtos de Biginelli e de Hantzsch na busca de novos compostos biologicamente ativos, começamos a desenvolver na FURG protocolos multicomponentes para a obtenção de produtos graxos oriundos dessas reações.

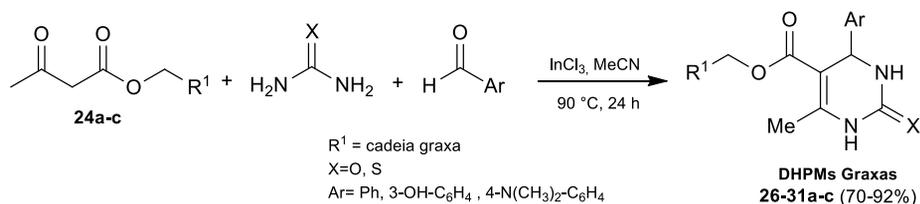
Para a obtenção dos compostos graxos utilizando os protocolos multicomponentes de Hantzsch e Biginelli, foi realizada a produção prévia dos precursores 1,3-dicarbonílicos graxos. Nos trabalhos desenvolvidos por Weber et al., foram obtidos  $\beta$ -cetoésteres graxos **24a-g** através da reação de transesterificação do acetoacetato de metila com diferentes álcoois graxos (Esquema 4).<sup>27,28</sup> Em outro trabalho, desenvolvido por Brinkerhoff et al., o uso de ácido de Meldrum levou aos  $\beta$ -cetoésteres graxos **25a-g** em excelentes rendimentos a partir de diferentes ácidos graxos (Esquema 4).<sup>29</sup>

O núcleo das DHPMs está presente em produtos naturais e sintéticos, como nos alcaloides batzelladinas que são produtos naturais marinhos com atividade anti-HIV, e nos compostos bioativos sintéticos monastrol, L-771688 e SQ 32926.<sup>30,31</sup> O monastrol foi identificado como um potencial medicamento antitumoral devido a sua capacidade de cruzar as membranas celulares, inibindo a mitose por um mecanismo específico e reversível envolvendo a Eg5 miosina quinase, uma proteína necessária para formar o fuso bipolar durante a mitose.<sup>31</sup>

Dentro desse contexto,  $\beta$ -cetoésteres graxos **24a-c** foram utilizados para a obtenção de DHPMs graxas **26-31a-c** através da reação multicomponente de Biginelli. A reação foi realizada na presença de diferentes aldeídos aromáticos, ureia ou tioureia e de cloreto de índio como catalisador (Esquema 5).<sup>32</sup> Após, as DHPMs graxas **26-31a-c** 5-alkil substituídas (Figura 4) apresentaram resultados satisfatórios, quando comparadas ao TEMODAL® (temozolomida), em estudo de atividade de viabilidade celular diante de linhagens de células tumorais de glioma C6 rato e U-138-MG humana. Os resultados contra a linhagem de células tumorais de glioma C6 de rato são mostrados no Gráfico 1. Além disso, as DHPMs **26-31a-c** mostraram uma grande faixa de segurança para culturas organotípicas de hipocampo.<sup>33</sup>



Esquema 4. Síntese dos  $\beta$ -cetoésteres graxos **24a-g** e **25a-g**.



Esquema 5. Síntese das DHPMs graxas **26-31a-c** a partir da RMC de Biginelli.

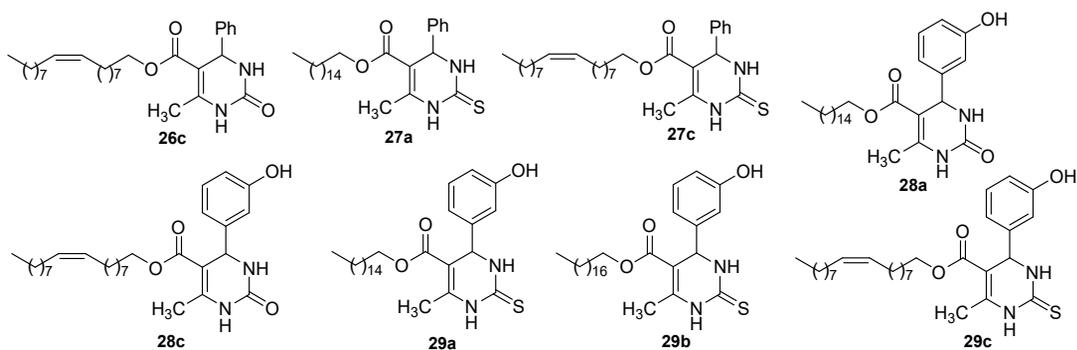


Figura 4. DHPMs graxas avaliadas diante de linhagens de glioma C6 de rato e U-138-MG humana.

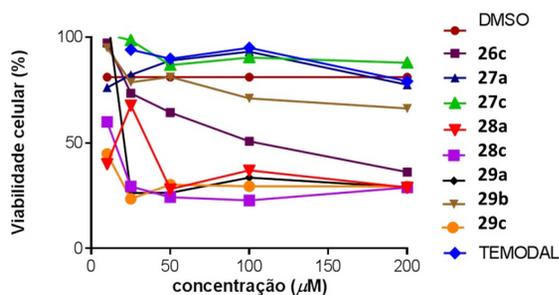
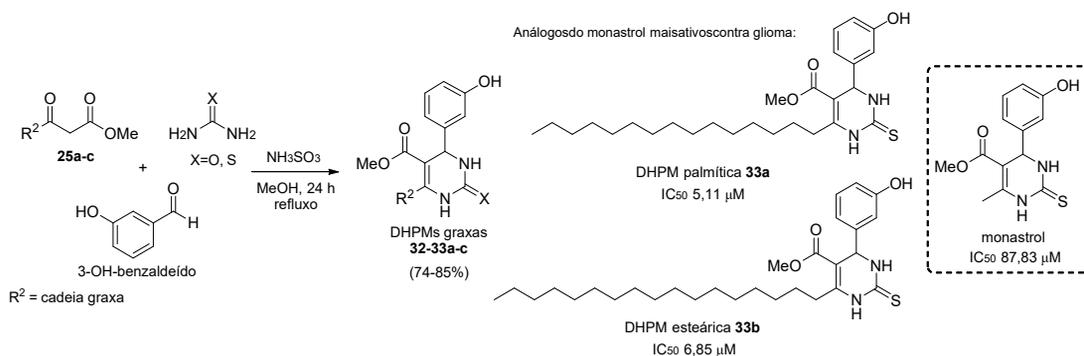


Gráfico 1. Resultados de viabilidade celular das DHPMs graxas 5-alkil substituídas para a linhagem C6 de rato.

A partir desse estudo uma segunda série de DHPMs graxas análogas ao monastrol foi sintetizada com base nos  $\beta$ -cetoésteres graxos **24a-c**. Nesse caso, a reação multicomponente de Biginelli foi realizada na presença de ácido sulfâmico como catalisador (Esquema 6).<sup>34,35</sup> O ácido sulfâmico se mostrou um excelente catalisador para as condensações de Biginelli, devido as suas características excepcionais de estabilidade, não volatilidade, não corrosividade, atoxicidade e baixo custo, levando aos produtos em excelentes rendimentos.

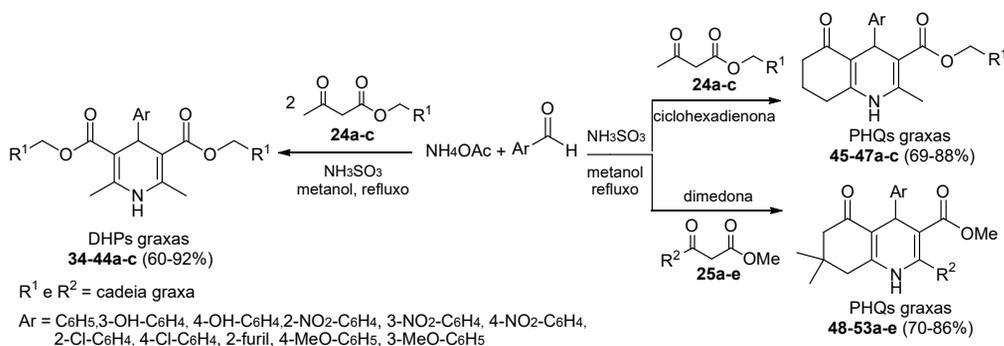
As DHPMs graxas **32-33a-c** 6-alkil substituídas apresentaram valores de  $IC_{50}$  satisfatórios quando comparados ao monastrol. De acordo com os resultados, as moléculas derivadas da tioureia, contendo as cadeias palmítica e esteárica, **33a** e **33b**, respectivamente, exibiram a maior atividade na diminuição da viabilidade celular contra a linhagem de glioma C6 de rato. Esses compostos tiveram um potencial na diminuição da viabilidade celular 17 vezes superior ao monastrol e de 6 vezes aos seus análogos graxos 5-alkil substituídos (Esquema 5).



**Esquema 6.** Síntese das DHPMs graxas **32-33a-c** análogas ao monastrol.

O núcleo 1,4-DHP vem servindo como base para a produção de novas drogas.<sup>36</sup> As 1,4-DHPs revolucionaram a indústria farmacêutica com propriedades biológicas sem precedentes, incluindo medicamentos como a nifedipina (1ª geração), nisoldipina, nimodipina e nitrendipina (2ª geração) e recentemente a pranidipina, lercanidipina e amlodipina (3ª geração).<sup>37</sup> A nifedipina foi inicialmente desenvolvida como um protótipo de um antagonista de cálcio, e sua introdução no mercado farmacêutico melhorou drasticamente o padrão terapêutico no tratamento de doenças cardíacas. Ela também serviu como uma excelente ferramenta para elucidar a estrutura primária do canal iônico de cálcio.<sup>38</sup>

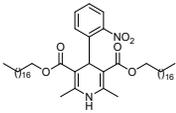
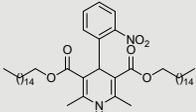
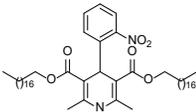
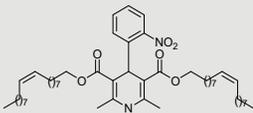
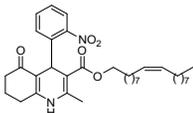
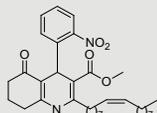
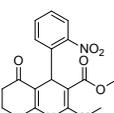
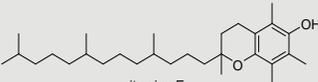
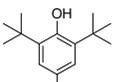
Dentro desse contexto, as reações tricomponente e tetracomponente de Hantzsch foram investigadas para a síntese de 1,4-di-hidropiridinas (DHPs) e 1,4-poli-hidroquinolinas (PHQs), respectivamente. Os  $\beta$ -cetoésteres graxos **24a-c** foram utilizados para a obtenção das DHPs graxas **34-44a-c** através da reação tricomponente de Hantzsch que foi realizada na presença de diferentes aldeídos aromáticos, acetato de amônio e de ácido sulfâmico como catalisador (Esquema 7).<sup>39,40</sup> Semelhante protocolo foi utilizado para a síntese de 1,4-poli-hidroquinolinas que envolveu a reação tetracomponente de Hantzsch na presença de ciclo-hexadienona ou dimedona para levar as PHQs graxas **45-47a-c** e **48-53a-e**, respectivamente, a excelentes rendimentos.<sup>41-45</sup>



**Esquema 7.** Síntese de DHPs graxas **34-44a-c** e PHQs graxas **45-47a-c** e **48-53a-e**.

As DHPs **34-44a-c** e PHQs **45-47a-c** graxas foram avaliadas com relação ao seu potencial antioxidante em que algumas substâncias apresentaram elevada atividade comparáveis a agentes antioxidantes comerciais, como a vitamina E e o BHT (do inglês, *butylated hydroxytoluene*), conforme mostrado na Tabela 1.<sup>41-45</sup>

**Tabela 1.** DHPs e PHQs graxas com potencial antioxidante

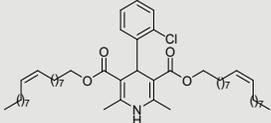
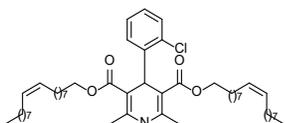
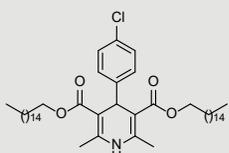
Composto	EC <sub>50</sub> (mM)		
	ABTS	DPPH	FRAP
	8,68	1,34	13,21
	1,11	1,01	3,61
	8,68	1,34	13,21
	1,00	1,91	5,25
	5,60	3,68	5,06
	3,80	2,11	4,69
	7,05	2,42	5,93
 vitamina E	1,19	2,36	5,88
 BHT	1,98	3,14	6,47

Em outro estudo, as DHPs graxas obtidas apresentaram atividades anti-hipertensivas e antioxidantes.<sup>46-48</sup>

Os bloqueadores dos canais de cálcio têm um papel importante no tratamento de diversas patologias cardiovasculares, sendo as di-hidropiridinas consideradas potentes antagonistas de cálcio.

Através de estudos de *docking* 43 di-hidropiridinas graxas foram avaliadas quanto à sua ligação aos canais de cálcio. Após o estudo, as DHPs graxas, derivadas do ácido oleico, dos aldeídos (2-nitro benzaldeído e 2-cloro benzaldeído), do ácido palmítico e 4-cloro benzaldeído, tiveram suas propriedades anti-hipertensivas e toxicidade investigadas em modelos *in vivo*. Os animais foram tratados por 56 dias, sendo 28 dias com metil éster da *N*-nitro-*L*-arginina (L-NAME, do inglês *L-N<sup>o</sup>-Nitro arginine methyl ester*) para induzir a hipertensão seguido do tratamento por mais 28 dias com as novas DHPs graxas, comparativamente com a administração do medicamento padrão nifedipina (Tabela 2). Ao longo do tratamento, os animais tiveram a pressão arterial medida e a frequência cardíaca verificada por meio de pletismografia. Após o tratamento, os animais foram sacrificados e amostras de sangue foram coletadas para análise de creatina quinase e ureia. Cérebro, coração e fígado foram coletados para análise do estado oxidativo. Os compostos graxos avaliados e a nifedipina reduziram significativamente a pressão arterial para os níveis do grupo de controle, que fez uso de 1% de DMSO. A taquicardia causada pela indução de hipertensão com L-NAME também foi revertida pelos compostos. Em relação às análises de estresse oxidativo, os compostos que apresentaram os melhores desempenhos foram os derivadas do ácido oleico e 2-nitro benzaldeído e ácido palmítico e 4-cloro benzaldeído. No geral, os resultados demonstraram que as DHPs graxas testadas apresentaram desempenho igual ou superior ao padrão nifedipina.

**Tabela 2.** Níveis de creatina quinase (CK-MB) e de ureia plasmática no sangue após 56 dias de tratamento

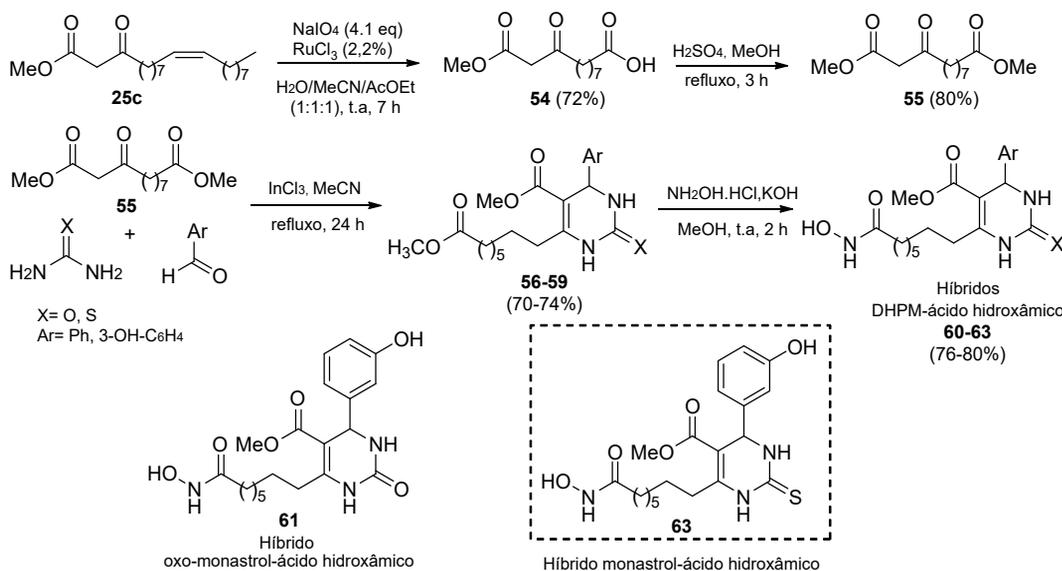
Grupos	CK-MB (U/L)	Uréia (mg/dL)
Controle (1% de DMSO)	67,6±9,3	53,4±3,7
Metil éster da <i>N</i> -nitro- <i>L</i> -arginina (L-NAME)	137,2±17,1	54,1±4,9
Nifedipina	82,4±10,9	52,0±2,4
	79,3±7,9	55,1±1,9
	132,4±13,5	52,6±3,6
	76,7±8,6	54,8±3,9

De acordo com a literatura, compostos híbridos e multifuncionais combinam partes de dois farmacóforos diferentes em uma única molécula para gerar uma nova entidade química. Nessa hibridização as características dos compostos envolvidos são moduladas, amplificadas ou dão origem a propriedades novas.

A partir da necessidade evidente de esforços em pesquisas que tenham por objetivo a síntese de novos compostos candidatos a fármacos antitumorais, aliada às recentes descobertas acerca do potencial do Vorinostat® (ácido suberoilânilida hidroxâmico, SAHA) na terapia contra glioma, teve origem outro projeto desenvolvido recentemente no Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica da FURG, explorando a síntese de híbridos DHPM-ácido hidroxâmico.<sup>49</sup> O Vorinostat e seus análogos, inicialmente utilizados para o tratamento de linfoma de células T cutâneo avançado, têm sido estudados para o tratamento de diferentes tipos de câncer.

Assim, até o momento, foram sintetizados quatro novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **60-63**, envolvendo a reação multicomponente de Biginelli como uma das etapas-chave para a obtenção

dos híbridos. Inicialmente, os precursores foram obtidos a partir da reação de clivagem oxidativa do  $\beta$ -cetoéster oleico (**25c**). Após, o produto de clivagem **54** foi submetido à reação de esterificação para a obtenção do diéster **55** em excelentes rendimentos. Subsequentemente o composto **55** foi utilizado na ciclocondensação de Biginelli, na presença de aldeídos aromáticos e ureia/tioureia para a obtenção das DHPMs 6-substituídas **56-59** em bons rendimentos. De posse das DHPMs **56-59** a próxima etapa consistiu na reação de aminólise para a obtenção, pela primeira vez, dos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **58-61** com rendimentos que variaram entre 76 e 80%. Nesse estudo o híbrido DHPM-ácido hidroxâmico **63** análogo ao monastrol foi obtido em 76% de rendimento (Esquema 8). Atualmente o trabalho encontra-se em andamento no Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal do Paraná, com o objetivo de aumentar a diversidade estrutural dos novos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico para posterior avaliação biológica desses compostos.



**Esquema 8.** Síntese dos híbridos DHPM-ácido hidroxâmico **60-63** a partir do  $\beta$ -cetoéster oleico.

A proposta deste capítulo foi contar um pouco da história da Síntese Orgânica realizada no Laboratório Kolbe de Síntese Orgânica da Universidade Federal do Rio Grande – FURG, em Rio Grande/RS, cidade onde também estão localizados os Molhes da Barra, uma das maiores obras marítimas construída na praia do Cassino. O Laboratório Kolbe esteve credenciado à FURG durante o período de 2002-2019 e atualmente encontra-se credenciado à Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba/PR.

Nestes 18 anos na FURG foram desenvolvidas pesquisas relacionadas à síntese de novos derivados graxos envolvendo a construção de análogos graxos de fármacos comerciais e ao uso de precursores graxos em Reações Multicomponentes (RMC). Essas pesquisas contribuíram para a produção de novos conhecimentos em Química na Instituição, produção de artigos e patentes nacionais e internacionais, melhoria da infraestrutura, criação de um Programa de Pós-Graduação em Química, aquisição e instalação do primeiro espectrômetro de RMN de alto campo da metade sul do estado e principalmente para a formação de recursos humanos qualificados na área de Química, mais especificamente em Síntese Orgânica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Federal do Rio Grande (FURG), pelo apoio ímpar no desenvolvimento dos trabalhos envolvidos neste capítulo, pela atuação de forma ética e imparcial na consolidação da área de Química na Universidade e pelo reconhecimento da importância da química para o desenvolvimento da Instituição e da Sociedade. Os autores agradecem igualmente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Instituto de Química, Prof. Dennis Russowsky, pelo apoio constante na evolução dos trabalhos, especialmente no período de 2002 a 2015. Também agradecemos aos órgãos de fomento, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Finalmente, gostaríamos de agradecer a todos os alunos de graduação e pós-graduação e professores que contribuíram para o desenvolvimento das pesquisas. Em especial gostaríamos de agradecer a Carolina Lopes Hack, Rodrigo da C. Duarte, Tamara G. M. Treptow, Diego C. Cabrera, Rui Carlos M. Alves Sobrinho, Patrick M. de Oliveira, Sabrina B. Rosa, Hernan D. F. Tarazona, Andressa C. H. Weber, Renata R. de Moura, Marieli de O. Rodrigues, Larissa Porciúncula, Ana Paula Barbosa do Carmo e Eduarda Santa-Helena.

## REFERÊNCIAS

1. Farrell, E. K.; Merkle, D. J. *Drug Discov. Today* **2008**, *13*, 558.
2. Kuehl, F. A.; Jacob, T. A.; Ganley, O. H.; Ormond, R. E.; Meisinger, M. A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 5577.
3. Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827.
4. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>, acessada em janeiro 2021.
5. [http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe\\_artigo.asp?id=3307](http://www.jornaldepneumologia.com.br/detalhe_artigo.asp?id=3307), acessada em janeiro 2021.
6. <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-03/brasil-registra-200-casos-de-tuberculose-por-dia#>, acessada em janeiro 2021.
7. Kozikowski, A.; Lilienkamp, A.; Pieroni, M.; Wan, B.; Wang, Y.; Franzblau, S. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 678.
8. Kaneko, T.; Cooper, C.; Mdluli, K. *Fut. Med. Chem.* **2011**, *3*, 1373.
9. Lopes, C. R.; D'Oca, C. R. M.; Duarte, R. C.; Kurz, M. H. S.; Primel, E. G.; Clementin, R. M.; Villarreyes, J. A. M.; D'Oca, M. G. M. *Quím. Nova* **2010**, *33*, 1335.
10. D'Oca, C. R. M. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2010.
11. D'Oca, C.R.M.; Coelho, T.; Marinho, T.G.; Hack, C. R. L.; Duarte, R. C.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5255.
12. Rodrigues, M. O. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2012.
13. Bhattacharya, S.; Ghosh P. Y. K. *Chem. Commun.* **2001**, 185.
14. Plourde, F.; Hoarau, A.; Hoarau A. C. C.; Hoarau, D.; Ong, H.; Leroux, J. C. *J. Controlled Release* **2005**, *108*, 433.
15. Bhattacharya, S.; Ghosh, P. Y. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7334.
16. Sangeetha, N. M.; Maitra, U. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821.
17. Vintiloiu, A.; Leroux, J. C. *J. Controlled Release* **2008**, *125*, 179.
18. Vintiloiu, A.; Lafleur, M.; Bastiat, G.; Leroux, J. C. *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 845.
19. Duarte, R. C.; Ongaratto, R. F.; Piovesan, L. A.; Lima, V. R.; Soldi, V.; Merlo, A. A.; D'Oca, M. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2454.
20. Duarte, R. C. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2011.
21. Bhattacharya, S.; Pal, A. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 4918.
22. Ongaratto, R. F.; Conte, N.; D'Oca, C. R. M.; Brinkerhoff, R. C.; Ruas, C. P.; Gelesky, M. A.; D'Oca, M. G. M. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 295.
23. Ongaratto, R. F. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2016.
24. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
25. Ruijter, A. E.; Orru, R. V. A. *Drug Discov. Today Technol.* **2013**, *10*, 15.
26. Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043.
27. Weber, A. C. H.; Batista T. C.; Gonçalves, B.; Hack, C. R. L.; Porciuncula, L. M.; Treptow, T. G. M.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2016**, *93*, 1399.
28. Weber, A. C. H. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2015.

29. Brinkerhoff, R. C.; Tarazona, F. H.; de Oliveira, P. M.; Flores, D. C.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 49556.
30. Hua, H. M.; Peng, J.; Dunbar, D. C.; Schinazi, R. F.; Andrews, A. G. C.; Cuevas, C.; Garcia-Fernandez, L. F.; Kelly, M.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11179.
31. Mayer, T. U.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, *286*, 971.
32. Treptow, T. G. M.; Figueiró, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 552.
33. Marinho, T. G. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2013.
34. De Olivera, F. S.; De Oliveira, P. M.; Farias, L. M.; Brinkerhoff, R. C.; Sobrinho, R. C. M. A.; Treptow, T. M.; D'Oca, C. R. M.; Marinho, M. A. G.; Hort, M. A.; Horn, A. P.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *Med. Chem. Comm.* **2018**, *9*, 1282.
35. Oliveira, M. P. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2016.
36. Bossert, F.; Vater, W. *Med. Res. Rev.* **1989**, *9*, 291.
37. Sharma, V. K.; Singh, S. K. *RSC Adv.* **2007**, *7*, 2682.
38. Schaller, D.; Gunduz, M. G.; Zhang, F. X.; Zamponi, G. W.; Wolber, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *155*, 1.
39. Cabrera, D. C.; Santa-Helena, E.; Leal, H. P.; de Moura, R. R.; Nery, L. E. M.; Gonçalves, C. A. N.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Chem.* **2019**, *84*, 1.
40. Cabrera, D. C. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2018.
41. Brinkerhoff, R. C.; Santa-Helena, E.; Amaral, P.; Cabrera, D. C.; Ongaratto, R. F.; de Oliveira, P. M.; D'Oca, C. R. M.; Gonçalves, C. A. N.; Nery, L. E. M.; D'Oca, M. G. M. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 24688.
42. Rosa, S. B. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2014.
43. Brinkerhoff, R. C. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2018.
44. Fontecha-Tarazona, H. D.; Brinkerhoff, R. C.; de Oliveira, P. M.; Rosa, S. B.; Flores, D. C.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 59638.
45. Tarazona, H. D. F. *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal do Rio Grande, Brasil, 2015.
46. Cabrera, D. C.; Rosa, S. B.; De Oliveira, F. S.; Marinho, M. A. G.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; Horn, A. P.; D'Oca, M. G. M. *Med. Chem. Comm.* **2016**, *7*, 2167.
47. Santa-Helena, E.; Teixeira, S.; De Castro, M. R.; Cabrera, D. C.; D'Oca, C. R. M.; D'Oca, M. G. M.; Votto, A. P.; Nery, L. E. M.; Gonçalves, C. A. N. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *92*, 356.
48. Santa-Helena, E.; Cabrera, D. C.; Teixeira, S.; Rodrigues, J.; Castro, M.; D'Oca, M. G. M.; Nery, L. E. M.; Gonçalves, C. A. N. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *109*, 1532.
49. Milite, C.; Castellano, S.; Benedetti, R.; Tosco, A.; Ciliberti, C.; Vicidomini, C.; Bouilly, L.; Franci, G.; Altucci, L.; Mai, A.; Sbardella, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3690.

## MINAS-FRANÇA: LA CHIMIE QUI MARCHE! (A QUÍMICA QUE FUNCIONA!)

Rossimíriam Pereira de Freitas<sup>a</sup> e Marcelo Siqueira Valle<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** França; Minas Gerais; Síntese Orgânica

### INTRODUÇÃO

A Síntese Orgânica no Estado de Minas Gerais tem um grande laço científico com a França, país onde foram formados muitos pesquisadores que atuam ou atuaram de forma decisiva para o fortalecimento dessa área de pesquisa em diversas instituições do estado e fora dele. Esse forte vínculo começou a ser construído já nos anos 1970, quando uma “neta científica” do professor Otto Gottlieb, a professora Dorila Piló Veloso (UFMG), realizou um doutorado-exílio (imposto por perseguição política na ditadura) em físico-química orgânica, na *Université Scientifique et Medicale de Grenoble*, e se intensificou a partir dos anos 1980, quando a professora Alaíde Braga de Oliveira (UFMG), também ex-orientanda do professor Otto, começou uma intensa colaboração com diversos grupos de pesquisa na França. Nesses grupos, majoritariamente instalados no *Institut de Chimie des Substances Naturelles* (ICSN) (Figura 1), pertencente ao *Centre National de la Recherche Scientifique* (CNRS), situado na pequena cidade de Gif-sur-Yvette, seus orientandos eram facilmente recebidos para realizar estágios ditos “sanduíches” ou doutorados completos. Como alguns alunos da professora Alaíde Braga (UFMG) à época já eram professores na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e na Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), esse laço científico impactou profundamente os programas de pós-graduação dessas duas universidades, com desdobramentos que serão revisitados neste capítulo.



**Figura 1.** Fachada do Instituto de Química de Substâncias Naturais (ICSN), localizado em Gif-sur-Yvette, França.<sup>1</sup>

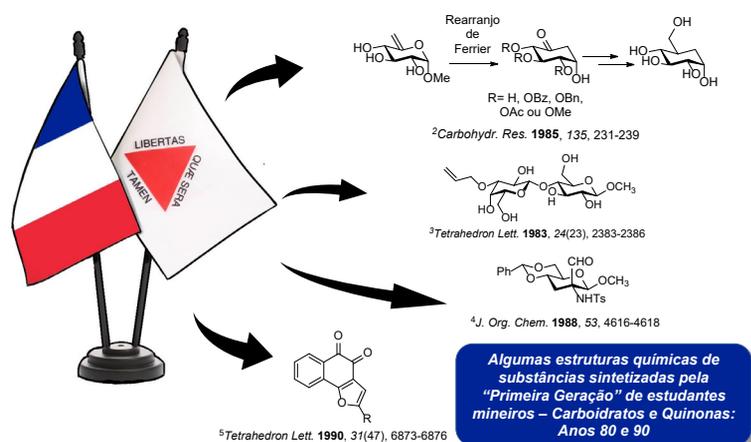
Até o ano de 2001, a UFMG era a única universidade no Estado de Minas Gerais que tinha um programa de pós-graduação em Química, sendo que, na área de Química Orgânica, predominavam as linhas de pesquisa ligadas aos produtos naturais. Nos anos 1970, vários orientandos do professor Otto Gottlieb (incluindo as professoras Alaíde Braga e Marília Ottoni) iniciaram suas carreiras independentes no Setor de Química Orgânica do Departamento de Química (DQ-UFMG), trabalhando principalmente com modificações de produtos naturais e sintetizando reagentes comerciais difíceis de serem importados naquela época e necessários aos trabalhos de dissertação e tese. A complicada

<sup>a</sup> Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>b</sup> Departamento de Ciências Naturais, Campus Dom Bosco, Universidade Federal de São João del-Rei

situação política do Brasil e a perseguição pela ditadura ao marido da professora Dorila Pilló Veloso (UFMG) fizeram com que ela tomasse a decisão de sair do país. Orientada da professora Marília Ottoni (UFMG) e já realizando no setor uma tese de doutorado na área de fotoquímica, Dorila parte para Grenoble e começa um trabalho de síntese de substâncias (radicais nitróxidos) marcadoras de spins para estudos de Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE) e síntese de heterociclos nitrogenados. Ao voltar, em 1979, não havia como trabalhar com RPE no DQ-UFMG, então a professora Dorila “mudou de spin” e foi trabalhar com Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Ela foi, por muitos e muitos anos, referência no uso da técnica no país e orientou diversos trabalhos na área de síntese orgânica nos anos que se seguiram.

No início dos anos 1980, a professora Alaíde e seu marido Geovane Geraldo de Oliveira, também professor do DQ-UFMG, lideravam um importante grupo de pesquisa no Setor de Química Orgânica. Enquanto o professor Geovane orientava exclusivamente na área de produtos naturais, a professora Alaíde era uma das pioneiras do setor no domínio da síntese orgânica. A primeira dissertação de mestrado realizada nessa área e sob sua orientação foi “Síntese de 2-Arilabenzofuranas”, defendida em 1979 por Antônio Salustiano Machado, à época já professor da UFJF, e que se tornaria, no início dos anos 1980, o primeiro orientando da professora a partir para a França para realizar trabalhos de pesquisa na área de síntese orgânica. Alaíde tinha como amiga a professora Sônia Soares Costa (UFRJ), que fazia sua tese no laboratório do Dr. Gabor Lukacs no ICSN e, ao visitar sua amiga, conhece o pesquisador, que tem forte atuação na área de carboidratos, e com ele interage de forma profícua e decide estabelecer colaboração. É para o laboratório do Dr. Lukacs, em Gif-sur-Yvette, que Salustiano vai, em agosto de 1982, para realizar seu doutorado pleno. Na mesma época, chega na França o ex-orientando do professor Geovane, Aurélio Maranduba, também já professor na UFJF, para trabalhar na química de oligossacarídeos na Universidade de Orsay, no grupo do Dr. Serge David. Poucos meses depois, um ex-mestrando do professor Geovane, Délio Soares Raslan, orientado no doutorado pela professora Alaíde e já professor do setor de Química Orgânica no DQ-UFMG, parte também para realizar um doutorado-sanduíche no ICSN, no laboratório da Dra. Françoise Khuong-Huu, com quem trabalhou na síntese de furanonaftoquinonas. Seu trabalho na França, realizado entre 1982 e 1983, foi base para diversas de suas orientações, as quais envolviam a síntese de substâncias dessa classe, nos anos que se seguiram à sua volta ao país, incluindo o desenvolvimento de *orto*-metalações. Mais para a segunda metade da década de 1980, as colaborações com o ICSN se fortaleceram: partem para trabalhar em Gif-sur-Yvette os já professores da Faculdade de Farmácia da UFMG (FAFAR), Ricardo José Alves (DQ/UFMG) e José Dias de Souza Filho (*Peixe*), ambos ex-orientados da professora Alaíde. Ricardo vai para realizar seu doutorado pleno e *Peixe*, para um estágio sanduíche, ambos sob a orientação do Dr. Lukacs. A ida dessa “primeira geração” de orientandos dos professores Alaíde e Geovane representa o início de uma longa caminhada de cooperação França-Minas, com forte impacto nas instituições onde esses pesquisadores já eram professores. Algumas contribuições científicas desses pesquisadores entre os anos 1980 e 1990 estão apresentadas na Figura 2.



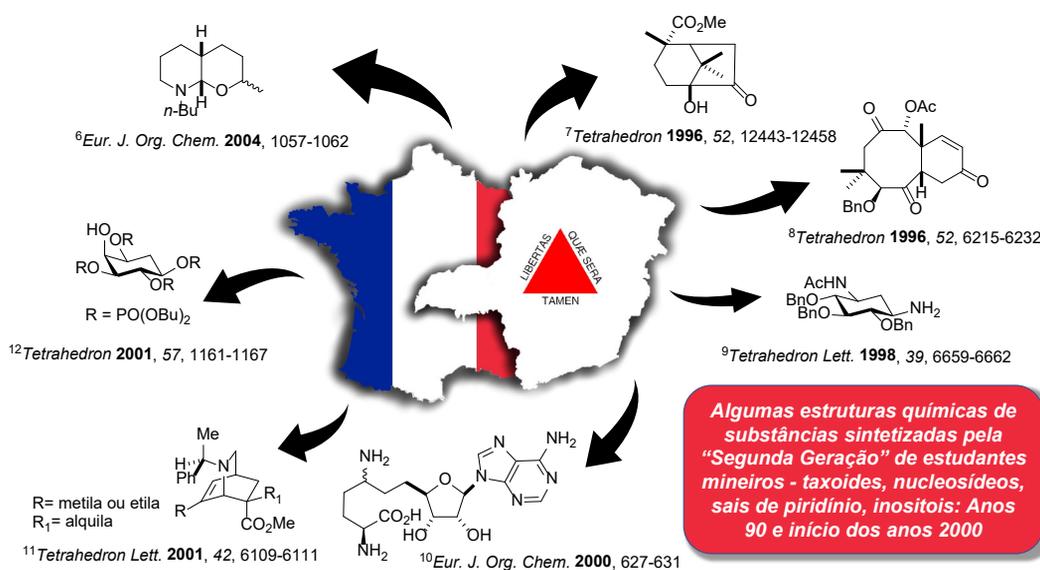
**Figura 2.** Algumas contribuições nos anos 1980 e início dos anos 1990, realizadas pela “primeira geração” de estudantes mineiros na França<sup>2-5</sup>.

## A IMPORTÂNCIA DOS EX-ALUNOS DA PROFESSORA ALAÍDE E SEUS “DESCENDENTES” NO DESENVOLVIMENTO DA SÍNTESE ORGÂNICA NO ESTADO DE MINAS GERAIS

### NA UFMG

Dos então professores da UFMG, Ricardo José Alves (FAFAR), ex-aluno de mestrado da professora Alaíde, foi o primeiro a realizar seu doutorado completo na França. Entre os anos de 1986 e 1989, Ricardo trabalhou, sob a orientação do Dr. Gabor Lukacs, na síntese de carboidratos fluorados, aminoaçúcares ramificados e derivados da D-glicosamina. A experiência na química de carboidratos o impactou por toda a sua vida científica, sendo a linha condutora de suas pesquisas até os dias de hoje. Na mesma época, José Dias de Souza Filho (*Peixe*), já professor do DQ-UFMG e ex-orientando de mestrado da professora Alaíde, realizou um doutorado-sanduiche na área de química de carboidratos no mesmo laboratório que seu grande amigo Ricardo, sob a orientação do Dr. Lukacs, entre outubro de 1987 e julho de 1989. O estágio-sanduiche no ICSN-CNRS proporcionou sua aproximação com a RMN, e ao retornar ao Brasil deslocou suas atividades gradativamente para essa área, o que culminou em 1995 com a instalação do espectrômetro DRX 400 no LAREMAR (Laboratório de Ressonância Magnética de Alta Resolução). Desse ponto em diante, o professor se dedicou exclusivamente à RMN, o que impactou fortemente a produtividade de todo o DQ-UFMG e o Programa de Pós-graduação em Química (conceito 7 na CAPES) até os dias de hoje. Ainda, a professora da FAFAR, Maria Auxiliadora Fontes Prado, realizou um estágio-sanduiche no laboratório do Dr. Lukacs em 1991, também na área de carboidratos (Figura 2).

Já nos anos 1990, a professora Alaíde conhece o Dr. Simeon Arseniyadis, também do ICSN-CNRS, e após recebê-lo para uma visita no Brasil, em 1990, estabelece uma colaboração com o seu grupo de pesquisa, na época totalmente dedicado à corrida mundial para a síntese total do taxol. Duas estudantes ligadas à professora Alaíde vão então trabalhar com taxoides no laboratório do Dr. Arseniyadis, as então alunas Rosemeire Brondi Alves (doutorado completo) e Rossimiriam Pereira de Freitas (doutorado-sanduiche). A experiência de síntese total em um Instituto com infraestrutura excepcional e central para a ciência mundial à época impacta fortemente o percurso das duas alunas, que decidem pela Síntese Orgânica quando iniciam carreira *solo* no meio dos anos 1990, também no DQ-UFMG. Vários estudantes da UFJF, que serão apresentados mais adiante neste capítulo, realizam, no mesmo período, trabalhos de pesquisa no ICSN, com contribuições na área de açúcares, nucleosídeos e inositolis, entre outras (Figura 3).



**Figura 3.** Substâncias sintetizadas nos anos 1990 e início dos anos 2000, pela “segunda geração” de estudantes mineiros que tiveram sua formação no Instituto de Química de Substâncias Naturais<sup>6-12</sup>

Laços afetivos trouxeram ao Brasil então, em 1997, o recém-doutor francês Laurent Frederic Gil, formado no ICSN-CNRS no laboratório do Dr. Christian Marazano, especialista em alcaloides marinhos e na química de sais piridínio quirais (Figura 3). Como o Dr. Gil inicia um pós-doutorado no grupo em que trabalhava a professora Rossimiriam, nos primeiros anos de carreira no DQ (2000-2005), ela estabelece forte colaboração com o grupo do Dr. Marazano, publicando diversos artigos na área de sais piridínio e enviando para um estágio-sanduiche no laboratório dele, em 2003, a sua aluna de doutorado Alessandra Alves Maia, que se tornou mais tarde, em 2007, engenheira de pesquisa no Instituto Nacional de Pesquisas Agronômicas (INRA), em Versalhes. Laurent Gil se tornou professor da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) em 1999, onde atua na área de modificação química de polímeros para aplicação ambiental e catálise.

Em 2008, o professor Ricardo José Alves estabelece colaboração com o grupo do Dr. Bernard Badet, também no ICSN-CNRS, para onde envia a então aluna de doutorado Danielle Ferreira Dias, hoje professora da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL). Ela trabalha então em Gif na área de Síntese Orgânica e Química Medicinal, temas que abraçou na sua carreira como pesquisadora independente desde 2012. Ana Carolina Oliveira Bretas, orientanda do professor Ricardo, também foi à França, em estágio-sanduiche, em 2012. Trabalhou sob a supervisão do Dr. Jean-Luc Décout na Universidade Joseph Fourier, em Grenoble.

Grandes amigos foram feitos pelos professores Rossimiriam Freitas e Laurent Gil nos anos 1990 em Gif-sur-Yvette, dois deles se tornando pesquisadores renomados: o Dr. Young Sing Wong tornou-se diretor de pesquisa na Universidade Joseph Fourier, em Grenoble, e o Dr. Troels Skrydstrup, um líder mundial renomado na área de catálise em seu país de origem, a Dinamarca, na Universidade de Aarhus. Esses dois contemporâneos do início dos anos 1990 em Gif receberam alunos do grupo da professora Rossimiriam na última década do século passado. A aluna que foi desenvolver parte de sua tese em Grenoble, em um doutorado-sanduiche, Flaviane Francisco Hilário, é, desde 2014, professora da UFOP e trabalha na área de Síntese Orgânica. O professor Laurent enviou também para a França duas de suas estudantes de mestrado, Fernanda Jorge Gonçalves (2015) e Fernanda Guimarães Torres (2019), para estágios-sanduiche financiados pelo Programa Ciência sem Fronteiras e para trabalhar na área de catálise.

Em relação ao grupo orientado pela professora Dorila, ela estabelece, em 2006, cooperação com o Dr. Burkhard Bechinger, da Universidade Louis Pasteur, em Estrasburgo, e começa a trabalhar com estudos por RMN de peptídeos antimicrobianos, tornando o seu grupo pioneiro na síntese manual de peptídeos no país. Foi para Estrasburgo que a professora Dorila enviou dois de seus estudantes, Jarbas Magalhães Resende, que se tornou professor no DQ-UFMG em 2009 e pesquisador na área de RMN e síntese de peptídeos, e Victor Hugo de Oliveira Munhoz, que se tornou professor na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) em 2016. Também estiveram lá, dentro de um programa de cooperação financiado pela CAPES, os Profs. Antônio Flávio de Carvalho Alcântara e Amary Cesar. O Prof. Bechinger esteve várias vezes visitando a UFMG, bem como outros colaboradores do seu grupo, como o pesquisador Philippe Bertani.

## NA UFJF

Assim como os professores Ricardo Alves e Peixe, Aurélio Maranduba e Antônio Salustiano Machado também foram trabalhar com Síntese Orgânica na França a partir da visita da professora Alaíde ao laboratório do Dr. Lukacs. Naquela época, eles já tinham sido admitidos na UFJF no mesmo ano da conclusão da graduação, em 1975, no curso de Farmácia e Bioquímica da referida universidade. Naquele mesmo ano, iniciaram o mestrado pela UFMG sob a orientação dos Profs. Alaíde (Salustiano) e Geovane (Aurélio) e, mais à frente, em 1982, iniciaram o doutoramento completo na França, em Gif-sur-Yvette. Eram os primeiros docentes da UFJF a irem à França. Como citado anteriormente, Aurélio foi orientado pelo Dr. Serge David, em Orsay, autoridade na química de oligossacarídeos, e Salustiano pelo Dr. Lukacs, logo no início dos seus trabalhos, e depois pelo Sir Derek H. R. Barton, laureado com o Nobel de Química em 1969 por seus estudos de isomeria conformacional. Ambos estiveram envolvidos em projetos de síntese de carboidratos, o que iria repercutir nos trabalhos de pós-graduação que orientariam no futuro. Aurélio fez alquilações regioseletivas de dissacarídeos e Salustiano fez reações

de Ferrier para converter açúcares em inositóis (Figura 2). Logo após as suas defesas do doutorado, em 1985, retornaram ao Brasil.

De volta à UFJF, eles começaram a orientar alunos de pós-graduação por meio de um consórcio entre a UFMG e outras instituições do estado, o que permitiu que os alunos da UFJF desenvolvessem a parte experimental no seu próprio *campus* e cursassem as disciplinas na UFMG, pois, como já dito, naquela época a UFMG era a única Instituição mineira a possuir os cursos de Mestrado e Doutorado em Química. Dessa forma, a partir de 1985, foram orientando seis alunos de mestrado – pelo Aurélio, Marcus Vinícius Nora de Souza (*Marquinhos*), hoje pesquisador pela Fiocruz-RJ, e pelo Salustiano, Mauro Vieira de Almeida (tornou-se professor pela UFJF), Adilson David da Silva (Prof. na UFJF), Aloísio Benício (Prof. na UFJF), Edmilson José Maria (Prof. na UERJ – Campos dos Goytacazes) e Maria Mirtes da Silva, que trabalhou muitos anos como pesquisadora na Quiral Química do Brasil. Todos esses alunos fizeram doutorado-sanduiche no ICSN na França e defenderam suas teses na UFMG, com exceção de Mauro Almeida, que fez o seu doutorado pleno nesse mesmo Instituto em Gif.

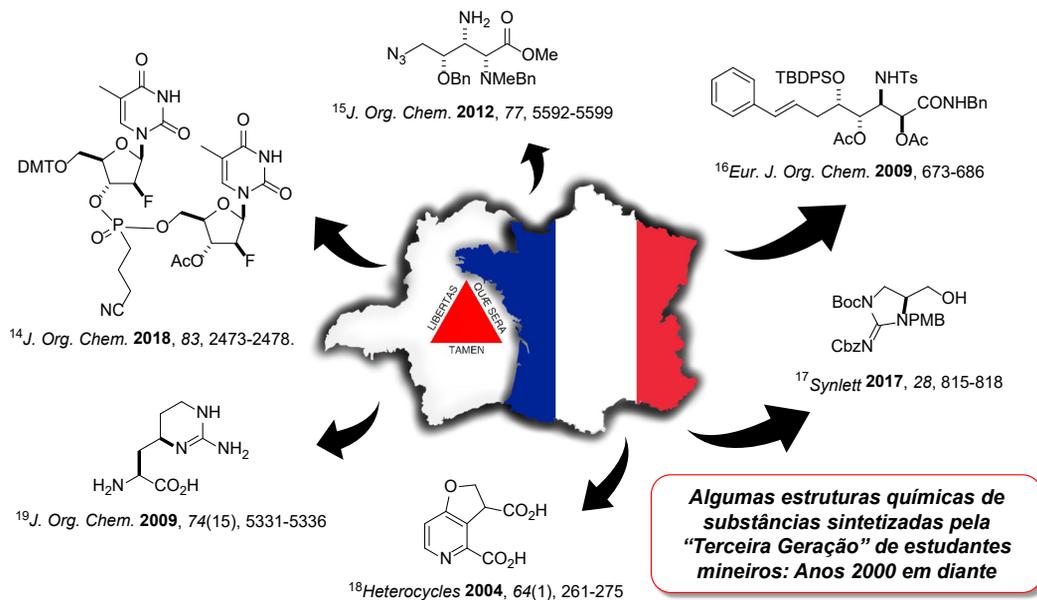
Boa parte do financiamento dessas bolsas de doutorado no exterior, no período de 1985 a 1995, deveu-se, principalmente, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (PADCT), que ocorreu por sua vez pelo Programa de Formação de Recursos Humanos em Áreas Estratégicas (RHAE/UFJF), o qual foi uma parceria do DQ/UFJF. Nesse sentido, o PADCT teve um grande impacto no desenvolvimento científico e tecnológico na área da Química.<sup>13</sup> Esses investimentos refletiram na melhor capacitação de recursos humanos, permitindo que pesquisadores no país pudessem ter, por exemplo, bolsas de doutorado completo no exterior. Cabe aqui destacar a liderança política para as ciências do Prof. Salustiano, pois ele atuou como coordenador do PADCT nesse período e, mais tarde, em 2012, tornou-se Secretário de Ciência e Tecnologia de Minas Gerais no governo Itamar Franco. Ainda sobre a influência de Aurélio e Salustiano no desenvolvimento da Síntese Orgânica em Minas Gerais, é igualmente importante registrar que no dia 4 de julho de 1990 eles fundaram a Quiral Química do Brasil, considerada a primeira empresa de farmoquímicos do país, algo inédito e inovador naquele período. Empresa incubada na UFJF, ela produzia por síntese ou semissíntese, entre outros, *cis*-platina e carboplatina, cloridratos de mitoxantrona, ondansetrona e granisetrona, e o paclitaxel e docetaxel (com patentes próprias), fármacos usados contra o câncer, inclusive os respectivos medicamentos injetáveis acabados. A Quiral foi desativada em 1996.

Por meio das bolsas do PADCT e do elo científico que se estabeleceu, eles então enviaram para a França vários alunos de doutorado para realizarem estágios-sanduiche, todos no ICSN-CNRS, em Síntese Orgânica, em variados temas. Aurélio enviou ao laboratório do Dr. André Lubineau o já professor da UFOP Jorge Luiz Humberto (1991-1996), para trabalhar com a química de oligossacarídeos. Salustiano enviou para trabalhar com a Dra. Malika Gero, Adilson David da Silva (1989-1993) (síntese de carbo-análogo da sinefungina) e para o laboratório do Dr. Gero, Aloísio Antônio Alves Benício (1991-1996) (síntese de moduladores da cascata de fosfoinositídeos), ambos atuais professores da UFJF. Para o laboratório também do Dr. Gero, Salustiano enviou os então alunos Maria Mirtes da Silva (1991-1995) (síntese de análogos do glicosilfosfatidil inositol (Âncora-GPI) e síntese de derivados da 6-mercaptopurina) e Edmilson José Maria (1990-1995) (síntese de análogos da sinefungina e obtenção de um C-ciclonucleosídeo por nova via radicalar). Mirtes foi, durante muitos anos, pesquisadora na Quiral e Edmilson é professor da Universidade Estadual Norte Fluminense (UENF). Mauro (1989-1993), orientando pelo Dr. Gero, e *Marquinhos* (1995-1999), pelo Robert H. Dodd (ICSN-CNRS), fizeram o doutorado completo no ICSN sem orientador no Brasil, mas este último com bolsa balcão do CNPq. Mauro trabalhou na síntese de moduladores da cascata de fosfoinositídeos e *Marquinhos* com *orto*-metalacção, acoplamento de paládio e ciclização radicalar aplicadas ao núcleo piridínico. A química desenvolvida na França em carboidratos e nucleosídeos influenciou fortemente as linhas de pesquisa desenvolvidas por Mauro e Adilson, respectivamente, na UFJF.

Outro laço afetivo trouxe também para o Brasil uma francesa com formação em Gif, a Dra. Mireille Le Hyaric, que iniciou sua carreira no Brasil primeiro trabalhando por vários anos na Quiral Química e tornando-se depois professora do DQ/UFJF. Mireille fez seu mestrado e doutorado sob a supervisão de Robert H. Dodd. Esse elo fez com que Dodd, como é conhecido, estabelecesse uma forte interação científica e de amizade com o Brasil, onde esteve por diversas vezes, além de ter coordenado ou supervisionado vários outros alunos brasileiros que viriam a seguir. Dodd recebeu, além do

*Marquinhos* em 1994, Sílvia Helena Cardoso em 2004, primeira aluna de doutorado em Química da UFJF e hoje professora da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), assim como o atual professor da Universidade Federal da Itajubá (UNIFEL), Maurício Frota Saraiva, e João Vitor de Assis, que atua no momento no Instituto Federal do Espírito Santo (IFES-ES). Todos eles fizeram o doutorado-sanduíche sob a orientação do Mauro, que ainda teve dois alunos de iniciação científica no ICSN: Renata Márcia de Figueiredo (fez o doutorado sob a supervisão da Dra. Joelle DuBois), sendo atualmente pesquisadora da Universidade de Montpellier, e Marcelo Siqueira Valle (fez pós-doutoramento com Dodd), hoje professor da Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ).

Posteriormente, muito mais brasileiros vindos de Minas iriam igualmente pesquisar em Gif-sur-Yvette – era a conhecida “Gif-connexion”. Assim, além do Mauro, outros ex-alunos de Aurélio e Salustiano também enviaram seus estudantes para França. Adilson enviou Arturene M. L. Carmo (Universidade de Reims Champagne-Ardenne), hoje servidora do Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais (IF Sudeste MG); Edmilson enviou Daniela P. V. Souza (Universidade Pierre e Marie Curie), atuando como professora temporária na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Diego R. C. Silva e Marco A. G. B. Gomes (ICSN-CNRS, Dodd), atualmente pós-doutorando na Universidade da Bretanha Ocidental (UBO); *Marquinhos* enviou Alessandra C. Pinheiro (Faculdade de Farmácia Paris-Sul, Châtenay-Malabry) e Tháís C. M. Nogueira (Universidade de Toulouse), ambas atuando como tecnologistas de Ciências da Saúde (Fiocruz-RJ), Laura N. de F. Cardoso (ICSN-CNRS, Dodd) é atualmente pós-doc no ICSN e Raoni S. B. Gonçalves (Bayer), hoje professor da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Algumas das contribuições científicas dadas por essa geração mais recente de pesquisadores mineiros na França é apresentada na Figura 4.



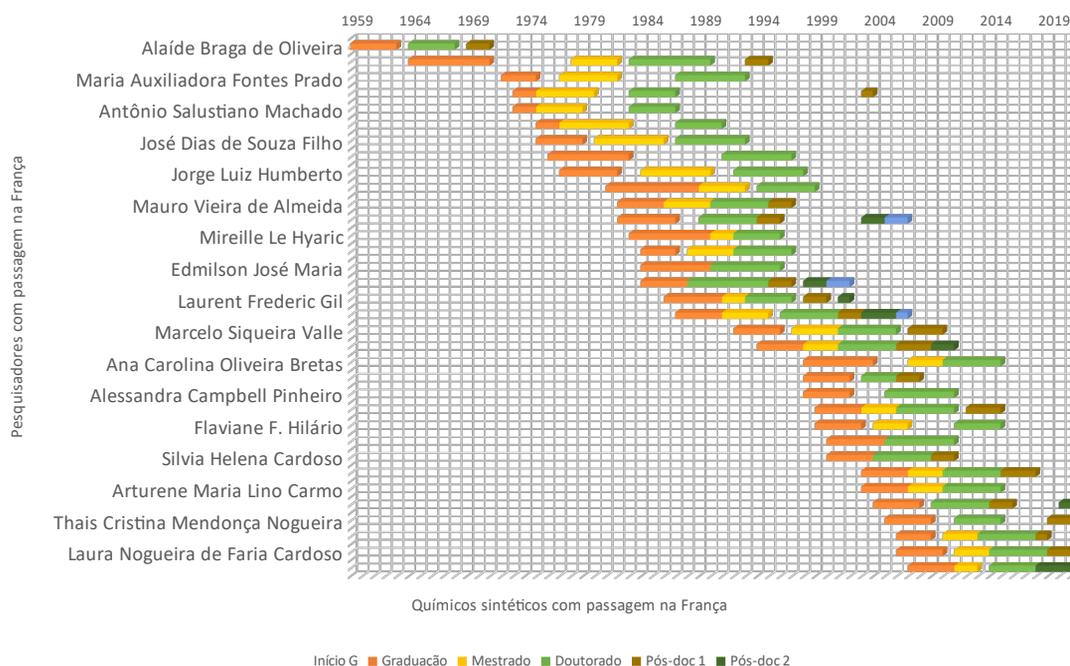
**Figura 4.** Contribuições científicas da mais recente geração de pesquisadores mineiros na França<sup>14-19</sup>

É importante ressaltar que sob a influência da chegada dos novos doutores da área de Química Orgânica (Adilson, Aloísio, Mauro e Mireille) no final dos anos 1990, juntamente com outros doutores de outras áreas, associada ao crescimento do Departamento de Química da UFJF, começou-se a pleitear a criação de um curso de pós-graduação em Química naquela universidade. No entanto, somente no ano de 2000, a proposta para a implementação do curso de mestrado em Química foi enviada à Avaliação de Propostas de Cursos Novos (APCN) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O Programa foi aprovado e iniciou seu funcionamento em 2001, com conceito 3. O professor Adilson foi o primeiro coordenador do PPG-Química da UFJF, sendo um dos principais responsáveis pelo envio do APCN do mestrado. Em 2006, foi aprovado o curso de doutorado em Química, com conceito 4, e contava com apenas seis alunos. Hoje a pós-graduação em Química tem conceito 5 da CAPES e já conta com um grande número de mestres e doutores formados. O Departamento de

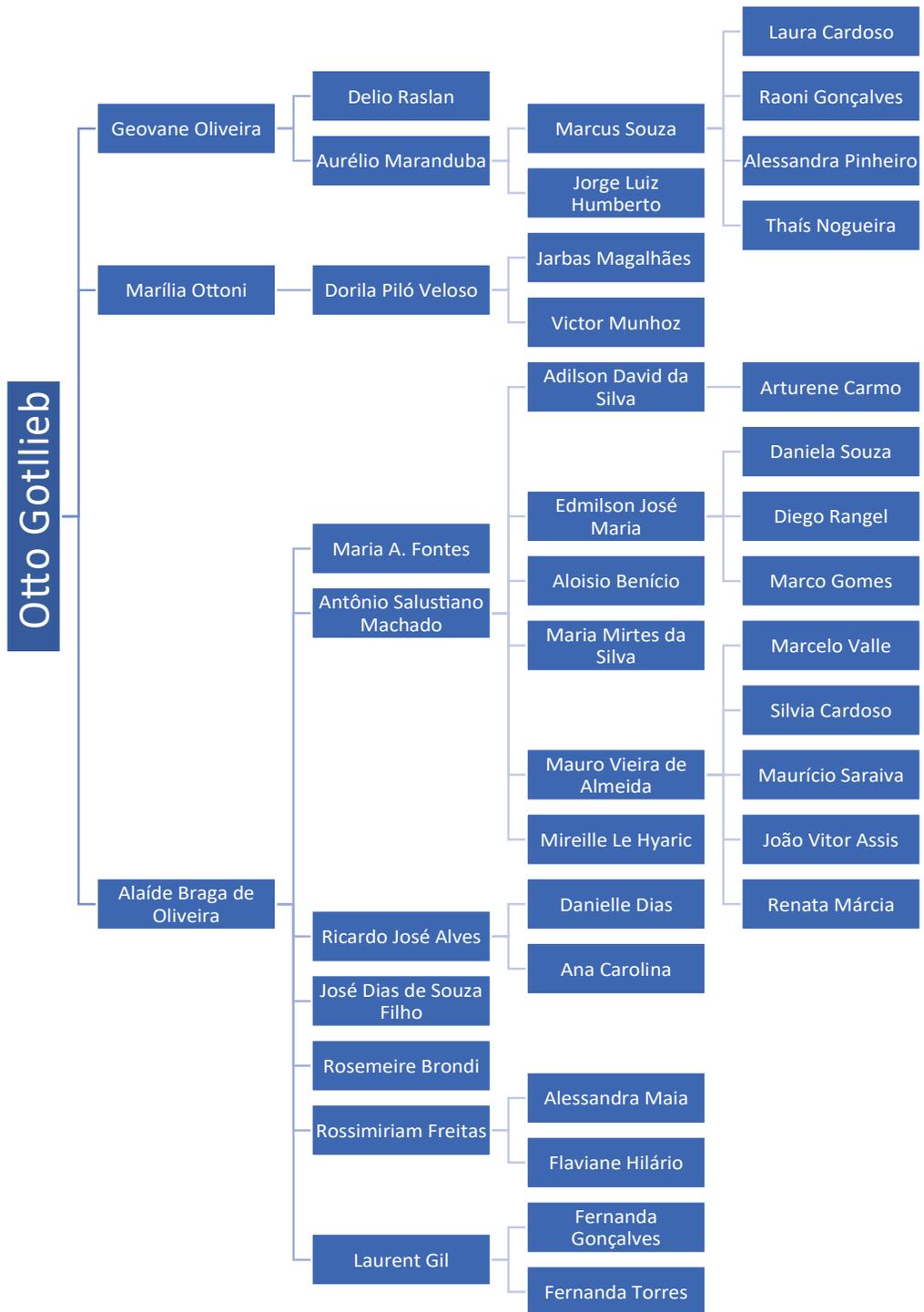
Química da UFJF possui vários grupos de Síntese Orgânica atuantes, com alta produtividade científica na área. O Prof. Mauro teve também um papel fundamental na criação do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais (PPGMQ-MG), atuando como coordenador da proposta, que era complexa por envolver tantas Instituições de Ensino Superior (IES): inicialmente oito universidades do estado, sendo cinco que não possuíam curso de pós-graduação em química, além da UFJF, UFU (Universidade Federal de Uberlândia) e UNIFAL, já com cursos de mestrado e doutorado. O programa foi aprovado em 2013 com início em 2014 já para os cursos de mestrado e doutorado com conceito 4 da CAPES. Isso possibilitou aos pesquisadores do interior orientar alunos na área de química em suas próprias universidades.

## CONCLUSÕES

Desde o exílio científico da professora Dorila em um laboratório francês nos anos 1970, foi sendo criado um forte elo científico e, porque não dizer, cultural entre mineiros e a França, cultivado por vários pesquisadores ao longo de diversas gerações. Esse elo culminou na formação de muitos doutores em Síntese Orgânica oriundos de universidades mineiras, o que impactou positivamente no desenvolvimento da área em Minas Gerais, possibilitando também a criação e o fortalecimento de diversos cursos de pós-graduação em química em instituições do estado. *La chimie a bien marché* (A química funcionou bem) durante décadas, com contribuições importantes de diferentes gerações em vários aspectos da síntese orgânica, incluindo química de carboidratos, oligossacarídeos, nucleosídeos e sais piridínicos, entre muitas outras. O elo continua a ser mantido nos dias de hoje, com contribuições recentes envolvendo pesquisadores formados naquele país, o que abre perspectivas de colaboração envolvendo futuros estudantes. Uma visão geral das orientações e das formações de todos os pesquisadores citados neste capítulo podem ser encontradas nas Figuras 5 e 6.



**Figura 6.** Linha do tempo das formações dos químicos sintéticos com passagem na França. Obs.: Os anos de início e término das formações foram extraídos do Currículo Lattes ou por meio do próprio pesquisador. Esses períodos acima não representam necessariamente o período realmente cursado, pois se considerou o ano de início como se a formação começasse no mês de janeiro e terminasse em dezembro.



**Figura 5.** Árvore “genealógica” dos pesquisadores mineiros com passagem na França.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos os pesquisadores que contribuíram para o levantamento do histórico aqui apresentado, seja por meio de resposta a formulários, concessão de entrevistas ou revisão do texto. Este trabalho é também resultado de dados extraídos de plataformas digitais, incluindo o Currículo Lattes dos professores envolvidos. O trabalho representa uma visão dos autores sobre os fatos e não pretende ser uma revisão exaustiva sobre o assunto.

## REFERÊNCIAS

1. ICSN <https://icsn.cnrs.fr/>, acessada em janeiro de 2021 .
2. Machado, A. S.; Olesker, A.; Lukacs, G. *Carbohydr. Res.* **1985**, *135*, 231.
3. Alais, J.; Maranduba, A.; Veyrieres, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2383.
4. Alves, R. J.; Castillon, S.; Dessinges, A.; Herczegh, P.; Cristobal Lopez, J.; Lukacs, G.; Olesker, A.; That Thang, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4616.
5. De Oliveira, A. B.; Soares Raslan, D.; Khuong-Huu, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6873.
6. Maia, A. A.; Mons, S.; Pereira De Freitas Gil, R.; Marazano, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1057.
7. Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; Muñoz Dorado, M.; Brondi Alves, R.; Wang, Q.; Potier, P.; Toupet, L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6215.
8. Arseniyadis, S.; Yashunsky, D. V.; Pereira De Freitas, R.; Muñoz Dorado, M.; Potier, P.; Toupet, L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12443.
9. Da Silva, E. T.; Le Hyaric, M.; Machado, A. S.; De Almeida, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6659.
10. Maria, E. J.; Da Silva, A. D.; Fourrey, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 627.
11. Dos Santos, D. C.; De Freitas Gil, R. P.; Gil, L.; Marazano, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6109.
12. Alves Benício, A. A.; Da Silva, A. D.; De Almeida, M. V.; Da Silva, M. M.; Dov Gero, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1161.
13. Paniago, E. B. *Quim. Nova* **1995**, 23.
14. Moriou, C.; Da Silva, A. D.; Vianelli Prado, M. J.; Denhez, C.; Plashkevych, O.; Chattopadhyaya, J.; Guillaume, D.; Clivio, P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2473.
15. Valle, M. S.; Saraiva, M. F.; Retailleau, P.; De Almeida, M. V.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5592.
16. Tarrade-Matha, A.; Valle, M. S.; Tercinier, P.; Dauban, P.; Dodd, R. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 673.
17. Silva, D. R. C.; Maria, E. J.; Suárez Ordóñez, R. M.; Thierry, J.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Synlett* **2017**, 28, 815.
18. De Souza, M. V. N.; Yan, Z.; Dodd, R. H. *Heterocycles* **2004**, *64*, 261.
19. Benohoud, M.; Leman, L.; Cardoso, S. H.; Retailleau, P.; Dauban, P.; Thierry, J.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5331.



## ÁCIDOS TRIALO-ISOCIANÚRICOS: NOVAS APLICAÇÕES PARA IDEIAS ANTIGAS

Marcio C. S. de Mattos<sup>a</sup>

Palavras-chave: halogenação; heterociclos; química verde

## INTRODUÇÃO

Compostos orgânicos halogenados são de grande interesse por apresentarem vastas aplicações, tais como solventes, retardantes de chama, plásticos, agroquímicos, radiomarcadores, entre muitas outras. Em síntese orgânica, são intermediários para a preparação de uma infinidade de compostos através de reações radicalares, de substituição nucleofílica e de acoplamento. Ademais, vários fármacos sintéticos e produtos naturais apresentam, pelo menos, um halogênio,<sup>1</sup> o que é fundamental para a sua bioatividade.<sup>2</sup>

As reações de halogenação de compostos orgânicos são conhecidas desde o final do século XVIII, quando um grupo de químicos holandeses preparou o 1,2-dicloroetano a partir de cloro e etileno.<sup>3</sup> Já a halogenação de um anel aromático foi relatada 60 anos mais tarde<sup>4</sup> por Archibald Scott Couper (1831-1892), que identificou o bromobenzeno como produto principal da reação de benzeno com vapor de Br.<sup>5</sup> Desde então, diversas metodologias foram desenvolvidas para a introdução de átomos de halogênio em compostos orgânicos, sendo a halogenação eletrofílica de substratos insaturados a mais direta. Para tal, geralmente são empregados halogênios na sua forma molecular (X<sub>2</sub>), que são tóxicos e corrosivos. Embora esse processo seja bastante aplicado em indústrias, ele não é muito utilizado em escala laboratorial, especialmente quando halogênios gasosos estão envolvidos. Infelizmente, alguns reagentes alternativos são também tóxicos, danosos ao meio ambiente, não disponíveis facilmente ou então devem ser preparados imediatamente antes do uso. Em contraste, diversos compostos contendo a ligação nitrogênio-halogênio (N-X) e um grupo retirador de elétrons (carbonila ou sulfonila) diretamente ligado ao nitrogênio são seguros e estáveis. Entre eles, as *N*-haloamidas, *N*-haloimidas e *N*-halo-sulfonamidas se destacam como fontes de íons halênio (X<sup>+</sup>) e radicais de halogênio (X<sup>·</sup>) em várias transformações orgânicas,<sup>6</sup> sendo as *N*-halo-succinimidas as mais estudadas, conhecidas e comercialmente disponíveis. Por sua vez, os ácidos trialo-isocianúricos (1,3,5-trialo-1,3,5-triazina-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-trionas), *i.e.*, os derivados *N*-halogenados dos tautômeros ácido cianúrico e ácido isocianúrico (Esquema 1), são similares às *N*-haloimidas e se apresentam como uma alternativa bem interessante por serem também estáveis e seguros, porém são mais reativos, de fácil manipulação e armazenamento.<sup>7</sup>

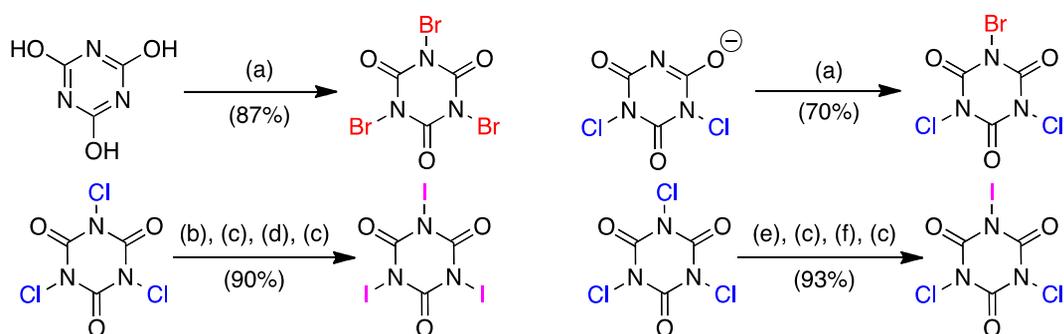


Esquema 1. Ácidos trialo-isocianúricos.

Embora vários ácidos isocianúricos mono-, di- e trialogenados sejam conhecidos (com exceção dos derivados fluorados), o mais utilizado é o ácido tricloroisocianúrico (TCCA), um produto comercial, barato, relatado há mais de um século<sup>8</sup> e industrialmente importante devido às suas múltiplas

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro

aplicações como agente clareador e bactericida de largo uso doméstico e industrial.<sup>7a</sup> A sua produção anual é de *ca.* 10<sup>6</sup> t, sendo encontrado com alto grau de pureza em um grande número de produtos para limpeza e esterilização de banheiros e hospitais, e desinfecção de alimentos e piscinas. Entretanto, outros ácidos trialo-isocianúricos são de interesse e desenvolvemos novas rotas para as suas preparações (Esquema 2). Já o emprego do ácido tribromo-isocianúrico (TBCA) vem crescendo muito nos últimos anos. Embora ele seja disponível comercialmente hoje, desenvolvemos uma metodologia verde e bastante conveniente para a sua preparação a partir de ácido cianúrico, KBr e Oxone® (KHSO<sub>5</sub>·0.5 KHSO<sub>4</sub>·0.5 K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),<sup>9</sup> um oxidante seguro, barato e amplamente empregado. Por outro lado, são raros os casos de utilização do ácido tri-iodoisocianúrico (TICA) descritos na literatura, provavelmente por não ser (ainda) disponível comercialmente. Ademais, a sua preparação, a partir de ácido tricloroisocianúrico e iodo molecular, é bastante trabalhosa e demorada, envolvendo dois ciclos de um longo período de aquecimento a 180 °C em tubo selado e posterior destilação do ICl formado.<sup>10</sup> Uma extensão dessas metodologias possibilitou a síntese de novos ácidos trialo-isocianúricos mistos, *i.e.*, com halogênios diferentes na mesma estrutura.<sup>11</sup>



**Reagentes e condições:** (a) NaOH / Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / KBr / Oxone® / H<sub>2</sub>O / t.a. / 24 h; (b) I<sub>2</sub> (3 equiv mol) / 180 °C / 24 h; (c) destilação do ICl; (d) 230 °C / 48 h; (e) I<sub>2</sub> (1 equiv mol) / 170 °C / 18 h; (f) 220 °C / 24 h

### Esquema 2. Preparação de ácidos trialo-isocianúricos.

A economia atômica, uma métrica importante para a Química Verde, é a percentagem de massa máxima que o reagente transfere ao produto em uma determinada reação.<sup>12</sup> A Tabela 1 mostra que os ácidos trialo-isocianúricos, comparados aos seus análogos, são capazes de transferir valores superiores de massa, indicando maior economia atômica, e, conseqüentemente, o emprego em menor quantidade molar para uma mesma transformação química.

**Tabela 1.** Massa máxima (%) do reagente que pode ser incorporada ao produto em reações de halogenação

X							
Cl	46	26	36	19	16	30	38
Br	66	45	56	35	30	49	58
I	75	56	67	46	41	60 <sup>a</sup>	69 <sup>a</sup>

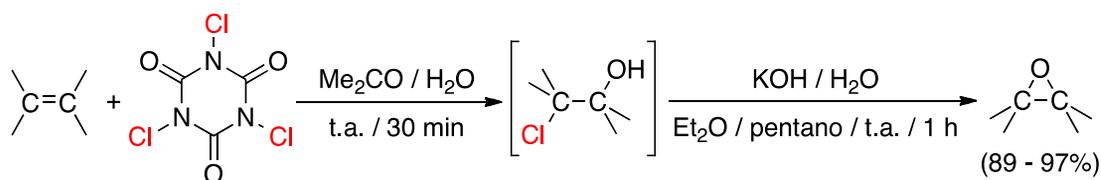
a: composto (ainda) não relatado na literatura.

Nos últimos anos, temos estudado o emprego de ácidos trialo-isocianúricos para a halogenação de substratos orgânicos. Neste capítulo, será apresentado um panorama das reações desenvolvidas pelo grupo, mostrando a utilidade e a versatilidade dos ácidos trialo-isocianúricos, além de serem apontadas novas perspectivas para o seu uso.

## USO DE ÁCIDOS TRIALO-ISOCIANÚRICOS EM REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO ELETROFÍLICA

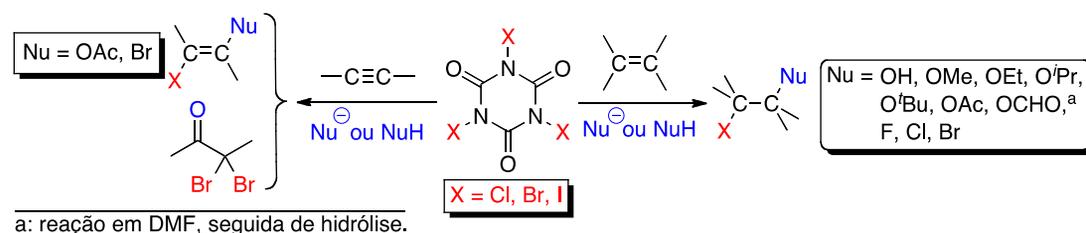
A reação de halogenação eletrofílica de alquenos para formar dialoalcanos vicinais é uma reação bem conhecida. Entretanto, se essa halogenação ocorrer em presença de um nucleófilo, que muitas vezes é o próprio solvente da reação, ocorre a sua incorporação ao substrato, levando a produtos vicinais halo-funcionalizados em alta estereo- e regioselectividade. Esse processo, denominado “co-halogenação”, apresenta vastas aplicações em síntese orgânica.<sup>13</sup>

Nosso primeiro trabalho envolvendo a química de ácidos trialo-isocianúricos foi uma preparação verde de epóxidos, a partir da co-halogenação de alquenos com TCCA em acetona aquosa, seguida de tratamento da cloridrina bruta formada com base (Esquema 3).<sup>14</sup> Devido às condições brandas de reação, à ausência de ácidos no meio e ao emprego de um sistema bifásico na etapa de ciclização, essa metodologia permitiu a obtenção de produtos sensíveis em altos rendimentos totais, como o óxido de  $\alpha$ -metil-estireno (95%) e o óxido de 1-metil-ciclo-hexeno (90%).



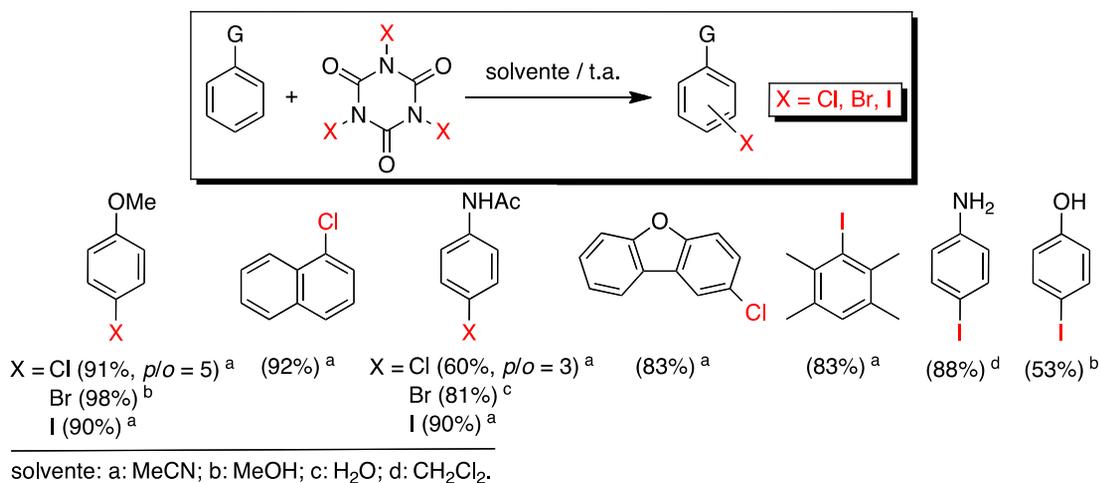
**Esquema 3.** Preparação de epóxidos via co-halogenação de alquenos com ácido tricloro-isocianúrico.

A partir desses resultados, foram desenvolvidas novas metodologias eficientes e seletivas para a co-halogenação de vários alquenos e alquinos com ácidos trialo-isocianúricos em presença de solventes nucleofílicos oxigenados. Assim, alquenos foram convertidos em halodrinhas,  $\beta$ -halo-éteres e  $\beta$ -halo-acetoxilatos,<sup>9,10,15</sup> a partir de reações em água, álcoois e ácido acético, respectivamente; enquanto os alquinos geraram  $\beta$ -halo-enol-acetatos<sup>16a</sup> e  $\alpha,\alpha$ -dibromo-cetonas, a partir de reações em ácido acético e água.<sup>16b</sup> Por sua vez, a co-halogenação de alquenos com TCCA em DMF forneceu os respectivos  $\beta$ -cloro-formiloxilatos, obtidos após a hidrólise do íon imínio intermediário no processo de *work-up*.<sup>15b</sup> Além disso, dialo-alcanos<sup>17</sup> e (*E*)-dialo-alquenos<sup>16a</sup> vicinais foram obtidos em bons/excelentes rendimentos a partir da reação de co-halogenação de alquenos e alquinos em presença de haletos ou HF-piridina (reagente de Olah). Dessa maneira, introduzimos uma nova rota verde e eficiente para adicionar  $X_2$  (ou  $X^1-X^2$ ) a alquenos e alquinos, sem utilizar os tóxicos e corrosivos halogênios moleculares. O Esquema 4 resume os nossos resultados.



**Esquema 4.** Reações de co-halogenação de alquenos e alquinos com ácidos trialo-isocianúricos.

Também estudamos a reação de halogenação de arenos pelos ácidos trialo-isocianúricos e alguns resultados estão apresentados no Esquema 5.<sup>18</sup> Em geral, substratos aromáticos ricos em elétrons reagem à temperatura ambiente, formando produtos monoalogenados em excelentes rendimentos e com a regioselectividade esperada para uma reação de  $S_EAr$  usual. Trabalhos recentes de outros grupos de pesquisa reforçam a versatilidade dos ácidos trialo-isocianúricos para a halogenação eletrofílica de arenos e heteroarenos.<sup>19</sup>

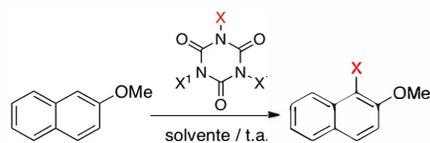


**Esquema 5.** Exemplos de reações de halogenação de arenos ricos em elétrons com ácidos trialo-isocianúricos.

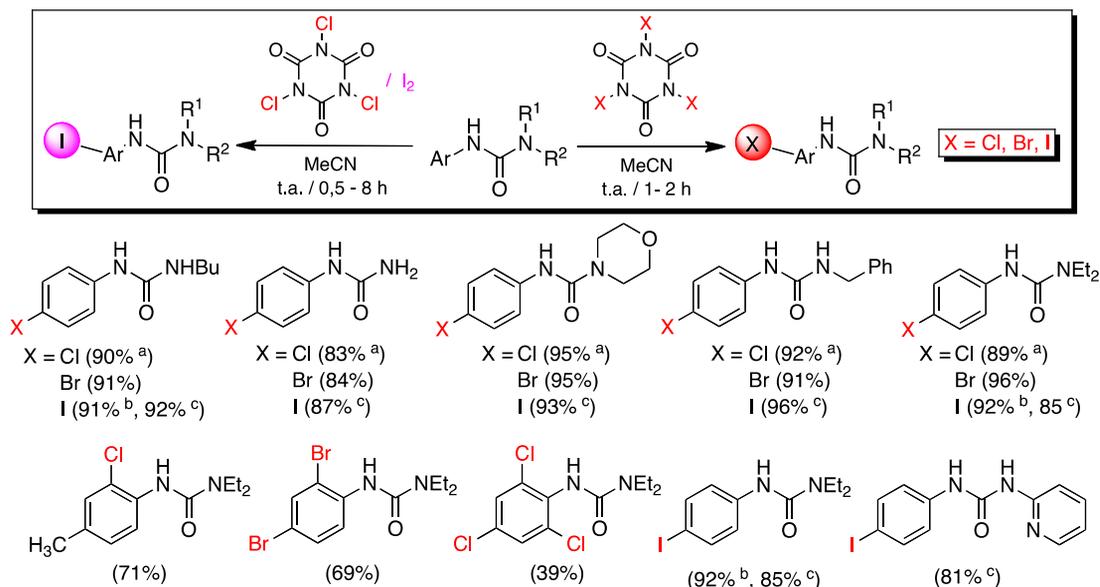
Resultados bastante interessantes foram obtidos nas reações de halogenação de arenos com ácidos trialo-isocianúricos mistos.<sup>11</sup> O ácido dicloroiodoisocianúrico (DCICA) reage rapidamente para formar iodoarenos em altos rendimentos, não sendo observada a formação de produtos clorados. Ademais, reações comparativas de iodação de substratos aromáticos mostraram que o ácido dicloroiodoisocianúrico é bem mais reativo do que o ácido tri-iodoisocianúrico. Essa maior reatividade pode estar associada aos átomos de cloro presentes no DCICA, visto que eles aumentam o dipolo em direção à carbonila entre eles, acarretando um aumento da eletrofilicidade do átomo de iodo. Cálculos por DFT dão suporte a essa suposição, pois mostram que a ligação N-I no DCICA é maior do que no TICA e que o iodo apresenta uma carga mais positiva também.<sup>11b</sup> Um comportamento semelhante foi observado para o ácido bromodicloroisocianúrico, onde apenas bromoarenos foram obtidos nas reações com substratos aromáticos.<sup>11a</sup> A Tabela 2 apresenta uma comparação entre ácidos trialo-isocianúricos para a halogenação do  $\beta$ -metoxi-naftaleno.

**Tabela 2.** Comparação de reações de halogenação do  $\beta$ -metoxi-naftaleno com diferentes ácidos trialo-isocianúricos

X	X <sup>1</sup>	t (min)	Solvente	Rend. (%)	[Ref.]
I	Cl	1	MeCN	99	11a
I	I	45	MeCN	90	18c
Br	Cl	30	MeOH	95	11b
Br	Br	30	MeOH	90	18b
Cl	Cl	15	MeCN	95	18a



*N*-(haloaril)-ureias são compostos importantes em Química Medicinal, pois apresentam diversas atividades biológicas (anti-inflamatória, bactericida, antiviral, anticâncer etc.).<sup>20</sup> Curiosamente, são raros os exemplos de halogenação direta de *N*-arilureias, de tal forma que as *N*-(haloaril)-ureias costumam ser preparadas a partir de substratos já halogenados (isocianatos de haloarila ou haloanilinas), metodologias que são caras e limitadas<sup>21</sup>. Esses antecedentes nos levaram a estudar a halogenação de *N*-arilureias com ácidos trialo-isocianúricos e alguns resultados estão apresentados no Esquema 6.<sup>22</sup> As reações ocorreram sob condições brandas, inclusive para a preparação de produtos poli-halogena-dos pelo emprego de quantidades maiores do reagente de halogenação.<sup>22a</sup> Por outro lado, *N*-(iodoaril)-ureias também podem ser obtidas a partir da iodação de *N*-arilureias com o sistema I<sub>2</sub> / TCCA, sendo obtidos rendimentos similares aos obtidos nas reações com TICA.<sup>22b</sup> Essa nova metodologia de iodação é uma alternativa muito conveniente para a introdução de átomos de iodo em anéis aromáticos, pois evita o emprego do ácido tri-iodoisocianúrico, cuja preparação é extremamente trabalhosa.



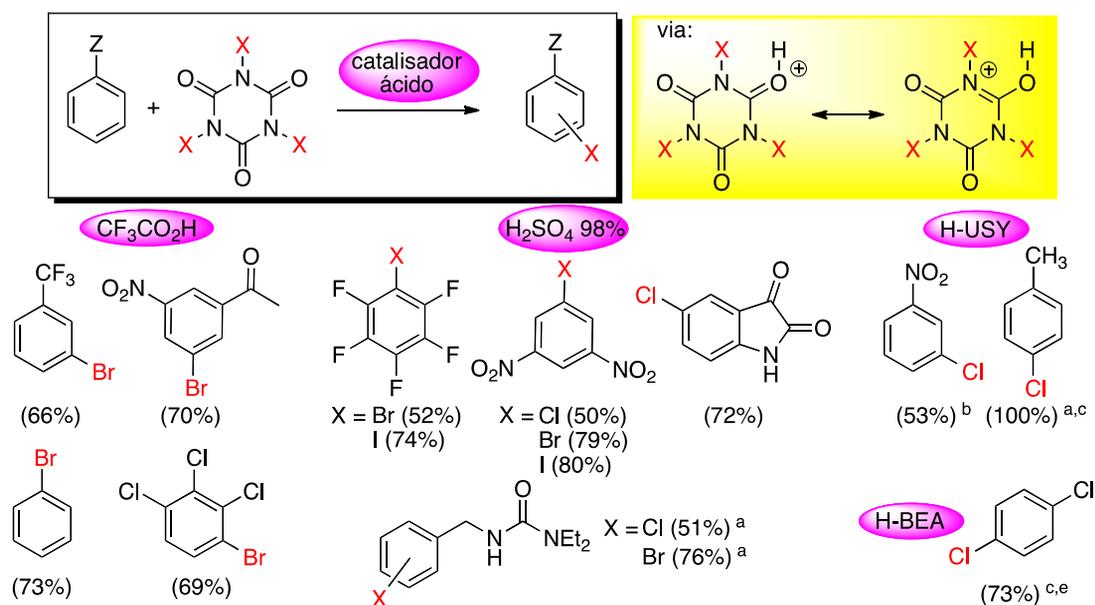
a: *p/o* = ca. 65:35, determinado pela massa de produto isolado; b: reação com TICA; c: reação com TCCA / I<sub>2</sub>.

**Esquema 6.** Exemplos de reações de halogenação de *N*-arilureias com ácidos trihalo-isocianúricos.

Em contraste com os resultados anteriores, arenos menos reativos (tolueno, *N*-benzilureias, clorobenzeno, substratos com grupos retiradores de elétrons) só reagem com ácidos trihalo-isocianúricos em presença de um catalisador ácido (ácido trifluoroacético,<sup>23</sup> H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,<sup>22a,24</sup> zeólitas<sup>25</sup> etc.). Como esperado, quanto menos reativo for o areno, maior a força ácida do meio necessária para uma reação efetiva (Esquema 7). Cálculos realizados por DFT indicam que, nessas condições, é formada uma espécie protonada do ácido trihalo-isocianúrico que se comporta como um eletrófilo poderoso e cuja reatividade está associada à força ácida do meio reacional. Como exemplo, o nitrobenzeno reage com o TBCA em *oleum* 65% (*H*<sub>0</sub> -14,65) para formar o pentabromonitrobenzeno em 85% (2 min de reação à temperatura ambiente).<sup>24c</sup> Por outro lado, o *m*-bromo-nitro-benzeno é formado à temperatura ambiente pela mesma reação em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 98% (*H*<sub>0</sub> -10,44, 69%, 4 h)<sup>24c</sup> e em ácido trifluoroacético (*H*<sub>0</sub> -2,7, 80%, 24 h).<sup>23</sup> Já a reação em presença da zeólita ácida H-USY forma o *m*-bromo-nitro-benzeno em apenas 30% após 24 h a 80 °C.<sup>25b</sup>

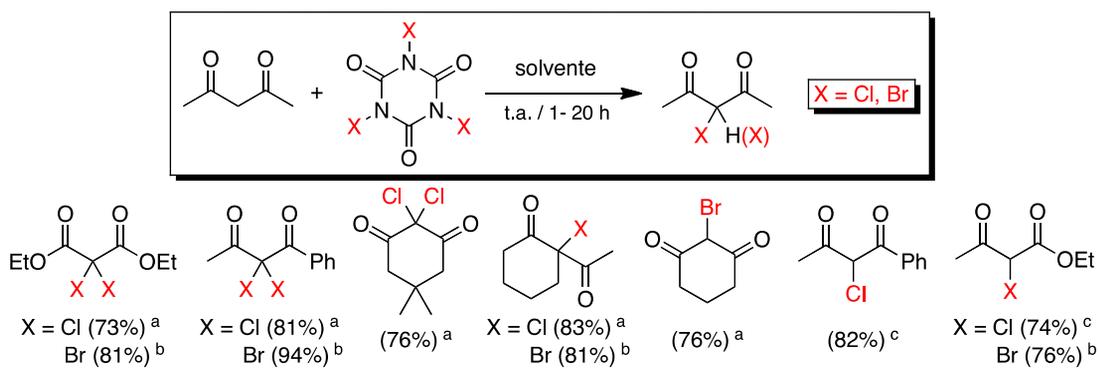
Diversos reagentes vêm sendo utilizados para a halogenação- $\alpha$  de compostos carbonilados, frequentemente em meio ácido e sob condições vigorosas.<sup>26</sup> Desenvolvemos uma metodologia eficiente para a  $\alpha$ -mono- e  $\alpha,\alpha$ -dialogenação de  $\beta$ -ceto-ésteres e  $\beta$ -dicetonas (na realidade é a forma enólica desses substratos que é halogenada) utilizando ácidos trihalo-isocianúricos (Esquema 8).<sup>27</sup> Em geral, as reações foram brandas, à temperatura ambiente e sem a necessidade de um catalisador, visto que a proporção do enol do substrato é significativa nos solventes empregados. Ademais, pelo ajuste da proporção substrato/TXCA no solvente adequado, foi possível obter produtos mono- ou dialogeados. Esses resultados se mostraram bastante interessantes, visto que a obtenção de produtos monoalogenados puros é difícil, devido à sua rápida conversão no derivado dialogeados.<sup>28</sup>

Outra reação desenvolvida em nosso laboratório foi a utilização de ácidos trihalo-isocianúricos para a preparação regioselectiva de  $\beta$ -halo-estirenos<sup>29</sup> a partir da reação de Hunsdiecker (halo-descarboxilação)<sup>30</sup> de ácidos cinâmicos (Esquema 9). Mais uma vez, as reações ocorreram de forma branda, à temperatura ambiente em meio bifásico básico. Os estudos sobre o mecanismo dessa reação utilizando correlações de Hammett e cálculos por DFT mostraram que se trata de um processo eletrofílico, sendo a etapa lenta a adição do íon halênio à ligação dupla.<sup>29</sup>



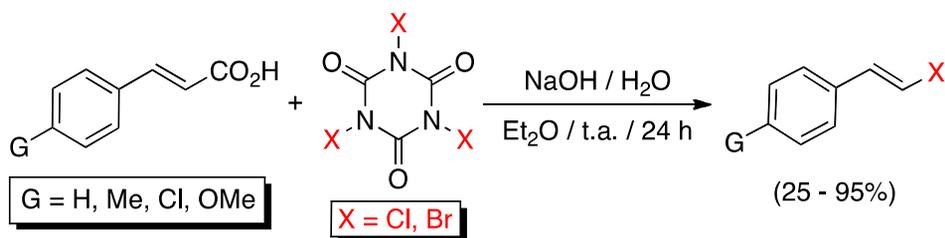
a:  $p/o = ca. 1$ ; b: reação em fluxo contínuo a 150 °C; c: reação em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d:  $p/o = 2,5$ ; e: reação em ClCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl a 80 °C.

**Esquema 7.** Exemplos de reações de halogenação de arenos deficientes de elétrons com ácidos trialo-isocianúricos.



solvente: a: H<sub>2</sub>O/acetona; b: H<sub>2</sub>O; c: CHCl<sub>3</sub>.

**Esquema 8.** Exemplos de reações de halogenação de compostos  $\beta$ -dicarbonilados com ácidos trialo-isocianúricos.

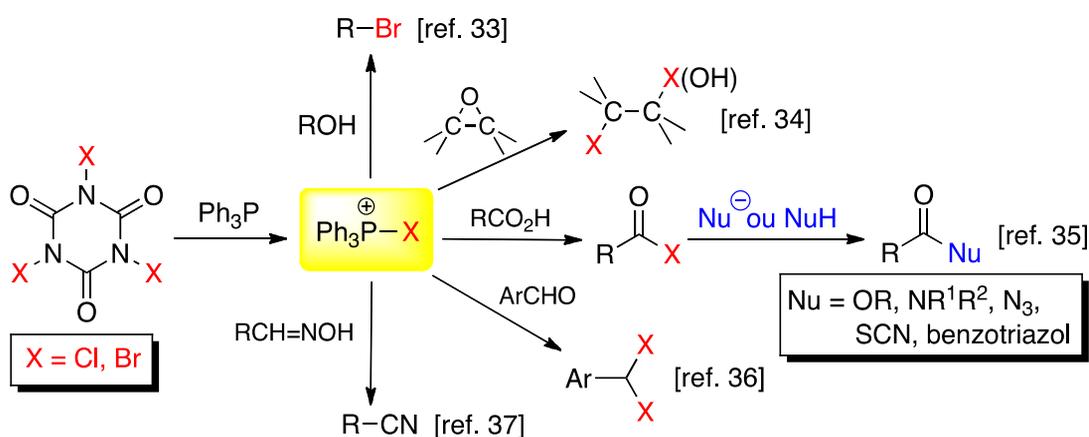


**Esquema 9.** Reação de Hunsdiecker utilizando ácidos trialo-isocianúricos.

## USO DE ÁCIDOS TRIALO-ISOCIANÚRICOS EM REAÇÕES DO TIPO APPEL

A conversão de um álcool no seu respectivo haleto de alquila, através da reação com trifetilfosfina em tetra-halometano é conhecida (erradamente) como reação de Appel, onde a espécie reativa-chave é o sal de halofosfônio  $[\text{Ph}_3\text{P-X}]^+$ , gerado pelo sistema  $\text{CX}_4 / \text{PPh}_3$ .<sup>31</sup> Devido às condições brandas de reação e ao amplo potencial sintético, diversas modificações das condições originais vêm sendo propostas na literatura, tais como a ampliação da natureza dos substratos, o uso de diferentes fosfinas e de novas fontes de halogênio eletrofílico para a geração do sal de fosfônio. Destarte, em um sentido mais amplo, é comum encontrar na literatura os termos “reação” ou “condições de Appel” como referência às reações multicomponentes de um ácido de Bronsted com um sal de halofosfônio.

Nesse contexto, em um trabalho pioneiro, Hiegel et al. utilizaram o sistema ácido tricloro-isocianúrico/ $\text{PPh}_3$  para a geração *in situ* do clorotrifetilfosfônio e posterior reações com álcoois e ácidos carboxílicos para a obtenção de haletos de alquila e ésteres, respectivamente.<sup>32</sup> Variações dessa metodologia têm sido publicadas para a preparação de várias classes de compostos, sendo alguns exemplos apresentados no Esquema 10.<sup>33-37</sup>



Esquema 10. Utilização de ácidos trialo-isocianúricos em reações do tipo Appel.

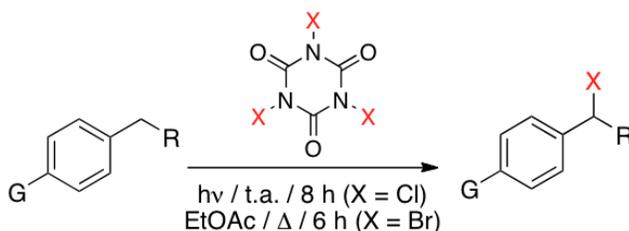
## USO DE ÁCIDOS TRIALO-ISOCIANÚRICOS EM REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO RADICALAR

Fomos os pioneiros no uso de ácidos trialo-isocianúricos para a halogenação radicalar benzílica ao estudarmos a reação de alquilbenzenos substituídos com o ácido tribromo-isocianúrico. O procedimento experimental se mostrou bem simples, bastando o refluxo do substrato com TBCA em acetato de etila, não sendo necessário nenhum aditivo ou iniciador de reação.<sup>38</sup> Por outro lado, De Luca et al. relataram a cloração benzílica de alquilbenzenos com TCCA promovida pela luz solar e na ausência de solvente,<sup>39</sup> um processo que pode ser de interesse industrial devido ao grande mercado do cloreto de benzila e derivados. A Tabela 3 compara alguns resultados de halogenações benzílicas.

Os ácidos trialo-isocianúricos também mostraram ser reagentes úteis em outras reações radiculares induzidas por luz, o que abre um potencial muito grande a ser explorado.<sup>40</sup> Por exemplo, De Luca et al. relataram uma metodologia muito conveniente para a conversão de aldeídos em cloretos de ácido usando TCCA,<sup>40a</sup> enquanto Watkins et al. introduziram a halogenação de núcleos aromáticos com TCCA e TBCA. Esses autores apontaram também que não foi possível efetuar a iodação de substratos aromáticos, pois o TICA se decompõe nas condições de reação.<sup>40b</sup>

**Tabela 3.** Reações de halogenação radicalar benzílica de alquilbenzenos com ácidos trialo-isocianúricos

G	R	X (%)	
		Cl	Br
H	H	74	75
Me	H	74	74
Cl	H	64	77
NO <sub>2</sub>	H	52	63
H	Me	90	84



Protocolos seguros para a ativação da ligação C-H em (ciclo)alcanos são de interesse por terem um potencial uso industrial. O ácido tricloroisocianúrico se mostrou um reagente muito adequado para a cloração radicalar de cicloalcanos em presença de Cu(II)/*N*-hidroxi-ftalimida<sup>41a</sup> ou Cu(II)/1,4-bis(propanamida)-homopiperazina<sup>41b</sup> como iniciadores. Recentemente, foi publicado um trabalho fantástico sobre a cloração mecanoquímica gás-sólido do metano com TCCA em presença de alumina e ceria, para formar clorometano com *ca.* 100% de seletividade.<sup>41c</sup> Esse novo processo é de um potencial muito grande, visto que o metano é abundante por ser o principal componente do gás natural e metodologias diretas para a sua funcionalização são de interesse para a indústria química.

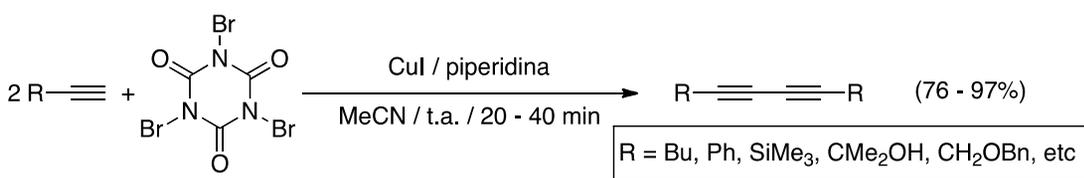
## USO DE ÁCIDO TRIBROMO-ISOCIANÚRICO EM REAÇÕES TELESCÓPICAS

Uma abordagem importante em Química Verde é a execução de múltiplas transformações através da adição sequencial de reagentes e sem o isolamento dos intermediários. Assim, essa síntese (ou abordagem) telescópica<sup>42</sup> (*i.e.*, a execução de múltiplas transformações, incluindo *work-up* e *quenches*, através da adição sequencial de reagentes) vem se destacando por minimizar a produção de rejeitos químicos, reduzir os custos operacionais e evitar o contato com intermediários tóxicos e/ou instáveis.<sup>43</sup>

Do ponto de vista sintético, é vantajosa a condução de reações em um único vaso (reações *one-pot*), especialmente se algum intermediário apresenta riscos à saúde e/ou características indesejáveis, tais como mau cheiro, toxicidade, potencial explosivo, entre outras. A instabilidade de alguns intermediários é também uma limitação que causa a redução do rendimento, em função da sua decomposição e do surgimento de produtos colaterais.

## SÍNTESE DE 1,3-DIINOS

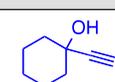
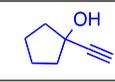
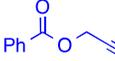
A reação de Glaser, uma rota tradicional para a preparação de 1,3-diinos simétricos, consiste no acoplamento oxidativo de alquinos terminais, via acetiletos de cobre.<sup>44</sup> Devido à sua importância para a formação de ligação C<sub>sp</sub>-C<sub>sp</sub>, e às várias aplicações de 1,3-diinos (síntese de heterociclos e de blocos de construção para química supramolecular, além de apresentarem propriedades biológicas),<sup>45</sup> diferentes metodologias têm sido propostas para a melhoria da reação de Glaser, e a nossa contribuição foi o desenvolvimento de um protocolo eficiente que emprega o ácido tribromo-isocianúrico como oxidante da reação (Esquema 11).<sup>46</sup>

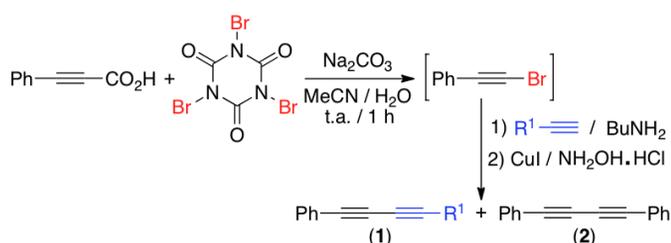
**Esquema 11.** Preparação de 1,3-diinos via reação de Glaser com ácido tribromo-isocianúrico.

Infelizmente, a preparação de 1,3-diinos não simétricos via reação de Glaser cruzada não é seletiva, pois são formados produtos provenientes do homo-acoplamento de cada alquino empregado, além do produto cruzado desejado. Estratégias para favorecer o produto de acoplamento cruzado utilizam catalisadores caros ou um largo excesso de um dos alquinos, o que não é interessante do ponto de vista da Química Verde. Entretanto, a seletividade para um acoplamento alquino-alquino cruzado pode ser bastante melhorada através da reação de Cadiot-Chodkiewicz,<sup>47</sup> em que um alquino terminal reage com um haleto de alquinila em presença de Cu(I), uma base orgânica e um agente redutor.

Introduzimos um novo protocolo *one-pot* com abordagem telescópica que envolve a obtenção de um haleto de alquinila a partir da reação de Hunsdiecker, seguida da reação de Cadiot-Chodkiewicz, para promover o acoplamento cruzado de alquinos terminais. A estratégia consistiu na formação de 1-bromo-2-fenil-acetileno a partir da halo-descarboxilação do ácido fenilpropióico com TBCA em meio básico à temperatura ambiente,<sup>46</sup> seguida de adição ao vaso reacional do alquino terminal, BuNH<sub>2</sub>, CuI (20 mol%) e NH<sub>2</sub>OH·HCl para a efetivação da reação de Cadiot-Chodkiewicz. Os resultados iniciais foram animadores (Tabela 4),<sup>46</sup> visto que o produto de acoplamento cruzado foi obtido em maior seletividade, não sendo detectado o diino proveniente do homo-acoplamento do alquino terminal.

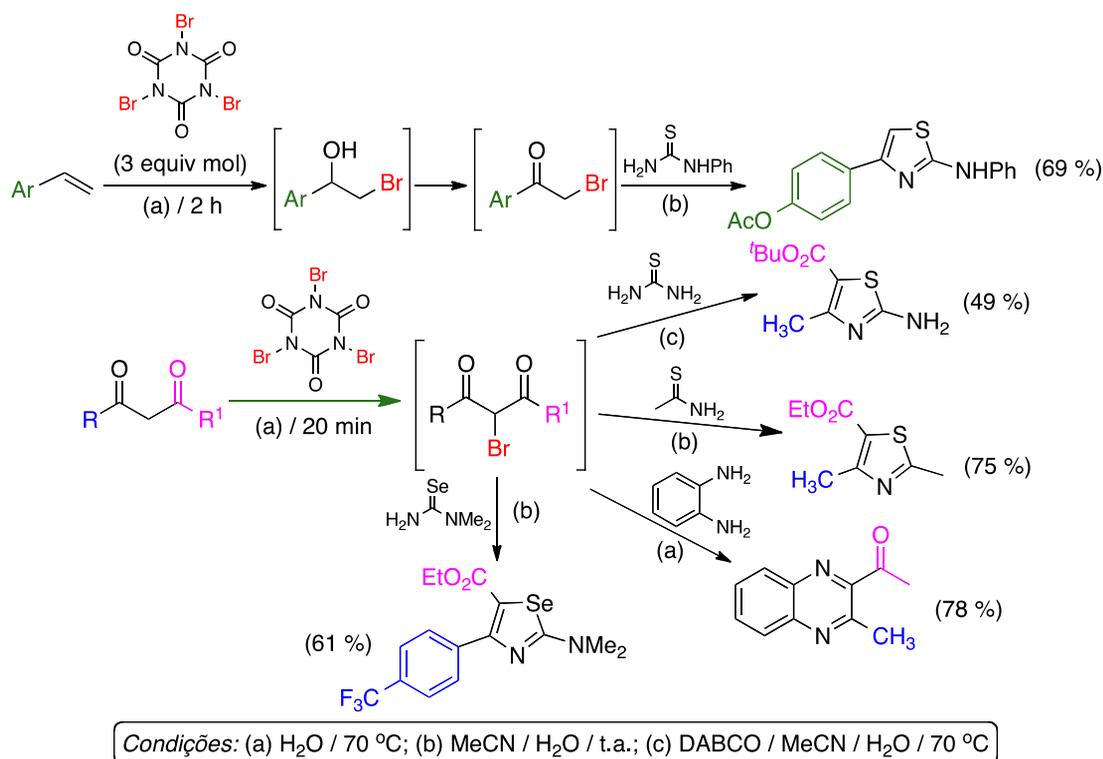
**Tabela 4.** Abordagem telescópica para a reação *one-pot* Hunsdiecker/Cadiot-Chodkiewicz

R <sup>1</sup> -≡	(1) / (2) (%)
	83 / 16
	82 / 18
	80 / 20



## SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS

Entre o vasto número de compostos heterocíclicos, os tiazóis e as quinoxalinas aparecem com destaque devido às suas múltiplas aplicações em variados ramos da química.<sup>48</sup> Tradicionalmente, a preparação de tiazóis envolve a condensação de tioamidas ou tioureias com  $\alpha$ -halo-cetonas ou  $\alpha$ -halo-malonatos e é conhecida como síntese de Hantzsch.<sup>49</sup> Por sua vez, as quinoxalinas podem ser preparadas a partir da condensação de *o*-fenilendiamina com  $\alpha$ -halocetonas.<sup>48</sup> Apesar de muito úteis e experimentalmente simples, essas metodologias envolvem a manipulação de reagentes halogenados tóxicos e la-crimajantes. Dessa forma, desenvolvemos novos protocolos utilizando o ácido tribromo-isocianúrico através da abordagem *pot*-econômica de reações consecutivas em um único vaso, como apresentado no Esquema 12.



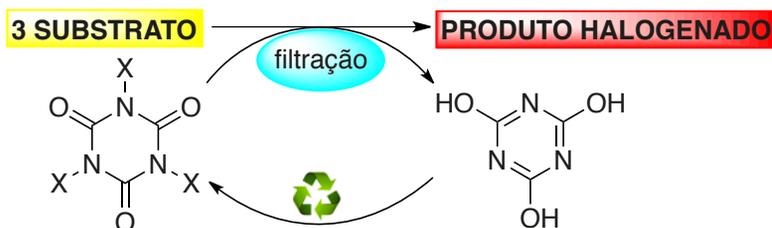
**Esquema 12.** Exemplos de preparação de compostos heterocíclicos com TBCA empregando abordagem telescópica.

Relatamos uma transformação direta de estirenos em 4-aryl-2-amino-tiazóis, a partir da co-halogenação de estirenos substituídos com excesso de TBCA em água para formação regioseletiva da bromidrina<sup>9</sup> e sua posterior oxidação ao brometo de fenacila. Em seguida, foram adicionadas tioureias e o meio reacional foi ajustado para uma mistura de acetonitrila/água (1:1), sendo os produtos isolados por filtração simples.<sup>50</sup> Esse protocolo permitiu a preparação de vários 4-aryl-2-amino-tiazóis e consistiu em uma reação tandem (formação do brometo de fenacila), seguida de telescópica, tendo o ácido tribromo-isocianúrico um papel duplo, como fonte de halogênio eletrofílico para a reação de co-halogenação e de oxidante da bromidrina.<sup>50</sup>

Relatamos também um protocolo eficiente para a preparação de 5-carboxi-tiazóis, -selenazóis e quinoxalinas, a partir de duas reações sequenciais realizadas no mesmo vaso. Inicialmente foi preparado um composto  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -dicarbonilado pela halogenação de  $\beta$ -ceto-ésteres e  $\beta$ -dicetonas com TBCA<sup>27</sup> e seguiu-se a adição de tioureias ou tioamidas, selenoureias e *o*-fenilendiamina ao meio reacional, o que levou aos respectivos tiazóis,<sup>51</sup> selenazóis<sup>52</sup> e quinoxalinas.<sup>51</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como mostrado neste capítulo, os ácidos trialo-isocianúricos são fontes eficientes de halogênios para diversas transformações químicas. Em geral, as reações são simples, as condições são brandas e não requerem cuidados especiais. Ademais, os ácidos trialo-isocianúricos são empregados em 1/3 equiv. mol, visto que cada molécula pode fornecer três halogênios. Ao final das reações, o ácido cianúrico é formado como coproduto, podendo ser recuperado através de uma filtração simples e reciclado para a preparação de novos ácidos trialo-isocianúricos (Esquema 13).



**Esquema 13.** Reciclagem do ácido cianúrico em reações de halogenação com ácidos trialo-isocianúricos.

Essas características, aliadas à segurança no manuseio e estabilidade, tornam os ácidos trialo-isocianúricos excelentes reagentes do ponto de vista da Química Verde. Entretanto, apesar do enorme potencial sintético e todas as vantagens apontadas, a sua utilização ainda é pequena, quando comparada aos reagentes tradicionais de halogenação.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço às agências de fomento (CNPq, CAPES, FAPERJ), pelos auxílios financeiros, e aos professores com quem colaborei e acabaram se tornando sócios (Pierre M. Esteves e Lucia C. S. de Aguiar). Guardo um agradecimento especial aos alunos que passaram pelo laboratório 610 e estão mencionados nas referências. Só escrevi este capítulo por causa da dedicação e do trabalho fantástico que eles realizaram ao longo desses 18 anos.

## REFERÊNCIAS

- Mendez, L.; Henriquez, G.; Sirimulla, S.; Narayan, M. *Molecules* **2017**, *22*, 1397. Gribble, G. W. *Arkivoc* **2018**, *i*, 372.
- Fang, W-Y.; Ravindar, L.; Rakesh, K. P.; Manukumar, H. M.; Shantharam, C. S.; Alharbi, N. S.; Qin, H.-L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *173*, 117.
- Deiman, J. R.; von Trootswijk, A. P.; Lauwerenburg, A.; Bondt, N.; Nieuwland, P. *Ann. Chim. Phys.* **1797**, *XXI*, 48.
- Em 1825, Michael Faraday (1791-1867) relatou a formação de dois produtos na reação de cloração do benzeno promovida pela luz solar, porém não os identificou (Faraday, M. *Phil. Trans. R. Soc.* **1825**, *115*, 440). Hoje sabemos que se tratavam de *o*- e *p*-dicloro-benzeno (Newell, L. C. *J. Chem. Educ.* **1926**, *3*, 1248).
- Couper, A. *Annal. Chem. Pharm.* **1857**, *104*, 225.
- (a) Veisi, H.; Ghorbani-Vaghei, R.; Zolfigol, M. A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 489; (b) de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2019**, *51*, 1841.
- Para revisões sobre a química de ácidos trialo-isocianúricos, veja: (a) Tilstan, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *4*, 384; (b) Mendonça, G. F.; de Mattos, M. C. S. *Curr. Org. Synth.* **2013**, *10*, 820; (c) de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Curr. Green Chem.* **2014**, *1*, 94; (d) Gaspa, S.; Carraro, M.; Pisano, L.; Porcheddu, A.; De Luca, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3544; (e) Day, D. P.; Alsenani, H. I. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 1162.
- Chattaway, F. D.; Wadmore, J. M. *J. Chem. Soc.* **1902**, *81*, 191.
- de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Synlett* **2006**, 1515.
- Ribeiro, R. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8747.
- (a) de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Synlett* **2007**, 1687; (b) Ribeiro, R. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 228.
- Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471; Kumar, A.; Saxena, D.; Gupta, M. K. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2699.
- Rodriguez, J.; Dulcère, J. P. *Synthesis* **1993**, 1177.
- Wengert, M.; Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 700.
- (a) Mendonça, G. F.; Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2003**, 45; (b) de Souza, A. V. A.; Mendonça, G. F.; Bernini, R. B.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1575.
- (a) Crespo, L. T. C.; Senra, M. R.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Lett. Org. Chem.* **2019**, *16*, 627; (b) Crespo, L. T. C.; Nogueira, G. P.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M. *Arkivoc* **2018**, *ii*, 205.
- (a) Tozetti, S. D. F.; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 675; (b) Crespo, L. T. C.; Ribeiro, R. S.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M. *Synthesis* **2010**, 2379.

18. (a) Mendonça, G. F.; de Mattos, M. C. S. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 798; (b) de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2006**, 221; (c) Ribeiro, R. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1239.
19. Motati, D. R.; Uredi, D.; Watkins, E. B. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1782; Rogers, D. A.; Bensalah, A. T.; Espinosa, A. T.; Hoerr, J. L.; Refai, F. H.; Pitzel, A. K.; Alvarado, J. J.; Lamar, A. A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4229; Neto, J. S. S.; Balaguez, R. A.; Franco, M. S.; Machado, V. C. S.; Saba, S.; Rafique, J.; Galetto, F. Z.; Braga, A. L. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3410.
20. Jagtap, A. D.; Kondekar, N. B.; Amit, A. S.; Chern, J.-W. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 622.
21. (a) Yin, Y.; Zheng, K.; Eid, N.; Howard, S.; Jeong, J. H.; Yi, F.; Guo, J.; Park, C. M.; Bibian, M.; Wu, W.; Hernandez, P.; Park, H.; Wu, Y.; Luo, J. L.; Lograsso, P. V.; Feng, Y. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 1846; (b) Luzina, E. L.; Popov, A. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5507.
22. (a) Sanabria, C. M.; Costa, B. B. S.; Viana, G. M.; de Aguiar, L. C. S.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2018**, *50*, 1359; (b) Sanabria, C. M.; do Casal, M. T.; de Souza, R. B. A.; de Aguiar, L. C. S.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2017**, *49*, 1648.
23. De Almeida, L. S.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M. *Synlett* **2013**, *24*, 603.
24. (a) Mendonça, G. F.; Magalhães, R. R.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 695; (b) Mendonça, G. F.; Senra, M. R.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Appl. Catal. A: Gen.* **2011**, *401*, 176; (c) de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3001; (d) Ribeiro, R. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2011**, 739.
25. (a) Boltz, M.; de Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; Pale, P.; Louis, B. *Appl. Catal. A: Gen.* **2012**, *449*, 46; (b) Mendonça, G. F.; Bastos, A. R.; Boltz, M.; Louis, B.; Pale, P.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Appl. Catal. A: Gen.* **2013**, *460-461*, 1.
26. Hoffman, R. V.; Weiner, W. S.; Maslouh, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5790.
27. Mendonça, G. F.; Sindra, H. C.; de Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 473.
28. Khan, A. T.; Ali, M. A.; Goswami, P.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8961.
29. Sodré, L. R.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 212.
30. Hunsdiecker, H.; Hunsdiecker, C. *Chem. Ber.* **1942**, *75*, 291.
31. Embora atribuída a Rolf Appel (1921-2012), a conversão de álcoois em haletos de alquila utilizando o sistema CX<sub>4</sub>/PPH<sub>3</sub> já havia sido relatada anteriormente por outros grupos (Downie, I. M.; Holmes, J. B.; Lee, J. B. *Chem. Ind.* **1966**, 900); de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 309.
32. Hiegel G. A.; Ramírez, J.; Barr, R. K. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1415.
33. De Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 975.
34. De Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2016**, *48*, 1381.
35. (a) Rodrigues, R. da C.; Barros, I. M. A.; Lima, E. L. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5945; (b) Sindra, H. da C.; de Mattos, M. C. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1129; (c) Akhlaghinia, B.; Rouhi-Saadabad, H. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 181; (d) Entezari, N.; Akhlaghinia, B.; Rouhi-Saadabad, H. *Croat. Chem. Acta* **2014**, *87*, 201; (e) Singh, M.; Sing, A. S.; Mishra, N.; Agrahari, A. K.; Tiwari, V. K. *Synthesis* **2019**, *51*, 470.
36. Sindra, H. da C.; dos Santos, C. V. P.; de Mattos, M. C. S. *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*, 590.
37. Boaventura, T. M.; de Mattos, M. C. S. *Resumos da 42a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Joinville, Brasil, 2019.
38. De Almeida, L. S.; Esteves, P. M.; de Mattos, M. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6843.
39. Gaspa, S.; Valentoni, A.; Mulas, G.; Porcheddu, A.; De Luca, L. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 7991.
40. (a) Gaspa, S.; Raposo, I.; Pereira, L.; Mulas, G.; Ricci, P. C.; Porcheddu, A.; De Luca, L. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 1071; (b) Motati, D. R.; Uredi, D.; Burra, A. G.; Bowen, J. P.; Fronczek, F. R.; Smith, C. R.; Watkins, E. B. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1095.
41. (a) Combe, S. H.; Hosseini, A.; Parra, A.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2407; (b) Melo, I. L.; Lube, L. M.; Neves, E. S.; Terra, W. S.; Fernandes, C.; Matos, C. R. R.; Franco, R. W. A.; Resende, J. A. L. C.; Valente, D. C. A.; Horta, B. A. C.; Cardozo, T. M.; Horn Jr, A. *Appl. Catal. A: Gen.* **2018**, *562*, 150; (c) Bilke, M.; Losch, P.; Vozniuk, O.; Bodach, A.; Sch th, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11212.
42. (a) de Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S.; *Quim. Nova* **2021**, *44*, 912; (b) Hayashi, Y.; *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 866.
43. Zhao, W.; Chen, F.-E. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 873.
44. Glaser, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1869**, *2*, 422; Sindhu K. S., Anilkumar, G. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27867.
45. Shi, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763; Zhou, Z.-F.; Menna, M.; Cai, Y.-S.; Guo, Y.-W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1543.
46. De Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Monatsh. Chem.* **2020**, *151*, 1403.
47. Chodkiewicz, W.; Cadiot, C. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1955**, *241*, 1055; Radhika, S.; Harry, N. A.; Neetha, M.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9081.

48. De Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Curr. Green Chem.* **2018**, *5*, 68.
49. Hantzsch, A.; Weber, J. H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 3118.
50. De Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152164.
51. De Andrade, V. S. C.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis* **2018**, *50*, 4867.
52. Pereira, F. A. C.; de Andrade, V. S. C.; Souza, E. A.; de Mattos, M. C. S.; Oliveira, D. F.; *Pest Manag. Sci.* **2022**. DOI: 10.1002/ps.6786.



## OS 17 ANOS DO GRUPO DE PESQUISA SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS NO COMBATE A DOENÇAS TROPICAIS (SSCDT) – FIOCRUZ – RJ

Marcus Vinícius Nora de Souza<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** síntese; fármacos; doenças negligenciadas

### INTRODUÇÃO

O nosso grupo de pesquisa teve início em 2003, um ano após o meu ingresso na FIOCRUZ (Fundação Oswaldo Cruz), localizada no estado do Rio de Janeiro, no Instituto de Tecnologia em Fármacos. Esse instituto, comumente conhecido como Farmanguinhos, é vinculado ao Ministério da Saúde, sendo um importante laboratório oficial que visa atender o SUS (Sistema Único de Saúde). Além da produção de medicamentos, Farmanguinhos possui uma série de outras importantes atividades técnico-científicas, tais como programas de pós-graduação (acadêmico, profissional e residência), inovação tecnológica, desenvolvimento laboratorial e pesquisa. Farmanguinhos desempenha uma grande *expertise* na área de doenças negligenciadas. As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) são um grupo de doenças transmissíveis que prevalecem em condições tropicais e subtropicais e incluem várias doenças parasitárias, virais e bacterianas. Dados da Organização Mundial da Saúde indicam que um bilhão de pessoas em 149 países sofrem de uma ou mais doenças tropicais negligenciadas, que incluem a dengue, a doença de Chagas, a filariose, a leishmaniose, a tuberculose, entre muitas outras.<sup>1</sup> Afetando as pessoas mais pobres do mundo, as DTNs prejudicam o desenvolvimento físico e cognitivo de jovens e adultos, dificultam a agricultura ou o sustento de famílias, limitam a produtividade no local de trabalho, causam mortes e sofrimento. As doenças negligenciadas representam um obstáculo devastador à saúde e continuam a ser um forte impeditivo à redução da pobreza e ao desenvolvimento socioeconômico de muitos países.

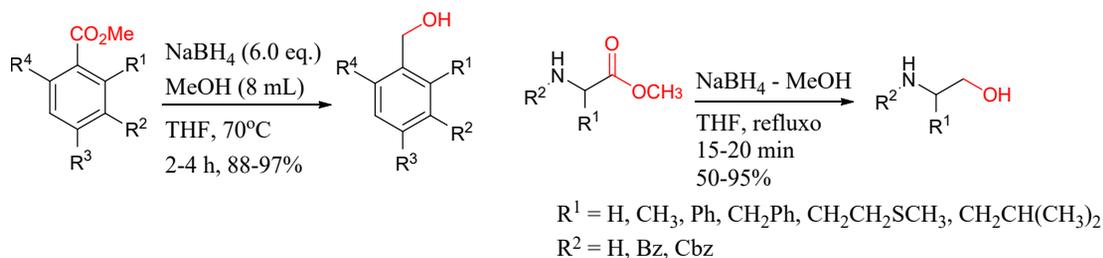
No início deste século no Brasil, grupos de pesquisas dedicados à síntese de novas substâncias no combate à tuberculose eram praticamente inexistentes, por essa razão, e devido à gravidade dessa doença, decidi que iria trabalhar nessa área. Em 2009, seis anos após a formação de nosso grupo, fui convidado pelos saudosos professores Angelo da Cunha Pinto (UFRJ) e Rosângela de Almeida Epifânio (UFF), dois dos fundadores da *Revista Virtual de Química (RVq)*, para escrever um artigo no volume de estreia.<sup>2</sup> Eles me sugeriram escrever sobre o nosso grupo de pesquisa e eu assim o fiz. Após esse período, o grupo ganhou nome, registro no CNPq e novas linhas de pesquisas, e um pouco dessa história será contada a seguir.

### O PRIMEIRO TRABALHO

Não é novidade que no começo de um grupo de pesquisa os recursos, pessoal e espaço físico, são escassos e conosco não foi diferente. A formação inicial do nosso grupo se deu comigo e com o aluno de iniciação científica, Pedro Santos de Mello. Por essas razões, decidimos investir em metodologias científicas que pudessem ser aplicadas posteriormente em nossas pesquisas. Uma metodologia que se apresentou bastante promissora foi a redução de ésteres metílicos em seus respectivos álcoois utilizando borohidreto de sódio e metanol em THF. Esse trabalho nos proporcionou nossa primeira publicação científica na revista *Tetrahedron Letters*<sup>3</sup> e abriu diferentes possibilidades de novos trabalhos (Esquema 1). Assim sendo, essa metodologia foi estendida para outros tipos de ésteres,<sup>4</sup> compostos heteroaromáticos<sup>5,6</sup> e a transformação de aminoácidos para seus respectivos aminoálcoois.<sup>7</sup> Esse último trabalho apresentou promissoras perspectivas, já que aminoálcoois são substâncias de alto

<sup>a</sup> Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos, Fundação Oswaldo Cruz

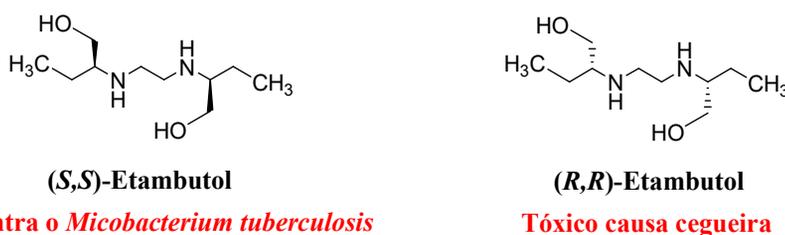
valor agregado (Esquema 1), ao passo que seus correspondentes aminoácidos são baratos e de fácil aquisição comercial.



**Esquema 1.** Redução de ésteres em seus respectivos álcoois utilizando boridreto de sódio e metanol em THF.

## SÍNTESE DO FÁRMACO ETAMBUTOL

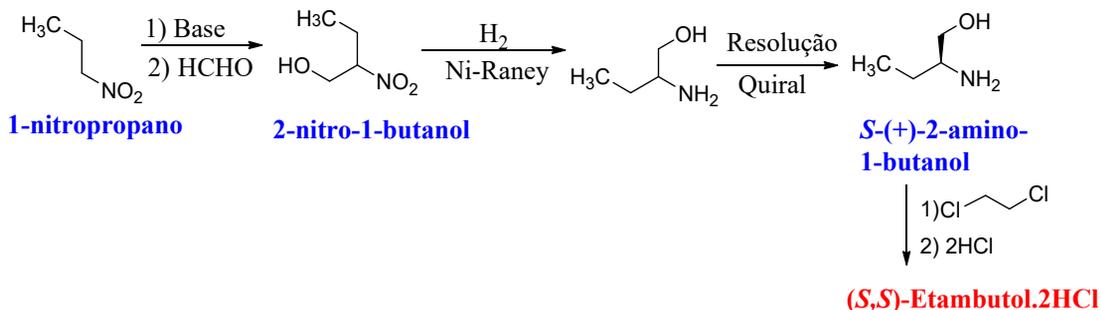
A utilização dessa metodologia foi uma etapa-chave para a obtenção de rotas sintéticas alternativas do (S,S)-Etambutol, fármaco de primeira escolha utilizado no tratamento da tuberculose (Figura 1, Esquema 3).<sup>8</sup> Um problema na síntese desse fármaco é que o seu distômero (R,R) (Figura 1) pode causar cegueira; uma vantagem dessas rotas sintéticas é que já se parte com os centros estereogênicos definidos (Esquema 3). Utilizando o aminoácido L-metionina não é necessária uma resolução quiral e, conseqüentemente, a formação do indesejado distômero (R,R) como rejeito (Esquema 2). Além disso, nas duas rotas sintéticas propostas (Esquema 3), o número de etapas e rendimento global, quando comparados à síntese em escala industrial (Esquema 2), são similares.



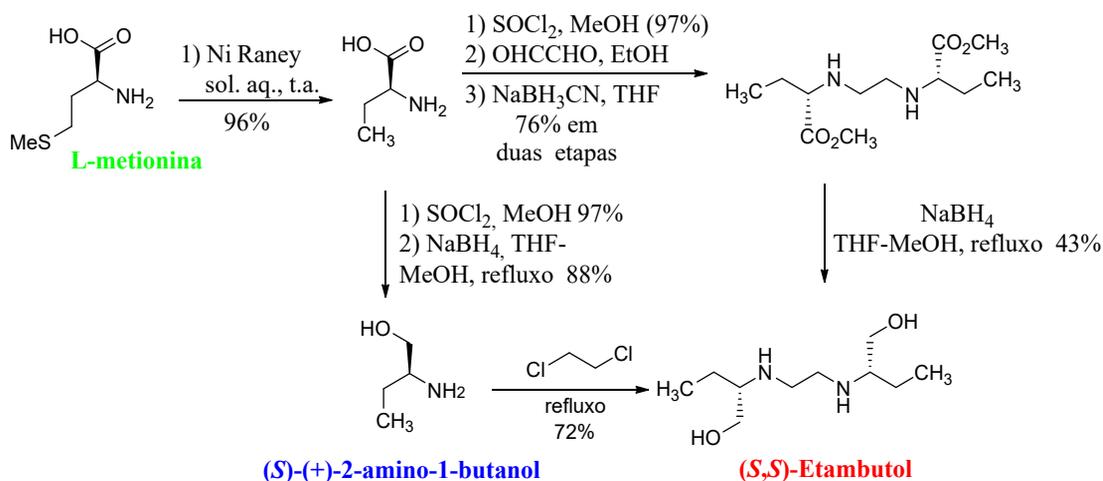
**Figura 1.** Estrutura do (S,S)-Etambutol e do (R,R)-Etambutol.

### Síntese Industrial do (S,S)-Etambutol

Wilkinson e Shepherd (Lederle laboratories - USA) - 1961

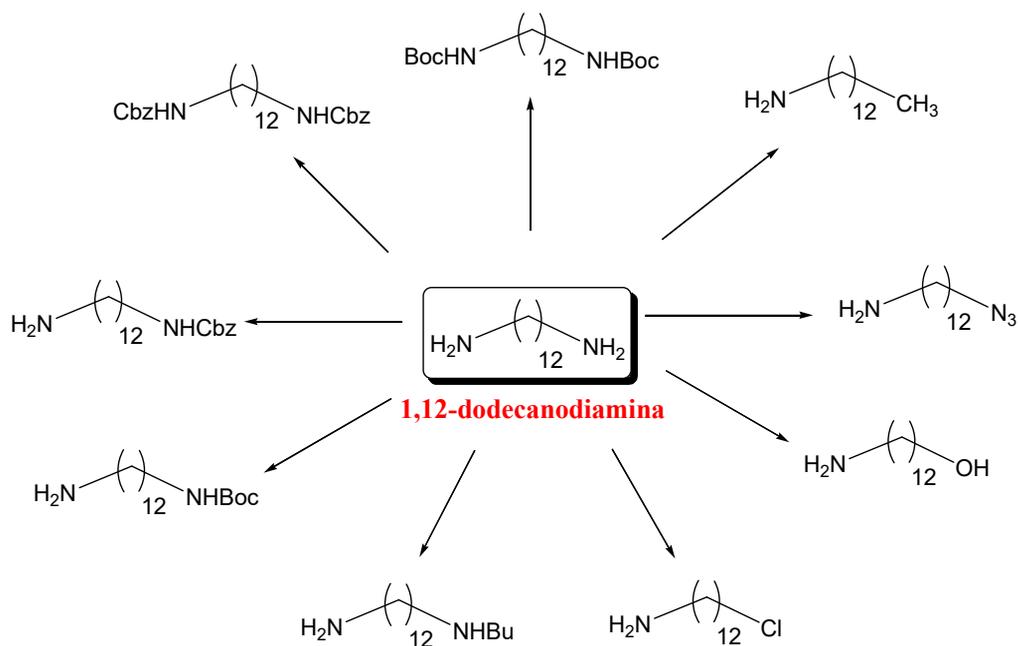


**Esquema 2.** Síntese industrial do (S,S)-Etambutol.



**Esquema 3.** Rotas sintéticas propostas para a síntese do (S,S)-Etambutol.

Devido aos problemas relacionados à quiralidade do etambutol, e como seu grupo farmacofórico é o etilenodiamina (NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), identificamos uma diamina comercial (1,12-dodecanodiamina) que apresenta atividade anti-TB comparável ao etambutol. Devido à sua atividade, diferentes modificações estruturais foram realizadas nessa diamina na busca de informações e melhores substâncias, porém todas as modificações realizadas se mostraram menos efetivas com perda da atividade biológica (Esquema 4).<sup>9</sup>

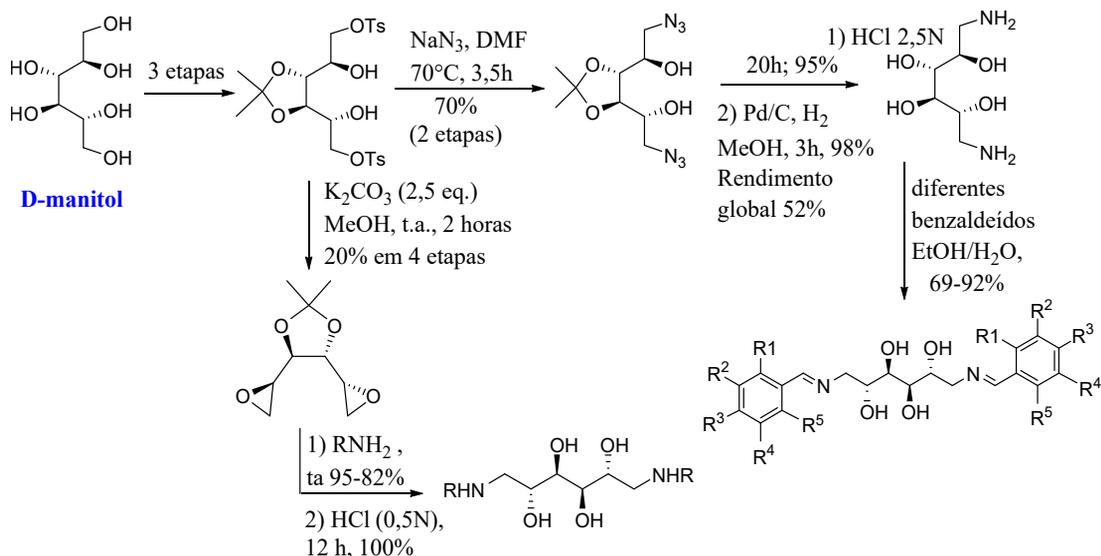


**Esquema 4.** Modificações estruturais realizadas na diamina (1,12-dodecanodiamina).

## D-MANITOL

O carboidrato D-manitol é um produto natural encontrado em diferentes fontes de vegetais, algas marinhas e em alguns exsudatos de árvores. Esse carboidrato apresenta um amplo espectro de aplicações em diferentes áreas. Devido à sua abundância e baixo custo, em síntese orgânica ele é utilizado como material de partida na preparação de diversas substâncias. Na indústria farmacêutica, o D-manitol é

usado como excipiente em comprimidos, e por essa razão conseguimos uma significativa quantidade desse material vencido em Farmanguinhos.<sup>10</sup> Assim sendo, ele foi utilizado como material de partida na síntese de iminoálcoois<sup>11,12</sup> e aminoálcoois<sup>13</sup> para a avaliação diante do *Mycobacterium tuberculosis* (Esquema 5). Essas classes de substâncias são capazes de atuar na parede celular dessa bactéria, inibindo assim o seu crescimento.



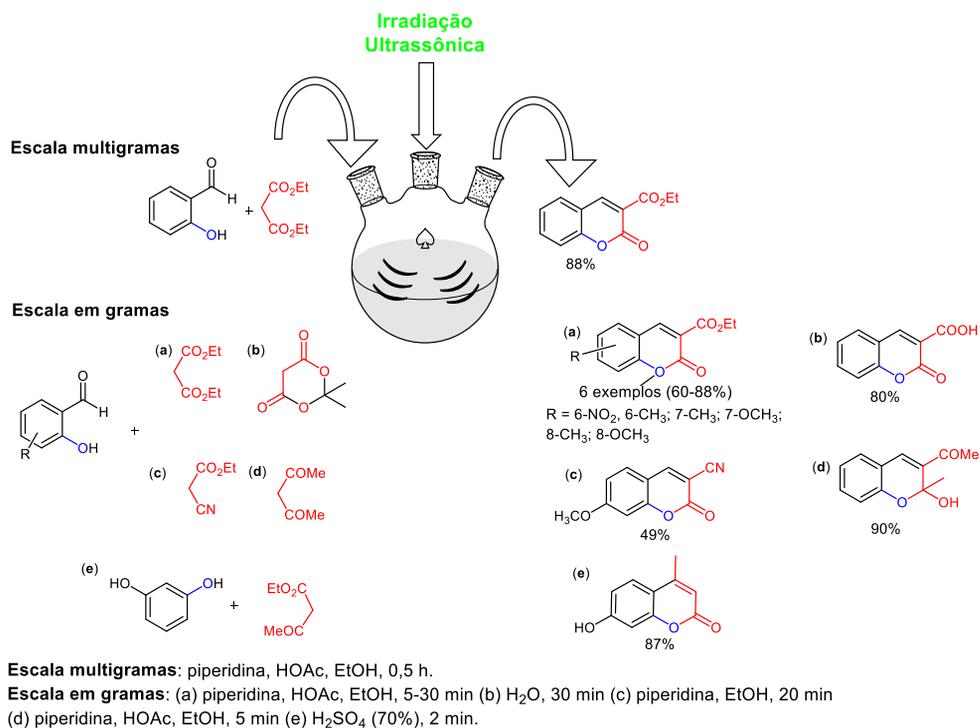
**Esquema 5.** Síntese de iminoálcoois e aminoálcoois utilizando o D-manitol como material de partida.

## UTILIZAÇÃO DO ULTRASSOM EM ESCALA MULTIGRAMAS NA SÍNTESE DE BLOCOS DE CONSTRUÇÃO

As ondas sonoras são comumente classificadas pela sua frequência e dividem-se em: infrassom (<20 Hz), acústico e ultrassom (US) (>20 KHz). Além dessa classificação, o ultrassom é subdividido em: US diagnóstico (1-500 MHz – técnica não destrutiva), US de alta frequência (100 KHz-1 MHz) e US de potência (20-100 KHz), capaz de formar bolhas de cavitação em líquidos. As ondas ultrassônicas apresentam aplicações nas mais diversas áreas do conhecimento, sendo inclusive utilizadas na natureza por animais. A utilização do ultrassom em síntese orgânica (sonoquímica) é capaz de proporcionar diferentes tipos de vantagens, tais como diminuição do tempo reacional, melhores rendimentos e produtos com maiores graus de pureza. A sonoquímica é uma técnica pouco explorada no que se refere à síntese em escala multigramas. Nosso grupo de pesquisa tem demonstrado a importância dessa técnica na síntese de blocos de síntese em escala de 100 gramas a 1 quilo. Blocos de síntese (*building blocks*) é um termo muito utilizado em química combinatória e medicinal, reações multicomponentes, síntese orgânica, entre outros. Esse termo se refere a substâncias capazes de produzir moléculas estruturalmente mais complexas ou ainda uma série de compostos da mesma classe, obtendo-se assim uma relação entre a sua estrutura e a sua atividade biológica.

## CUMARINAS

A classe de heterocíclicos, denominados cromenos, é caracterizada por um anel benzênico fusionado a um núcleo pirano. Nessa classe estão contidas as cumarinas, produtos naturais que apresentam inúmeras aplicações nas mais diversas áreas do conhecimento humano.<sup>14</sup> Devido à sua importância, nosso grupo sintetizou uma série de substâncias dessa classe por meio de metodologias clássicas<sup>15</sup> e utilizando o US.<sup>16</sup> Tanto em escala de gramas como na de multigramas o US apresentou vantagens, como diminuição do tempo reacional e rendimentos similares ou maiores quando comparados às metodologias clássicas (Figura 2).



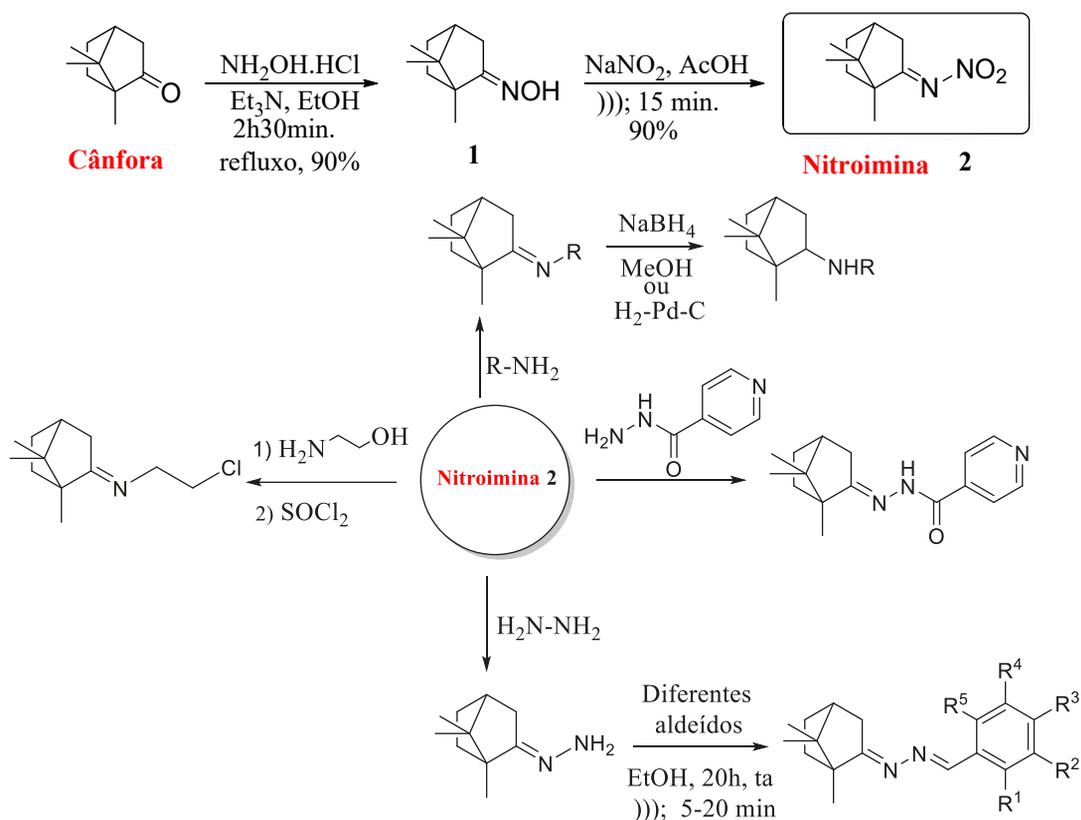
**Figura 2.** A utilização da sonoquímica na síntese de cumarinas.

## CÂNFORA

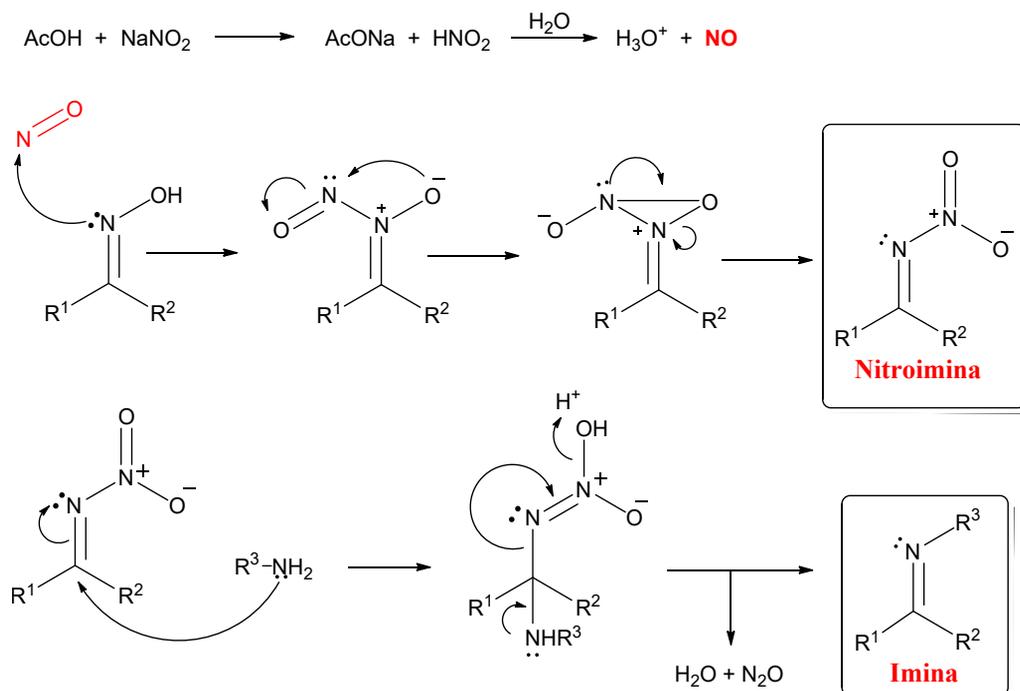
O produto natural cânfora, 1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1] heptan-2-ona, é usado desde a antiguidade em uma ampla gama de aplicações, como em aromas alimentícios, fumigantes, perfumes, cosméticos, limpeza doméstica e analgésicos topicamente aplicados. A cânfora pode ser facilmente isolada de fontes naturais através da árvore (*Cinnamomum camphora*) ou por transformação química de outros produtos naturais, como a terebintina. Na química, a cânfora tem sido usada como um auxiliar quiral, como parte de um sistema catalisador, bem como um precursor químico versátil. No campo da química medicinal, estudos revelaram que a cânfora possui uma gama de atividades biológicas úteis, incluindo agentes antivirais, antimicrobianos, antitússicos e analgésicos. No entanto, existem poucos relatos do uso da sonoquímica na síntese de derivados da cânfora. Para suprir essa falta de informação, realizamos reações sob sonicação, utilizando a cânfora como material de partida, e posterior avaliação biológica de seus derivados (Esquema 6).<sup>17,18</sup> O raio-x de um desses compostos é descrito na Figura 3.<sup>17</sup> Esses compostos foram baseados na nitroimina 2, preparada a partir da oxima 1 em presença de nitrito de sódio e ácido acético.<sup>19,20</sup> Esse bloco de construção é chave para a obtenção dos derivados nitrogenados da cânfora, já que a nitroimina é capaz de transformar a carbonila da cânfora, que é de difícil acesso, em um bom grupo de saída, proporcionando assim a transformação química dessa carbonila.<sup>21</sup> O mecanismo dessa reação está descrito no Esquema 7.



**Figura 3.** Raio-x de um derivado nitrado da cânfora.



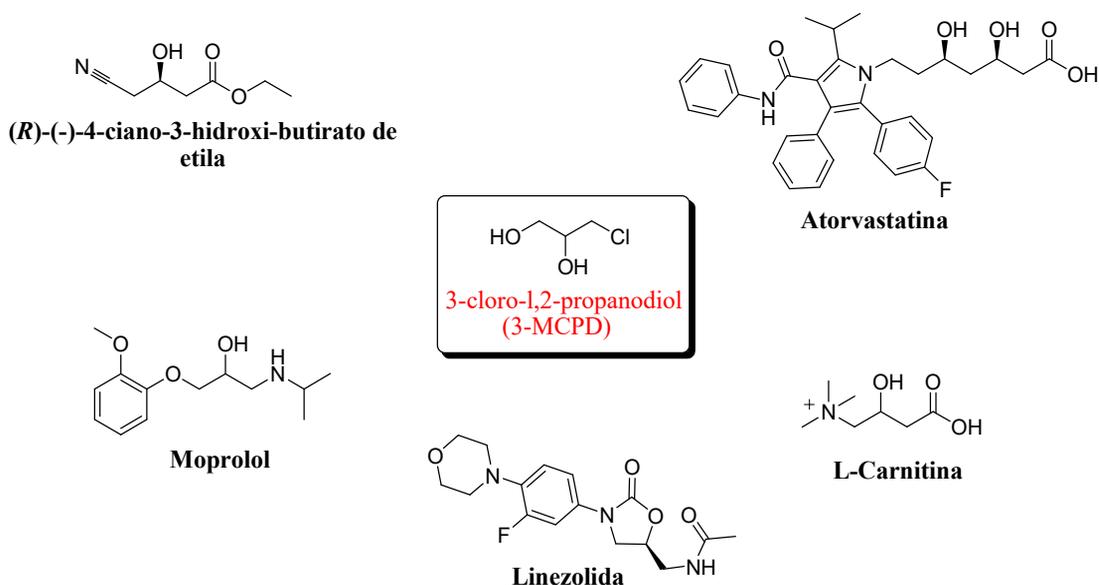
**Esquema 6.** Síntese de derivados da cânfora a partir do bloco de construção nitroimina 2.



**Esquema 7.** Mecanismo de formação da nitroimina e imina.

### 3-CLORO-1,2-PROPANODIOL

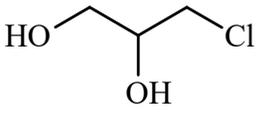
O 3-cloro-1,2-propanodiol (3-MCPD) é um líquido incolor, que apresenta ponto de ebulição de 213 °C e densidade de 1.322 g/mL, apresentando um odor agradável. Esse diol clorado apresenta diferentes tipos de aplicações, tais como quimioesterilizante para controle de roedores, solvente para acetato de celulose, diminuição do ponto de congelamento da dinamite e fabricação de corantes. Além dessas aplicações, o 3-MCPD apresenta uma grande versatilidade como bloco de construção em síntese orgânica e química medicinal. Nesse contexto, podemos mencionar a aplicação dessa substância na síntese do (*R*)-(-)-4-ciano-3-hidroxi-butirato de etila, intermediário-chave na síntese do fármaco atorvastatina utilizada no tratamento e controle do colesterol ou na síntese assimétrica do fármaco moprolool, importante bloco  $\beta$ -adrenérgico. Podemos ainda mencionar a síntese da L-carnitina que atua no transporte de ácidos graxos de cadeia longa em mitocôndrias e, finalmente, a linezolida empregado no combate às bactérias resistentes Gram-positivas (Figura 4).



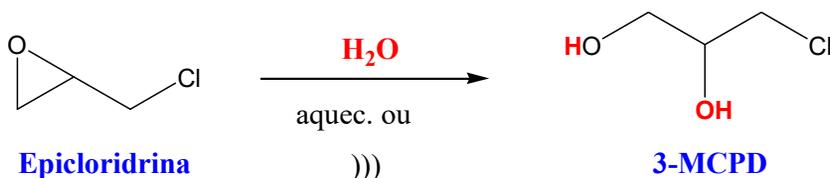
**Figura 4.** Fármacos obtidos a partir do 3-cloro-1,2-propanodiol.

Devido à versatilidade do ultrassom em síntese orgânica, ao reduzido número de trabalhos nessa área, principalmente envolvendo escalas de multigramas, e à necessidade do desenvolvimento da síntese em escala de bancada para a escala industrial, resolvemos utilizar essa técnica na síntese do 3-cloro-1,2-propanodiol em escala de multigramas, utilizando o reagente epicloridrina em sua forma racêmica (Esquema 8). Além das diversas aplicações do 3-MCPD, nosso objetivo foi também a sua utilização na síntese de diversos tipos de aminoálcoois, grupo funcional de extrema importância em diferentes sistemas e processos biológicos. O desenvolvimento dessa reação foi baseado na abertura regioselectiva da epicloridrina, somente utilizando água, que funcionará simultaneamente como solvente, reagente e catalisador ácido. Uma vantagem dessa reação é a não geração de qualquer tipo de rejeito ou subproduto, sendo os reagentes convertidos totalmente no produto desejado.<sup>22,23</sup> Essa reação foi realizada em escala de cerca de meio litro e, quando comparamos o tempo reacional de ambos os métodos à reação em presença de ultrassom, apresentou uma redução de tempo considerável (1 v. 24 h). No entanto, a reação sob aquecimento apresentou rendimentos maiores (99 v. 82%). Porém, vale ressaltar que o rendimento utilizando o US foi baseado sem a recuperação do material de partida (18% de epicloridrina) (Tabela 1). Esse rendimento pode ser justificado pela densidade do 3-MCPD (1.322 g/mL) que com o passar do tempo faz com que a propagação das ondas ultrassônicas no meio sejam menos eficientes. Para poder contornar esse problema, a epicloridrina que não reagiu pode ser destilada. Outra alternativa é aquecer a reação sob agitação mecânica por mais duas horas para o completo consumo da epicloridrina.

**Tabela 1.** Comparação entre as metodologias por aquecimento e ultrassom

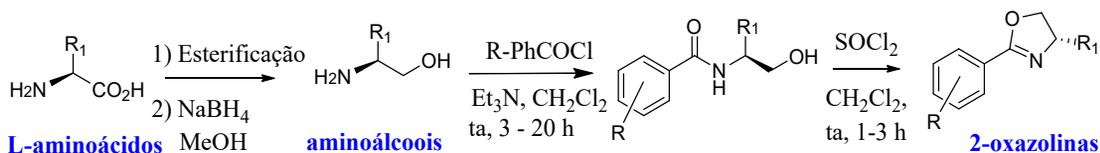
Composto 2	US (90W)		Térmico (80°C)	
	Rendimento (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)	Tempo (h)
	82 <sup>a</sup>	1	99	24

a: Rendimento baseado sem a recuperação do material de partida.

**Esquema 8.** Síntese em escala de multigramas do 3-MCPD utilizando radiação ultrassônica ou aquecimento.

## SÍNTESE DE 2-OXAZOLINAS

Oxazolidinonas e suas variantes são uma importante classe de heterociclos ativos contra bactérias Gram-positivas. Além disso, essa classe apresenta promissoras perspectivas diante dos *Mycobacterium tuberculosis*, o que nos motivou a sintetizar uma série de oxazolininas para serem avaliadas como agentes antituberculose (Esquema 9).<sup>24</sup> Essa série foi preparada a partir de aminoácidos que foram primeiramente convertidos em seus respectivos aminoálcoois em duas etapas. A primeira etapa é a esterificação da função carbonila, utilizando cloreto de tionila em metanol, seguido da metodologia desenvolvida em nosso laboratório, o sistema de redução boroidreto de sódio-metanol. Em seguida, os aminoálcoois sintetizados foram condensados com seus respectivos cloretos ácidos aromáticos, seguido da utilização de cloreto de tionila, que fornece as 2-oxazolininas desejadas via reação de ciclização intramolecular.

**Esquema 9.** Síntese de oxazolininas a partir de L-aminoácidos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E AGRADECIMENTOS

Dezessete anos se passaram desde a formação do nosso grupo de pesquisa, que começou com duas pessoas, cresceu, se diversificou e, além dos trabalhos científicos realizados, foi também responsável pela formação de mestres e doutores que tiveram também a oportunidade de realizar estágios no exterior. Além desses, alunos do ensino médio, de graduação e pós-doutores puderam realizar seus respectivos estágios em nosso laboratório. Nossos ex-alunos hoje estão em diferentes partes do Brasil e do exterior atuando em universidades federais e estaduais, institutos de pesquisa, multinacionais farmacêuticas, farmoquímicas e forças armadas (Tabela 2). Um motivo de grande satisfação para o nosso grupo de pesquisa foi o estudo realizado pela Universidade de Stanford (USA) e publicado na revista *PLOS Biology* (<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000918>). Essa pesquisa avaliou seis milhões e oitocentos mil cientistas de diferentes áreas e selecionou os 100 mil mais reconhecidos e influentes

no cenário científico mundial. Desses, 600 cientistas brasileiros foram selecionados e tive a honra de poder representar o grupo SSCDT nesta lista.

Um grupo de pesquisa para ter sucesso necessita atuar como um time de futebol ou uma orquestra sinfônica em que cada um executa um papel diferente, mas fundamental para que o gol ou a música ocorra. Assim sendo, gostaria de aproveitar essa oportunidade para agradecer a todos que contribuíram e contribuem direta ou indiretamente com o crescimento do grupo SSCDT. O meu muitíssimo obrigado aos meus orientadores, supervisores e amigos, ao longo de minha carreira, eles foram tão importantes que não quero nomeá-los e cometer a injustiça de esquecer algum nome. Ao Dr. Mauro Vieira de Almeida que foi uma pessoa fundamental em minha formação científica, que não só me incentivou como ajudou a realizar o meu doutorado no exterior. Em minha opinião Mauro é um dos grandes químicos brasileiros que muito tem contribuído com nosso país. Sua marca registrada, além de seu excelente trabalho científico, foi a sólida formação que seus alunos receberam. Isso pode ser comprovado pelo grande número de profissionais espalhados pelo Brasil e no exterior em instituições de renome. Tive a honra e o privilégio de trabalhar com o Prof. Mauro por dois anos em um dos meus estágios de pós-doutorado. Se a minha vida científica fosse dividida em capítulos ela teria dois capítulos principais, antes e depois de ter conhecido o Prof. Mauro. O meu muito obrigado ao Prof. Carlos Roland Kaiser, pela oportunidade de participar como membro permanente da pós-graduação em química da UFRJ onde permaneci por mais de 12 anos. Um agradecimento todo especial aos nossos alunos e ex-alunos que com seu trabalho, dedicação e ideias em muito tem contribuído para as pesquisas do grupo. O nosso muito obrigado aos nossos colaboradores de diferentes áreas e partes do Brasil e também do exterior (França, Suíça e EUA), sem os quais nossas pesquisas não poderiam avançar. Temos colaborações de décadas com vários deles, e uma das mais longevas é com o casal anglo-brasileiro Solange e James Wardell. O britânico James Lewis Wardell foi professor do departamento de química orgânica na Universidade de Aberdeen e a brasileira Solange M.S.V. Wardell era professora da Robert Gordon University na mesma cidade. A convite dos professores Vitor Ferreira (UFF) e Carlos Filgueiras (UFMG), após a aposentadoria, vieram viver e trabalhar no Brasil. Eu os conheci em 2004 quando Solange foi contratada por Farmanguinhos para coordenar projetos de interesse da unidade e desde então temos uma estreita colaboração e amizade. O professor Wardell é um dos pesquisadores mais apaixonados e brilhantes que eu já conheci na área da química e ambos deram uma importante colaboração para a química brasileira, que pode ser facilmente comprovada pelo número de colaborações e trabalhos publicados que realizaram com os mais diversos grupos de pesquisa no Brasil. O professor Wardell trabalhou em diferentes instituições no Brasil (UFF, UFRJ, UFMG e FIOCRUZ), sendo querido e admirado por todos. A vocês o nosso muitíssimo obrigado.

**Tabela 2.** Onde estão nossos ex-alunos no mercado de trabalho

Nome do aluno	Onde atua hoje no mercado de trabalho	Nome do aluno	Onde atua hoje no mercado de trabalho
Adriana Ferreira Faria	UFMG	Lígia S. S. Pinto	UFF
Alessandra C. Pinheiro	FIOCRUZ	Marcelle L. F. Bispo	UEL
Aline Gerhardt	FIOCRUZ	Mauricio Frota Saraiva	UNIFEI
Camilo H. S. Lima	UFRJ	Nathasha R. L. Correia	Marinha
Cristiane F. da Costa	FIOCRUZ	Pedro S. M. Oliveira	Prati-Donaduzzi
Diego Ornelas da Silva	PETROBRAS	Raoni S. Borges	UFRJ
Eliza de Lucas Chazin	Marinha	Romulo H. Jesus Souza	IFRJ
Karla Ceodaro Pais	Nortec Química	Sílvia Helena Cardoso	UFAL
Laura N. F. Cardoso	CNRS/França	Thaís C. M. Nogueira	FIOCRUZ
Leticia F. de Aquino	INTO	Valquiria Kopke	Aeronáutica
Liana Fonseca Jasmim	FIOCRUZ	Victor Facchinetti Luz	FIOCRUZ

Gostaria também de agradecer à FIOCRUZ, instituição centenária, que muito contribuiu e continua contribuindo para o desenvolvimento de nosso país; é uma honra e um enorme privilégio poder fazer parte dessa importante instituição. Aos órgãos de fomentos federais e estaduais, pelo apoio financeiro as nossas pesquisas. Finalmente, mas não menos importante, o nosso muito obrigado à Sociedade Brasileira de Química e ao Dr. Giovanni Wilson Amarante, pela oportunidade de contar um pouco de nossa história que ainda está em curso de ser construída...

## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases>. Acesso em: dez. 2020.
2. De Souza, M. V. N. *Rev. Virtual de Quím.* **2009**, *1*, 9.
3. De Souza, M. V. N.; Mello, S. C. P.; Boechat, N.; Mendonça, J. S.; Costa, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6021.
4. De Souza, M. V. N.; Boechat, N.; Mendonça, J. S.; Fernandes, E. L.; Pais, K. C.; Costa, J. C. S.; Vasconcelos, T. A. *ARKIVOC* **2006**, *1*, 128.
5. De Souza, M. V. N.; Boechat, N.; Mello, S. C. P.; Costa, J. C. S.; Mendonça, J. S.; Fernandes, E. L.; Pais, K. C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 3190.
6. De Souza, M. V. N.; Vasconcelos, T. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, *20*, 798.
7. Gonçalves, R. S. B.; Pinheiro, A. C.; Da Silva, E. T.; Da Costa, J. C. S.; Kaiser, C. R.; De Souza, M. V. N. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1276.
8. Gonçalves, R. S. B.; Da Silva, E. T.; De Souza, M. V. N. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *12*, 478.
9. Vergara, F. M. F.; Henriques, M. G. M. O.; Candéa, A. L. P.; Wardell, J. L.; De Souza, M. V. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4937.
10. Oliveira, P. S. M.; De Souza, M. V. N.; Ferreira, V. F. *Quím. Nova* **2009**, *32*, 441.
11. Ferreira, M. L.; Vasconcelos, T. R. A.; De Carvalho, E. M.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. V. N. *Carbohydr. Res.* **2009**, 2042.
12. Ferreira, M. L.; De Souza, M. V. N.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; Vasconcelos, T. R. A.; Ferreira, V. F.; Lourenço, M. C. S. *J. Carbohydr. Chem.* **2010**, *29*, 265.
13. Oliveira, P. S. M.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. V. N.; Carvalho, E. M. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 776.
14. Pinto, L. S. S.; Couri, M. R. C.; De Souza, M. V. N. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 21.
15. Da Silva, E.; Pinto, L.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J.; De Souza, M. V. N. *Lett. Org. Chem.* **2019**, *16*, 128.
16. Pinto, L. S. S.; De Souza, M. V. N. *Synthesis* **2017**, *49*, 2677.
17. Da Silva, E. T.; Araujo, A. S.; Moraes, A. M.; De Souza, M. V. N.; Lourenço, M. C. S.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V. *Sci. Pharm.* **2016**, *84*, 467.
18. Da Silva, E. T.; Araujo, A. S.; Moraes, A. M.; De Souza, M. V. N. *Lett. Org. Chem.* **2018**, *17*, 165.
19. Da Silva, E. T.; Araujo, A. S.; Moraes, A. M.; De Souza, M. V. N., checked by Roosen P. C.; Borths, C. J.; Faul, M. F. *Org. Synth.* **2018**, *95*, 192.
20. Da Silva, E. T.; Araujo, A. S.; Moraes, A. M.; De Souza, M. V. N. *Lett. Org. Chem.* **2020**, *17*, 165.
21. Da Silva, E. T.; De Andrade, G. F.; Araújo, A. S.; Almeida, A. C.; Coimbra, E. S.; De Souza, M. V. N. *Acta Parasitol.* **2020**, *65*, 203.
22. Pinto, L. S. S.; Da Silva E. T.; De Souza M. V. N. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 319.
23. Pinto, L. S. S.; Da Silva E. T.; De Souza M. V. N. *Mediterr. J. Chem.* **2016**, *5*, 624.
24. De Souza, L. A.; Da Silva, E. T.; Lourenço, M. C. S.; De Souza, M. V. N. *Mediterr. J. Chem.* **2014**, *2*, 648.

## ANÉIS DE TRÊS MEMBROS: PEQUENOS NO TAMANHO, GIGANTES EM APLICAÇÕES SINTÉTICAS

Marcus M. Sá<sup>a</sup>, Tula B. Bisol<sup>b</sup>, Thaís A. Rossa<sup>a</sup> e Adrielle P. Maximiano<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** anéis tensionados; heterociclos; química verde

### INTRODUÇÃO

A química orgânica sintética vem passando por mudanças conceituais significativas nas últimas décadas, ocasionadas, em grande parte, pela necessidade de priorizar o desenvolvimento de transformações eficientes e com reduzido impacto ambiental a partir da escolha de condições reacionais mais simples, benignas e sustentáveis, e do uso de matérias-primas oriundas de fontes renováveis.<sup>1</sup> Neste cenário de transformações, rico tanto em desafios como em oportunidades, surgiu, em 1999, o MESOLab (Laboratório de Metodologia e Síntese Orgânica), um grupo de pesquisa alicerçado nos fundamentos da química verde como um dos pilares centrais de todas as atividades científicas produzidas desde então.

As linhas de pesquisa desenvolvidas no MESOLab são diversificadas e, de modo geral, compreendem os seguintes temas: síntese de heterociclos e moléculas bioativas, novas metodologias sintéticas, reatividade de substâncias multifuncionalizadas e de anéis de três membros, catálise heterogênea, reações em micro-ondas e síntese sustentável. O grupo tem interesse na preparação de moléculas com estruturas farmacologicamente privilegiadas e no descobrimento de novas classes de agentes com atividade antitumoral,<sup>2</sup> antimicrobiana<sup>3</sup> e anti-inflamatória,<sup>4</sup> bem como em processos envolvendo catálise, tanto no desenvolvimento de catalisadores eficientes e suas aplicações sintéticas quanto no estudo de mecanismos de reação.<sup>5</sup>

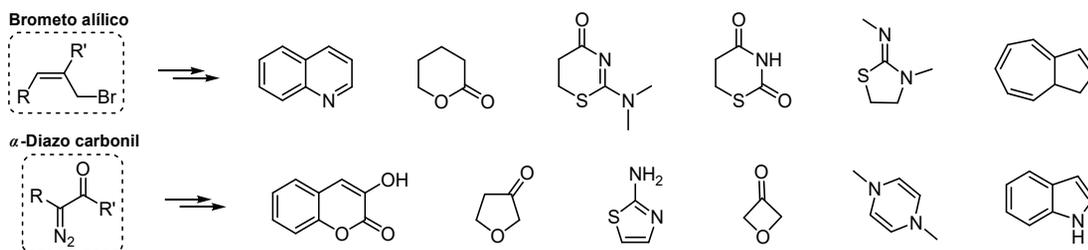
Por outro lado, a maior vocação do MESOLab é o desenvolvimento de reações orgânicas na fronteira do conhecimento, estudando, na essência, a reatividade de moléculas multifuncionalizadas de alta energia, em particular de anéis tensionados de três membros e de compostos contendo as funções azido e/ou diazo. Reações de abertura do anel, bem como transformações envolvendo eliminação de nitrogênio molecular, são termodinamicamente favorecidas e irreversíveis, propiciando a formação de produtos sob condições brandas, alta seletividade e elevada economia atômica.

O sucesso na exploração de compostos multifuncionalizados como blocos de construção versáteis em síntese é ilustrado pelo uso de brometos alílicos, derivados da reação de Morita-Baylis-Hillman, como precursores avançados de uma série de carbociclos e heterociclos<sup>6</sup> (Esquema 1). Por sua vez, a preparação e a reatividade de compostos  $\alpha$ -diazo carbonilados também vêm sendo intensivamente estudadas pelo grupo,<sup>7</sup> permitindo o acesso a uma diversidade de núcleos heterocíclicos sob condições amenas (Esquema 1).

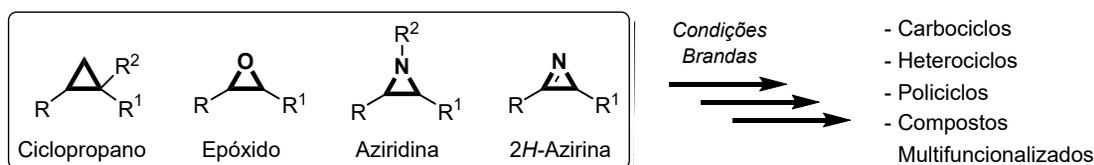
Carbo- e heterociclos de três membros, tais como ciclopropanos, epóxidos, aziridinas e 2*H*-azirinas, são intermediários importantes em síntese orgânica (Esquema 2). A alta tensão anelar dessas classes de compostos, combinada com a presença de grupos funcionais estrategicamente posicionados no anel, resulta em uma reatividade singular e muitas vezes surpreendente, que permite o desenvolvimento de métodos sintéticos eficientes e seletivos mesmo sob condições reacionais extremamente brandas. O professor Albert Kascheres (1943-2020) foi o pioneiro no estudo da reatividade de anéis pequenos no Brasil, com grandes contribuições na química de ciclopropanos e 2*H*-azirinas durante a segunda metade do século XX.<sup>8</sup> Dando continuidade a esse legado, nas últimas duas décadas, o MESOLab vem estudando a preparação e a reatividade de anéis pequenos seguindo os preceitos da química verde. Nesse contexto, diversos métodos sintéticos têm sido desenvolvidos com sucesso, os quais serão abordados nas seções a seguir.

a Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina

b Instituto Federal de Santa Catarina, Campus Florianópolis



**Esquema 1.** Compostos carbocíclicos e heterocíclicos preparados a partir de brometos alílicos funcionalizados e de compostos  $\alpha$ -diazo carbonilados.



**Esquema 2.** Versatilidade de anéis de três membros como blocos construtores em síntese.

## EPÓXIDOS E AZIRIDINAS NA SÍNTESE DE $\gamma$ -LACTAMAS

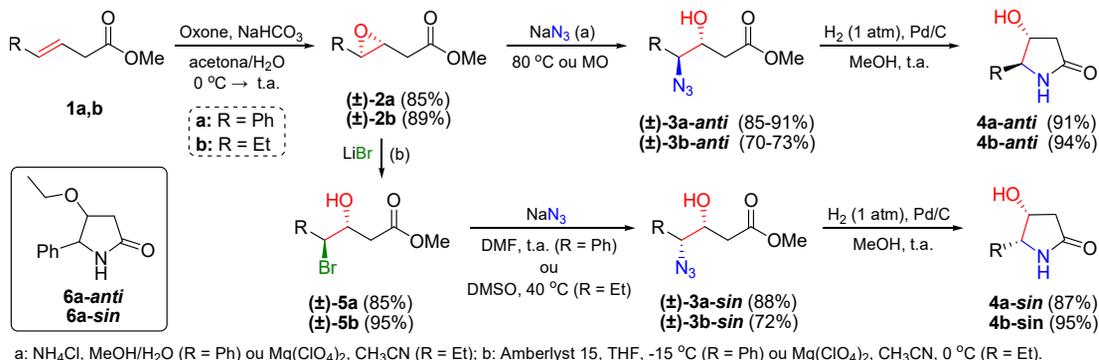
Epóxidos e aziridinas são importantes blocos de construção em síntese, empregados como precursores de diversas classes de compostos com importância biológica e farmacêutica, como aminoácidos, alcaloides e outros heterociclos.<sup>9</sup> A grande versatilidade desses heterociclos de três membros se deve à sua alta tensão anelar associada à polarização da ligação carbono-heteroátomo, que lhes conferem alta reatividade diante de eletrófilos e nucleófilos. Além de serem conduzidas sob condições geralmente brandas, essas reações levam a produtos de forma regio- e diastereosseletiva.

Dentro desse contexto, destacam-se os epóxidos e as aziridinas contendo um grupamento acetato ligado ao anel. Apesar de sua alta funcionalização e potencial aplicação na síntese de produtos com dois centros estereogênicos vizinhos de forma controlada, esses substratos foram pouco explorados na literatura, o que levou o MESOLab a investigar sua reatividade. Como resultado, foi desenvolvida uma metodologia simples e eficiente para a síntese diastereodivergente de  $\gamma$ -lactamas  $\beta,\gamma$ -difuncionalizadas com configuração relativa *anti* ou *sin*, a partir de epóxi e aziridino acetatos e de reagentes acessíveis.<sup>10</sup>

O interesse do grupo de pesquisa em epóxidos levou ao desenvolvimento de um método de epoxidação de alcenos funcionalizados a partir de condições ambientalmente favoráveis, que utiliza uma combinação de Oxone® e acetona em meio aquoso levemente alcalino (pH 7,5-8) com produção *in situ* de dimetildioxirano como agente oxidante. A epoxidação dos ésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados **1** utilizando Oxone® levou à formação dos epóxi acetatos ( $\pm$ )-**2** substituídos com grupos aril e alquil em ótimos rendimentos (Esquema 3). A azidólise desses epóxi acetatos ( $\pm$ )-**2** na presença de azida de sódio (NaN<sub>3</sub>), sob aquecimento convencional ou irradiação por micro-ondas (MO), produziu os  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**3-anti** correspondentes de forma regio- e diastereosseletiva e em bons rendimentos. Cabe salientar que o emprego de Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> permitiu o controle das condições reacionais da azidólise do epóxi acetato alifático ( $\pm$ )-**2b** (R = Etil), evitando a formação de subprodutos de eliminação em decorrência do caráter básico do ânion azoteto (N<sub>3</sub><sup>-</sup>).<sup>10</sup> Em seguida, a ciclização redutiva de ( $\pm$ )-**3-anti** utilizando hidrogenação catalisada por Pd/C sob condições extremamente brandas (pressão de 1 atm e temperatura ambiente) levou às  $\beta$ -hidróxi  $\gamma$ -lactamas **4-anti** em bons rendimentos, após um protocolo eficiente de purificação envolvendo filtração e recristalização.

Por meio de uma estratégia diastereodivergente com dupla inversão de configuração no carbono- $\gamma$ , a bromólise dos epóxi acetatos ( $\pm$ )-**2** seguida da substituição do bromo nos  $\gamma$ -bromo- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**5** com azida levou aos  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**3-sin** (Esquema 3). O ajuste fino das condições reacionais nessa etapa, empregando LiBr na presença da resina ácida Amberlyst 15 (para R = Ph) ou de Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (para R = Et), permitiu obter os produtos de inversão de configuração no carbono- $\gamma$  com alta regio- e diastereosseletividade, além de ótimos rendimentos. De forma similar ao

descrito anteriormente,  $\beta$ -hidróxi  $\gamma$ -lactamas **4-sin** foram obtidas por meio de ciclização reductiva dos respectivos  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**3-sin**, após um procedimento simples de hidrogenação catalítica seguido de filtração e recristalização (Esquema 3). As estruturas das quatro  $\gamma$ -lactamas **4-anti** e **4-sin** foram determinadas por difratometria de raios-x, confirmando a regio- e a estereoquímica propostas para as reações de azidólise e de bromólise seguida de azidólise dos epóxi acetatos ( $\pm$ )-**2**.<sup>10</sup>

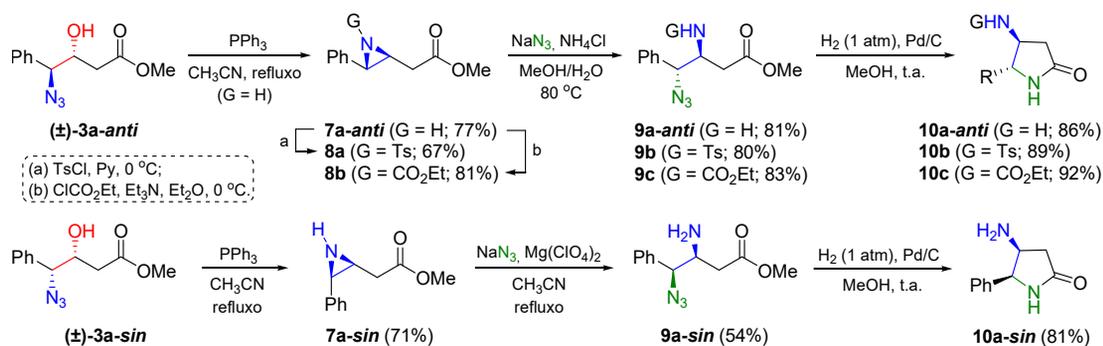


**Esquema 3.** Síntese diastereodivergente de  $\beta$ -hidróxi  $\gamma$ -lactamas **4** a partir de epóxi acetatos ( $\pm$ )-**2**.

Visando avaliar, nas reações de ciclização reductiva, o efeito da substituição do grupo OH por um grupo mais volumoso no carbono- $\beta$  dos  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**3** e também para aumentar a variedade das  $\gamma$ -lactamas sintetizadas, realizou-se a *O*-alquilação dos  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**3a-anti** e ( $\pm$ )-**3a-sin** com iodoetano na presença de óxido de prata, seguida de hidrogenação catalítica dos intermediários *O*-alquilados. Interessantemente, na etapa de *O*-alquilação dos  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi ésteres ( $\pm$ )-**3**, observou-se também uma transesterificação parcial que forneceu misturas de ésteres metílicos e etílicos como produtos. Apesar disso, a etapa de ciclização reductiva dos  $\beta$ -etóxi ésteres usando H<sub>2</sub> e Pd/C levou à obtenção das  $\beta$ -etóxi  $\gamma$ -lactamas correspondentes **6a-anti** e **6a-sin** de forma limpa, sem aparente distinção entre os ésteres na etapa de ciclização<sup>10</sup> (Esquema 3). Entretanto, cabe ressaltar que a ciclização dos  $\beta$ -etóxi ésteres se mostrou mais lenta quando comparada às mesmas reações dos análogos  $\beta$ -hidróxi ésteres, sendo que a reação só se completou após longos tempos reacionais sob aquecimento.

A aplicabilidade dessa metodologia de azidólise de epóxi acetatos seguida de ciclização reductiva foi demonstrada na síntese assimétrica de uma  $\beta$ -hidróxi  $\gamma$ -lactama quiral a partir do respectivo epóxi acetato quiral, em ótimo rendimento e excesso enantiomérico.<sup>10</sup> A epoxidação assimétrica do éster  $\beta,\gamma$ -insaturado **1a** utilizando a metodologia de Shi, que emprega Oxone® em combinação com o organocatalisador assimétrico epoxone, derivado da frutose,<sup>11</sup> levou a uma conversão parcial do material de partida ao epóxi acetato quiral (+)-**2a** com rendimento de 68% e excesso enantiomérico de 91%. Posterior azidólise de (+)-**2a** e ciclização reductiva do  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi éster quiral (+)-**3a-anti** forneceu a  $\beta$ -hidróxi  $\gamma$ -lactama quiral (-)-**4a-anti** em 87% de rendimento.

A preparação de aziridino acetatos racêmicos **7** e **8** e sua reatividade em reações de azidólise, com posterior aplicação dos  $\beta$ -amino- $\gamma$ -azido ésteres **9** na síntese de  $\gamma$ -lactamas *N*-funcionalizadas na posição- $\beta$ , também foram estudadas<sup>10</sup> (Esquema 4). Na síntese dos aziridino acetatos **7** e **8** com configuração *anti*, a reação do  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi éster ( $\pm$ )-**3a-anti** com trifetilfosfina em acetonitrila sob refluxo levou à formação da *N*-H aziridina **7a-anti**, a qual foi funcionalizada para obtenção das análogas *N*-tosil e *N*-etóxi carbonil aziridinas **8a** e **8b**, respectivamente. A azidólise dos aziridino acetatos **7** e **8** ocorreu sob condições convencionais, utilizando NaN<sub>3</sub> em metanol aquoso sob refluxo, para gerar os correspondentes  $\beta$ -amino- $\gamma$ -azido ésteres **9** em bons rendimentos e de forma regio- e estereosseletiva. É interessante notar que, quando comparadas ao análogo epóxido ( $\pm$ )-**2a**, as aziridinas **7** e **8** se mostraram mais reativas na reação de azidólise, especialmente a *N*-tosil aziridina **8a**. A ciclização reductiva dos  $\beta$ -amino- $\gamma$ -azido ésteres **9** utilizando condições semelhantes às empregadas anteriormente forneceu as  $\gamma$ -lactamas *N*-funcionalizadas **10** em ótimos rendimentos. O método foi estendido para a *N*-H aziridina com configuração *sin* (**7a-sin**), obtida a partir da reação do  $\gamma$ -azido- $\beta$ -hidróxi éster ( $\pm$ )-**3a-sin** com trifetilfosfina. Posterior azidólise da aziridina **7a-sin**, seguida de ciclização reductiva do  $\beta$ -amino- $\gamma$ -azido éster intermediário **9a-sin**, forneceu a  $\beta$ -amino  $\gamma$ -lactama esperada **10a-sin** em alto rendimento.

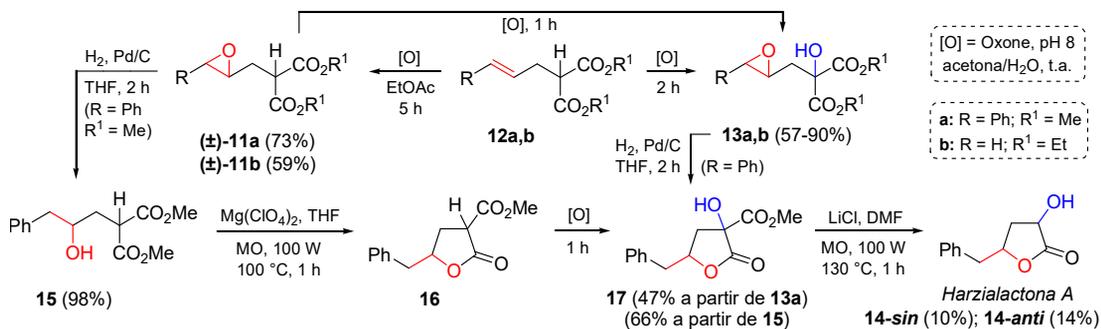


Esquema 4. Síntese de  $\beta$ -amino  $\gamma$ -lactamas **10** a partir de aziridino acetatos **7** e **8**.

## EPÓXIDOS E CICLOPROPANOS NA SÍNTESE DE FURANOS E LACTAMAS

$\gamma,\delta$ -Epóxi ésteres substituídos ( $\pm$ )-**11** (Esquema 5) podem sofrer reações regioseletivas de abertura do anel, possibilitando a obtenção de diversos compostos como  $\gamma$ -lactonas,  $\delta$ -lactamas e ciclopropanos.<sup>12</sup> Durante os estudos de epoxidação de alcenos  $\gamma,\delta$ -insaturados **12** com Oxone® em meio aquoso, conforme as condições descritas anteriormente (ver Esquema 3), verificou-se que o emprego de NaHCO<sub>3</sub> como base levou à formação de dois produtos, o  $\gamma,\delta$ -epóxi éster ( $\pm$ )-**11** e o derivado  $\alpha$ -hidroxilado **13**. Sugere-se que, em meio básico, o próton  $\alpha$  à carbonila do epóxi éster ( $\pm$ )-**11** seja removido, formando um enolato, o qual também é epoxidado pelo dimetildioxirano para gerar o derivado hidroxilado **13**.

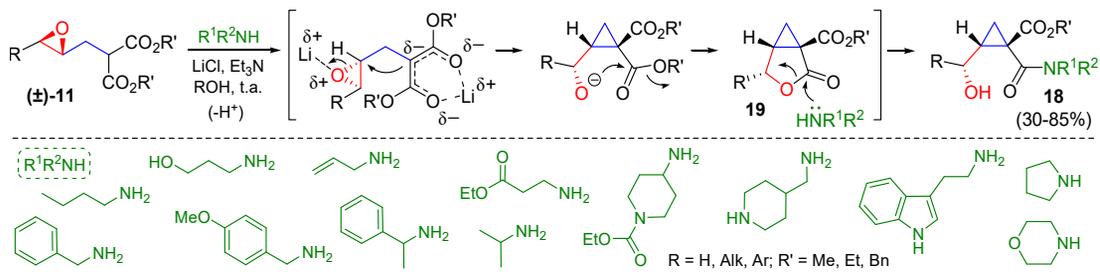
Na busca por condições reacionais mais seletivas, foi demonstrado que um sistema bifásico constituído de acetato de etila e H<sub>2</sub>O/acetona em tampão de fosfato (pH 8) favorecia a formação do epóxi ( $\pm$ )-**11** (Esquema 5), tendo em vista que o produto epoxidado recém-formado deveria permanecer na fase orgânica e não estaria exposto ao meio aquoso básico.<sup>13</sup> Por outro lado, em meio homogêneo tamponado (sem EtOAc) observa-se a formação quase exclusiva de **13**. A  $\alpha$ -hidroxilação direta de ( $\pm$ )-**11** em meio homogêneo também fornece o derivado **13**. Essas condições simples foram empregadas com sucesso em uma estratégia flexível para a síntese racêmica de ambos os diastereoisômeros do produto natural harzialactona A (**14**, Esquema 5). Inicialmente, a hidrogenólise do epóxi  $\alpha$ -hidroxilado **13** forneceu a lactona **17**, a qual sofreu descarboxilação de Krapcho para fornecer a  $\gamma$ -lactona desejada **14**. O intermediário-chave **17** foi preparado de modo mais eficiente (melhores rendimentos e diastereosseletividade) a partir de uma rota em 3 etapas consistindo de hidrogenólise do epóxi ( $\pm$ )-**11a**, lactonização do  $\gamma$ -hidróxi malonato resultante **15** mediada por Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> e posterior  $\alpha$ -hidroxilação da lactona **16** sob condições reacionais similares às descritas anteriormente.<sup>13,14</sup>



Esquema 5. Preparação de  $\gamma,\delta$ -epóxi ésteres **11** e **13** e seu emprego na síntese de  $\gamma$ -lactonas.

A aplicação sintética dos epóxi ésteres ( $\pm$ )-**11** também pôde ser demonstrada na obtenção de ciclopropanos funcionalizados (Esquema 6). Esses carbociclos são muito utilizados em síntese orgânica como blocos de construção versáteis, devido às suas características estruturais únicas combinadas com modos distintos de reatividade.<sup>15</sup> Além disso, o fragmento ciclopropil é comumente encontrado

em produtos naturais e compostos farmacologicamente ativos, tornando este anel tensionado um alvo sintético muito atraente.<sup>16</sup> A obtenção da ciclopropanocarboxamida **18** (contendo três centros estereogênicos adjacentes) teve origem a partir de um resultado até então inesperado.<sup>17</sup> Em estudos relacionados à abertura nucleofílica de epóxidos funcionalizados por aminas, objetivando gerar  $\delta$ -amino ésteres e  $\delta$ -lactamas, observou-se que o tratamento dos  $\gamma,\delta$ -epóxi ésteres ( $\pm$ )-**11** com aminas primárias e secundárias na presença de ácido de Lewis (LiCl em particular) levou à formação das ciclopropanocarboxamidas **18** (Esquema 6).

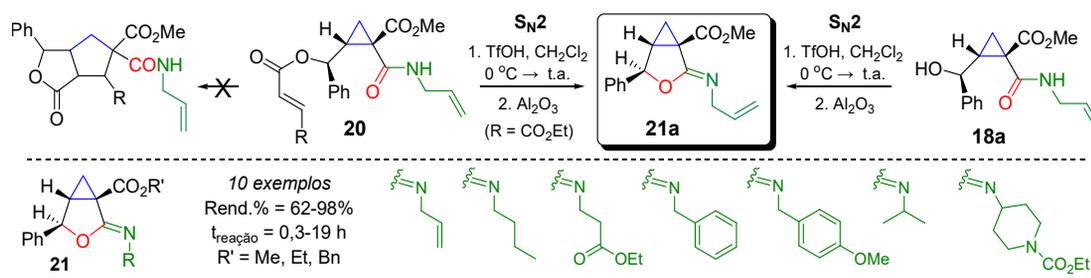


**Esquema 6.** Síntese one-pot de ciclopropanocarboxamidas funcionalizadas **18** a partir de  $\gamma,\delta$ -epóxi ésteres **11** e aminas.

A síntese das ciclopropanocarboxamidas **18** ocorre por um processo dominó, realizado sob condições reacionais simples e brandas, que consiste na ciclopropanação pela abertura do anel epóxido em ( $\pm$ )-**11**, seguida de lactonização com formação do intermediário bicíclico **19** e posterior aminólise da lactona. O método apresenta uma série de vantagens, incluindo elevada economia atômica e diastereoespecificidade. As condições reacionais foram otimizadas e verificou-se que a adição catalítica de trietilamina diminui significativamente o tempo reacional, enquanto o uso de solvente alcoólico (etanol ou metanol, dependendo do éster de partida) torna o processo sustentável. A metodologia foi estendida para uma variedade de aminas e  $\gamma,\delta$ -epóxi ésteres, demonstrando tolerância a diversos grupos funcionais. A generalidade do método foi atestada pela preparação de 25 ciclopropanocarboxamidas estruturalmente diversificadas, com rendimentos moderados a bons (30-85%).<sup>17-19</sup> A configuração relativa dos centros estereogênicos do intermediário lactônico **19** foi atribuída a partir da determinação, no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, da constante de acoplamento entre os hidrogênios metínicos (<sup>3</sup>J = 5 Hz), valor típico de um arranjo *sin* conforme dados da literatura para sistemas análogos.<sup>20</sup>

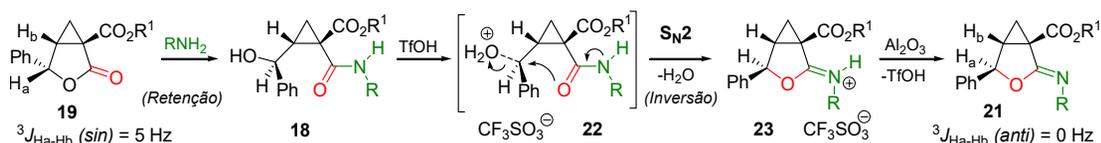
Foi observado que, dentre as aminas utilizadas, as primárias foram as mais reativas, seguidas pelas primárias  $\alpha$ -ramificadas e pelas secundárias (com exceção da pirrolidina, uma das mais reativas). Aminas aromáticas, menos nucleofílicas, não forneceram o produto de aminólise esperado devido à reduzida reatividade. O padrão de substituição dos epóxi ésteres precursores ( $\pm$ )-**11** também exerceu grande influência no progresso da reação, sendo os mais substituídos (e, conseqüentemente, mais estericamente impedidos) os que levaram a tempos reacionais mais longos.

O potencial sintético das ciclopropanocarboxamidas **18** foi avaliado em reações de acilação de álcoois empregando a esterificação de Steglich, que resultaram em ciclopropanos *O*-acilados **20** em bons rendimentos.<sup>21</sup> Tentativas de cicloadição [3+2] intra- e intermolecular para geração de heterociclos a partir dos ciclopropanos acilados **20** não levaram aos produtos bicíclicos esperados (Esquema 7). Por outro lado, durante esses estudos descobriu-se que o tratamento do derivado *O*-acilado **20** (R = CO<sub>2</sub>Et) com ácido trifílico gerou a ciclopropilideno iminolactona **21a**, oriunda de uma inesperada reação de iminolactonização.<sup>19</sup> Surpreendentemente, o comportamento químico observado para os ciclopropanos *O*-acilados **20** também foi demonstrado pelo álcool precursor **18a**, resultando na mesma iminolactona **21a** a partir do tratamento ácido. O método utilizando TfOH foi ampliado para outros álcoois **18** e mostrou tolerância a vários grupos funcionais, incluindo carboxil, carbamoil e alcóxi, bem como sistemas insaturados (Esquema 7). Em geral, a síntese diastereosseletiva das iminolactonas **21** foi alcançada em curtos tempos reacionais com rendimentos bons a excelentes (62-98%) e em alto grau de pureza após filtração em alumina neutra, sem a necessidade de etapas adicionais de purificação.<sup>19</sup>



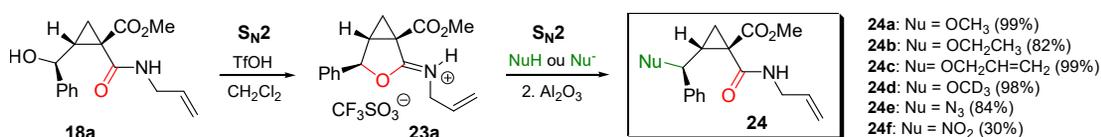
**Esquema 7.** Síntese da ciclopropilideno iminolactonas **21** a partir de ciclopropanocarboxamidas **18**.

Sugere-se que o processo de iminolactonização seja iniciado pela protonação do grupo hidroxila em **18**, mediada pelo TfOH, o qual desencadeia um ataque  $S_N2$  intramolecular do oxigênio amídico ao carbono benzílico em **22** levando à formação do triflato de imínio **23** com liberação de  $H_2O$ , que após neutralização resulta na iminolactona **21** (Esquema 8). O grupo fenil desempenha um papel fundamental devido ao seu efeito estabilizador da carga parcial positiva sobre o carbono benzílico em **22**, que é característico de um processo do tipo  $S_N2$  com forte caráter  $S_N1$ . Experimentos de controle com substratos sem o grupo fenil suportam essa hipótese, onde se verificou a baixa reatividade e ausência de quimiosseletividade. Adicionalmente, reações de derivatização comprovaram a inversão de configuração em **21**.<sup>19</sup>



**Esquema 8.** Mecanismo proposto para a iminolactonização.

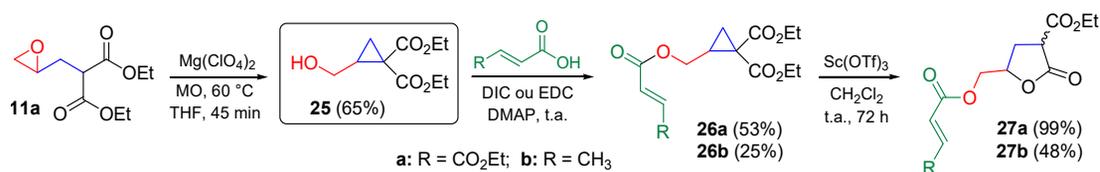
A reatividade das iminolactonas foi investigada frente a diversos nucleófilos (Esquema 9). Dessa forma, a adição de um álcool ao triflato de imínio **23a** pré-formado deu origem às ciclopropanocarboxamidas alcóxi substituídas **24a-d** em altos rendimentos após filtração em alumina. Essa mesma estratégia também foi aplicada com sucesso a  $N$ -nucleófilos ( $N_3^-$  e  $NO_2^-$ ), propiciando a introdução de diversas funcionalidades à cadeia lateral do anel ciclopropânico.



**Esquema 9.** Reatividade do triflato de imínio **23a** frente a nucleófilos.

Além do processo dominado para a obtenção das ciclopropanocarboxamidas **18**, foi desenvolvido um procedimento simples para a preparação de um ciclopropano do tipo 1,1-diéster **25** (Esquema 10). A sua síntese se dá a partir de um rearranjo do  $\gamma,\delta$ -epóxi éster terminal **11a** mediado por  $Mg(ClO_4)_2$  sob aquecimento por micro-ondas, fornecendo o ciclopropanometanol **25** após 45 minutos em 65% de rendimento.<sup>22</sup> A hidroxila primária presente em **25** foi submetida à esterificação de Steglich gerando os ésteres **26** como precursores de lactonas funcionalizadas **27**, as quais foram obtidas por expansão anelar na presença de  $Sc(OTf)_3$  como catalisador (Esquema 10).

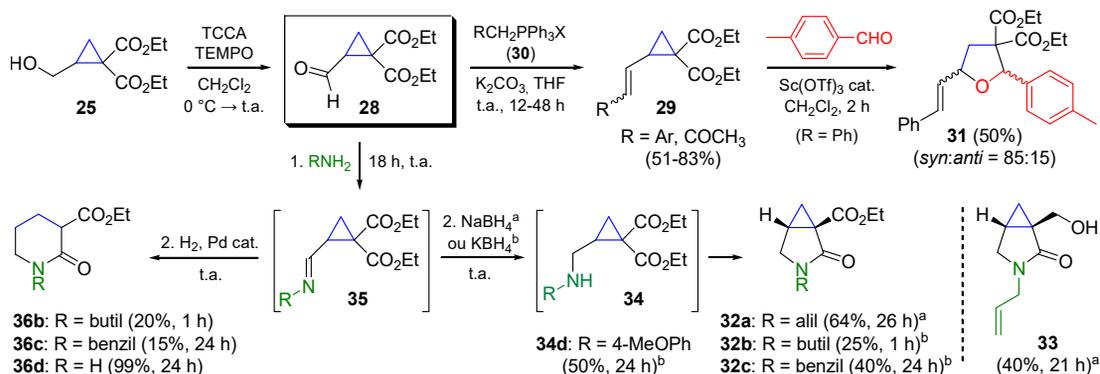
A importância sintética do ciclopropanometanol **25** também foi demonstrada por sua oxidação ao aldeído correspondente **28** utilizando uma combinação de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxil (TEMPO) catalítico, de acordo com um método adaptado da literatura<sup>23</sup> (Esquema 11). Além de empregar reagentes e condições reacionais simples, foi possível obter o aldeído **28** com 75% de rendimento em 20 minutos de reação, após filtração em celite seguida de um *work-up* aquoso.<sup>22</sup>



**Esquema 10.** Preparação do ciclopropano-1,1-diéster **25**, esterificação de Steglich e lactonização.

Dada a facilidade na obtenção do ciclopropanocarboxaldeído **28**, tornou-se atraente o seu emprego em reações com diferentes nucleófilos. Inicialmente, uma série de vinilciclopropanos **29** foi preparada mediante reação de Wittig de **28** com diferentes sais de fosfônio **30** (Esquema 11). A diastereosseletividade *trans:cis* é dependente da estrutura do sal de fosfônio de partida; dessa forma, íldeos semiestabilizados oriundos dos sais aromáticos **30** (R = Aril) geraram alcenos em razões *trans:cis* variando de 80:20 a 60:40, enquanto o íldeo estabilizado pelo grupo ceto (R = COCH<sub>3</sub>) forneceu o respectivo alceno *trans* **29d** como único produto. Devido ao padrão de substituição doador-aceptor do anel, vinilciclopropanos como **29a** (R = Ph) atuam como *synthon* 1,3-dipolar, sendo empregados na síntese de diversos compostos.<sup>24</sup> Assim, ele foi utilizado na cicloadição [3+2] com tolualdeído como dipolarófilo e Sc(OTf)<sub>3</sub> como catalisador, fornecendo o tetra-hidrofurano tetrassubstituído **31**.<sup>22</sup>

A versatilidade sintética do aldeído **28** também permitiu o desenvolvimento de um método *one-pot* para a síntese de ciclopropilideno lactamas **32**, a partir de um processo de iminação na presença de uma amina primária seguido de ciclização reductiva com boroidreto de sódio ou potássio<sup>22</sup> (Esquema 11). Um resultado particularmente interessante foi encontrado para a combinação de alilamina com NaBH<sub>4</sub>, em que se verificou a redução concomitante do grupo carboxilato, resultando na ciclopropilideno lactama hidroxilada **33**, um análogo de iminoaçúcares.<sup>25</sup> O uso de uma amina aromática como a *p*-anisidina não forneceu a bicilolactama esperada, devido à baixa propensão do intermediário **34d** de sofrer ciclização, sendo isolado como único produto do meio reacional. Além do uso de boroidretos, a hidrogenação catalítica também foi estudada no processo *one-pot* a partir do aldeído **28** e aminas (Esquema 11). Nesses casos, o emprego de H<sub>2</sub> na presença de um catalisador de paládio promoveu a lactamização com abertura simultânea do anel ciclopropânico gerando as  $\delta$ -lactamas **36**.<sup>22</sup> Esses resultados demonstram o grande potencial das metodologias concebidas a partir da reação entre ciclopropanocarboxaldeído **28** e aminas.



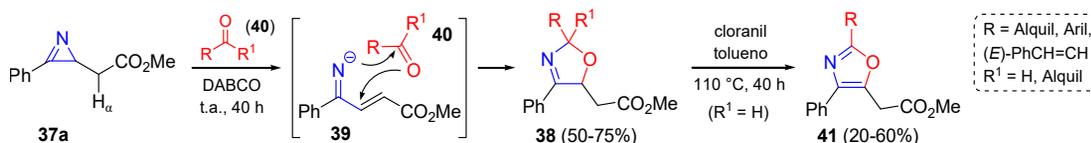
**Esquema 11.** Síntese do ciclopropanocarboxaldeído **28** e seu emprego na preparação de vinilciclopropanos **29** e na síntese *one-pot* das ciclopropilideno  $\gamma$ -lactamas **32** e **33** e das  $\delta$ -lactamas **36**.

## AZIRINAS NA SÍNTESE DE OXAZÓIS E IMIDAZÓIS

Assim como os demais ciclos de três membros discutidos anteriormente, 2*H*-azirinas apresentam um peculiar balanço entre reatividade e estabilidade. Nesse caso, a reatividade oriunda da tensão anelar e polarização da ligação C-N é exacerbada pela presença de uma insaturação C=N. Diversos *N*-heterociclos podem ser preparados por meio da clivagem de qualquer uma das três ligações presentes no anel

azirínico (C=N, C-N ou C-C).<sup>26</sup> Essa clivagem pode ser promovida seletivamente por meio do controle cuidadoso das condições reacionais e da utilização de precursores contendo substituintes estrategicamente posicionados em torno do anel.

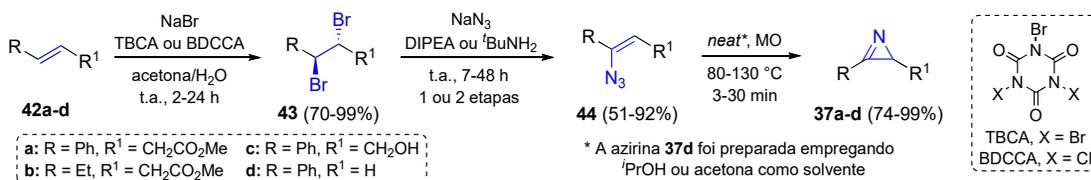
Em 1996, Sá e Kascheres reportaram<sup>27</sup> a reatividade diferenciada do azirino-2-acetato **37a** e o seu emprego na síntese de 3-oxazolinas **38** (Esquema 12). Devido à presença de um grupamento metileno ativado adjacente ao anel, o tratamento da azirina **37a** com DABCO promoveu a abstração do H<sub>α</sub>, seguida de clivagem da ligação C-N, resultando no ânion iminil **39**. A reação entre esse intermediário inusitado e compostos carbonilados **40** gerou 3-oxazolinas tri- e tetrassubstituídas **38**. Os autores ainda demonstraram que as oxazolinas trissubstituídas (R<sup>1</sup> = H) podem ser aromatizadas aos seus respectivos oxazóis **41** quando submetidas a aquecimento em presença de cloranil.



**Esquema 12.** Síntese de 3-oxazolinas **38** e oxazóis **41** a partir do azirino-2-acetato **37a**.

Mais de 20 anos depois, o azirino-2-acetato **37a** continua a ser um bloco de construção relevante em síntese orgânica. No MESOLab, buscou-se desenvolver uma rota sintética eficiente e ambientalmente amigável para a preparação do derivado **37a** e outras 2*H*-azirinas funcionalizadas **37**.<sup>28</sup> A síntese foi realizada a partir dos alcenos **42a-d**, os quais foram inicialmente submetidos a uma reação de dibromação (Esquema 13). A reação de adição eletrofílica ocorreu empregando uma combinação de NaBr e ácido tribromoisocianúrico (TBCA) ou ácido bromodicloroisocianúrico (BDCCA), em acetona e H<sub>2</sub>O.<sup>29</sup> Os compostos dibromados **43** foram obtidos de forma diastereosseletiva, sem a necessidade de utilizar reagentes tóxicos e corrosivos, tais como Br<sub>2</sub> ou HBr. Posteriormente, o tratamento de **43** com NaN<sub>3</sub> e uma base nitrogenada apropriada (<sup>t</sup>BuNH<sub>2</sub> ou DIPEA - *N,N*-di-isopropiletilamina) em DMSO resultou nas vinil azidas **44**, por meio da substituição quimiosseletiva de um dos átomos de bromo por azida e eliminação regioseletiva de HBr.

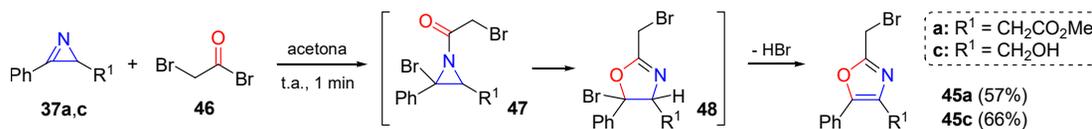
A síntese das azirinas **37a-d** foi realizada a partir da termólise das vinil azidas **44**. Durante a otimização dessa etapa reacional, buscou-se evitar os solventes convencionalmente utilizados para essa transformação, como benzeno, tolueno ou 1,4-dioxano, principalmente devido à sua elevada toxicidade. A síntese das azirinas **37** procedeu de forma altamente satisfatória quando as vinil azidas **44** foram submetidas à irradiação de micro-ondas, sem a necessidade de solvente ou aditivos. As reações ocorreram em temperaturas que variaram entre 80 e 130 °C, resultando nos produtos de interesse **37** de forma rápida (3-30 min) e em altos rendimentos (74-99%).<sup>28</sup>



**Esquema 13.** Rota sintética para a preparação de azirinas **37** a partir de alcenos funcionalizados **42**.

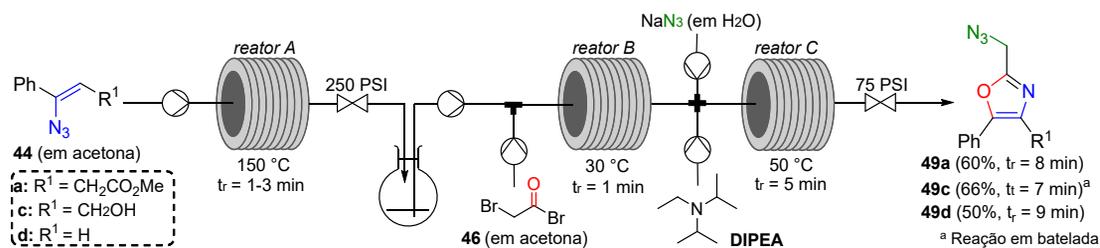
A reatividade das azirinas sintetizadas **37** diante do brometo de bromoacetila (**46**) foi então investigada pelo grupo de pesquisa, objetivando a síntese de 2-(bromometil)oxazóis inéditos **45** devido ao potencial valor dessas moléculas como intermediários sintéticos.<sup>30</sup> A reação entre as azirinas **37a** ou **37c** e o brometo de acila **46** em acetona produziu os bromo oxazóis desejados **45** de forma extremamente rápida e à temperatura ambiente<sup>28,31</sup> (Esquema 14). Propõe-se que a reação seja iniciada pela adição da azirina **37** ao brometo **46**, propiciando a formação da *N*-acilaziridina **47**. A expansão do anel aziridínico resulta na 2-oxazolina **48**, que sofre aromatização ao oxazol **45** via eliminação de HBr, sem a necessidade de qualquer aditivo básico. É importante ressaltar que esse método promove uma reação de expansão anelar via clivagem da ligação C=N, diferente do método descrito por Sá e Kascheres<sup>27</sup>

(ver Esquema 12), o que permite a síntese de oxazóis com diferentes padrões de substituição (**41** e **45**) a partir da mesma azirina precursora **37a**.



**Esquema 14.** Síntese de 2-(bromometil)oxazóis **45** por meio da reação entre 3-arylazirinas **37** e o brometo de acila **46**.

Devido à aromaticidade do anel oxazólico, o grupo bromometil ligado ao C-2 é altamente reativo diante de reações de substituição nucleofílica.<sup>30</sup> Assim, os bromo oxazóis **45** podem ser empregados na síntese de uma ampla gama de oxazóis funcionalizados sob condições brandas e simples. Para demonstrar essa aplicação sintética, desenvolveu-se um processo multietapas em regime de fluxo contínuo para a síntese de 2-(azidometil)oxazóis **49** a partir de vinil azidas **44**, via a formação *in situ* de azirinas **37** e bromo oxazóis **45**.<sup>31</sup> O desenvolvimento do método em fluxo contínuo foi realizado em colaboração com o Prof. C. Oliver Kappe (Universidade de Graz, Áustria). Buscando a integração do processo, todas as etapas reacionais ocorreram utilizando acetona como solvente. Observou-se que a termólise das vinil azidas **44** em acetona ocorreu de forma satisfatória, assim como a condição sem solvente previamente descrita (ver Esquema 13). Visando à intensificação do processo, a termólise de **44** foi realizada a 150 °C (*reator A*), produzindo as azirinas **37** em tempos reacionais reduzidos (1-3 min). A azirina intermediária **37** reagiu com a solução do brometo **46** no *reator B*, resultando no bromidrato do oxazol **45**. Essa solução foi diretamente alimentada no *reator C*, onde a substituição nucleofílica de bromo por azida ocorre em presença de uma solução aquosa de  $\text{NaN}_3$  e DIPEA. Ao final do processo, os azido oxazóis **49a** e **49d** foram obtidos em bons rendimentos e tempos de residência extremamente baixos ( $t_r = 8$  ou 9 min). Esse processo integrado é especialmente conveniente para a preparação de azido oxazóis como **49d**, evitando o isolamento da azirina precursora **37d**, que é menos estável por ser monossubstituída. Infelizmente, o azido oxazol **49c** não foi obtido de forma satisfatória em regime de fluxo contínuo, devido à precipitação do bromidrato do oxazol **45c** no *reator B*. Nesse caso, os parâmetros do sistema em fluxo foram reproduzidos em uma reação *one-pot* em batelada, resultando no azido oxazol **49c** em 66% de rendimento e tempo total de reação de sete minutos.

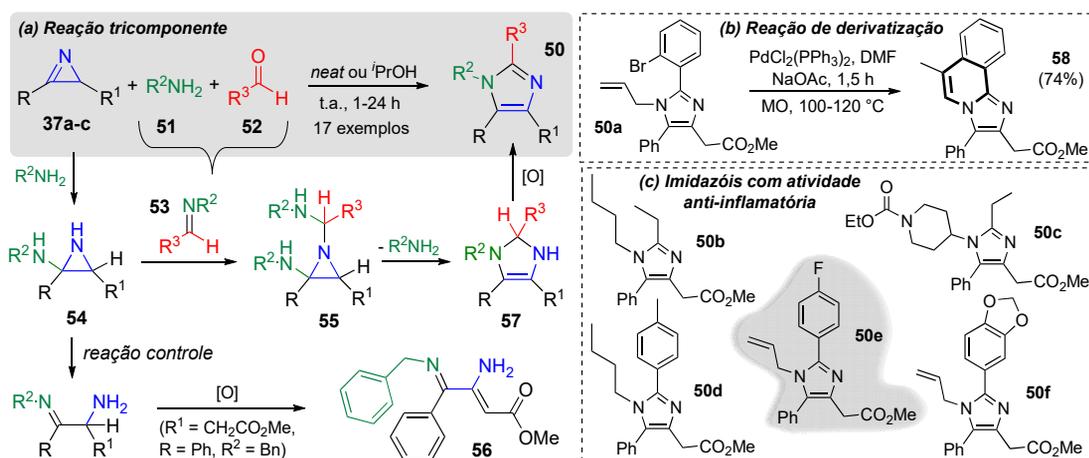


**Esquema 15.** Processo multietapas para a síntese de azido oxazóis **49** a partir de vinil azidas **44** em fluxo contínuo.

As azirinas **37** também foram utilizadas para a preparação de imidazóis tetrassubstituídos. Buscou-se desenvolver um novo método para a síntese de imidazóis funcionalizados, guiado pelos preceitos da química verde, que eliminasse o uso de aditivos, evitasse etapas reacionais desnecessárias e favorecesse o emprego de condições reacionais simples e amplamente acessíveis. Dessa forma, os imidazóis **50** foram preparados a partir da reação tricomponente entre uma azirina **37**, uma amina **51** e um aldeído **52** em condições sem solvente ou empregando  $^i\text{PrOH}$ <sup>32</sup> (Esquema 16a). Sugere-se que a reação ocorra pela formação *in situ* da imina **53**. Reações de controle demonstraram que a reação é acelerada quando há um pequeno excesso da amina de partida **51**, o que indica que ela também pode estar atuando como promotora da reação, possivelmente gerando a 2-aminoaziridina **54** que reage posteriormente com a imina **53** para produzir o aduto tetracomponente **55**. Essa proposta foi corroborada pela formação da enamino imina **56** quando a reação ocorre na ausência do aldeído **52** (Esquema 16a, *reação controle*). Foram preparados 17 imidazóis inéditos **50** em bons rendimentos (39-83%) e sem

a necessidade de catalisadores metálicos ou meio anidro. Ainda, é importante ressaltar que não houve necessidade do uso de agentes oxidantes, sendo que a aromatização do provável intermediário imidazolina **57** ao heterociclo **50** ocorre espontaneamente em presença de ar.

Para explorar possíveis aplicações sintéticas dos imidazóis **50**, foram estudadas reações de derivatização que agregassem complexidade estrutural a esses heterociclos. Vislumbrou-se que o imidazol **50a** poderia servir de substrato modelo para o estudo de reações de acoplamento intramolecular do tipo Heck. De fato, quando o imidazol **50a** foi aquecido em presença de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  e NaOAc em DMF, o produto de acoplamento imidazo[2,1-*a*]isoquinolina **58** foi obtido em 74% de rendimento<sup>32</sup> (Esquema 16b). Derivados de imidazo[1,2-*a*]piridinas apresentam uma ampla gama de atividades biológicas, tais como antitumoral, antiviral e antimicrobiana.<sup>33</sup> Por isso, tem-se como perspectiva futura a síntese de outros exemplos dessa classe e a avaliação de sua atividade biológica.

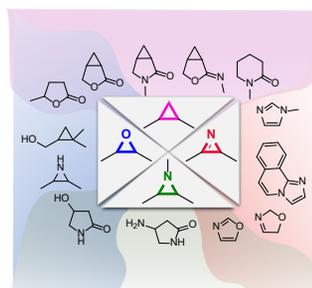


**Esquema 16.** (a) Método tricomponente para a síntese de imidazóis **50**; (b) Preparação do imidazo[2,1-*a*]isoquinolina **58** via acoplamento intramolecular de **50a**; (c) Exemplos representativos de imidazóis **50b-f** com atividade anti-inflamatória.

A importância dos imidazóis tetrassubstituídos **50** em química medicinal foi estabelecida a partir da colaboração com o Prof. Eduardo M. Dalmarco (Departamento de Farmácia, UFSC).<sup>4</sup> Entre os diversos imidazóis testados, cinco deles (**50b-f**) apresentaram significativa atividade anti-inflamatória *in vitro* (Esquema 16c). Em particular, o 4-fluorofenil imidazol **50e** também exibiu pronunciada atividade *in vivo* em ensaios contra lesão aguda pulmonar, além de baixa toxicidade em testes preliminares. Esses resultados indicam que o imidazol **50e** é um ótimo candidato na busca pelo tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), que é uma condição severa relacionada a altas taxas de mortalidade (acima de 45%) e que ainda não possui agentes anti-inflamatórios eficazes para fins terapêuticos.

## CONCLUSÕES

A Figura 1 apresenta, de maneira esquemática, as diversas classes de compostos carbocíclicos e heterocíclicos preparados a partir dos anéis de três membros que foram apresentados e discutidos neste capítulo. Nos últimos 20 anos, foram produzidas no MESOLab mais de 500 substâncias até então inéditas, sendo que a síntese, purificação e caracterização completa de centenas delas foi possível graças aos estudos envolvendo a preparação e a reatividade de epóxidos, aziridinas, azirinas e ciclopropanos estruturalmente diversificados. Esses precursores versáteis viabilizaram o desenvolvimento de procedimentos sintéticos mais eficientes, benignos e sustentáveis para a preparação de diversos núcleos heterocíclicos e compostos multifuncionalizados.



**Figura 1.** Anéis de três membros em síntese.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho é dedicado a todos os membros do MESOLab (passados e presentes), por suas contribuições científicas e por terem construído a história deste grupo de pesquisa. Os autores agradecem à Central de Análises (Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina), pelas análises de RMN e IV, e ao CEBIME (Laboratório Central de Biologia Molecular e Estrutural, UFSC), pelas análises de massas. Agradecimentos especiais às agências nacionais de fomento CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e FAPESC (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Santa Catarina) e ao INCT-Catálise/FAPESC/CNPq/CAPES, pelos financiamentos de projetos e bolsas de estudos.

## REFERÊNCIAS

- (a) Sheldon, R. A. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 32; (b) Marion, P.; Bernela, B.; Piccirilli, A.; Estrine, B.; Patouillard, N.; Guilbot, J.; Jérôme, F. *Green Chem.* **2017**, *19*, 4973.
- (a) Assunção, L. S.; Kretzer, I. F.; Restrepo, J. A. S.; Mello Jr., L. J.; Silva, A. H.; Oliveira, E. M.; Ferreira, M.; Sá, M. M.; Creczynski-Pasa, T. B. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **2019**, *1863*, 1332; (b) Ferreira, M.; Assunção, L. S.; Silva, A. H.; Filippin-Monteiro, F. B.; Creczynski-Pasa, T. B.; Sá, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *129*, 151; (c) Cisolotto, J.; Ferreira, M.; Filippin-Monteiro, F. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M.; Creczynski-Pasa, T. B. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2015**, *15*, 353; (d) Ferreira, M.; Assunção, L. S.; Filippin-Monteiro, F. B.; Creczynski-Pasa, T. B.; Sá, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 411.
- (a) Silveira, G. P.; Ferreira, M.; Fernandes, L.; Moraski, G. C.; Cho, S.; Hwang, C.; Franzblau, S. G.; Sá, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6486; (b) Batista, B. G.; Lana, D. F. D.; Silveira, G. P.; Sá, M. M.; Ferreira, M.; Russo, T. V. C.; Canto, R. F. S.; Barbosa, F. A. R.; Braga, A. L.; Kaminski, T. F. A.; Oliveira, L. F. S.; Machado, M. M.; Lopes, W.; Vainstein, M. H.; Teixeira, M. L.; Andrade, S. F.; Fuentefria, A. M. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 11926; (c) Lana, D. F. D.; Giuliani, L. M.; Reolon, J. B.; Lopes, W.; Vainstein, M. H.; Danielli, L. J.; Bergamo, V. Z.; Pippi, B.; Apel, M. A.; Teixeira, M. L.; Oliveira, L. F. S.; Machado, M. M.; Andrade, S. F.; Sá, M. M.; Ferreira, M.; Munaretto, L. S.; Silveira, G. P.; Fuentefria, A. M. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 11663.
- (a) Nascimento, M. V. P. S.; Munhoz, A. C. M.; Fachin, B. M. C.; Fratoni, E.; Rossa, T. A.; Sá, M. M.; Campa, C. C.; Ciraolo, E.; Hirsch, E.; Dalmarco, E. M. *Biomed. Pharmacother.* **2019**, *111*, 1399; (b) Nascimento, M. V. P. S.; Munhoz, A. C. M.; Theindl, L. C.; Mohr, E. T. B.; Saleh, N.; Parisotto, E. B.; Rossa, T. A.; Creczynski-Pasa, T. B.; Filippin-Monteiro, F. B.; Sá, M. M.; Dalmarco, E. M. *Inflammation* **2018**, *41*, 1334.
- (a) Sá, M. M.; Ferreira, M.; Caramori, G. F.; Zaramello, L.; Bortoluzzi, A. J.; Faggion Jr., D.; Domingos, J. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5180; (b) Sebrão, D.; Sá, M. M.; Nascimento, M. G. *Process Biochem.* **2011**, *46*, 551; (c) Meier, L.; Monteiro, G. C.; Baldissera, R. A. M.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 859; (d) Sá, M. M.; Meier, L.; Fernandes, L.; Pergher, S. B. C. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1625; (e) Sá, M. M.; Meier, L. *Synlett* **2006**, 3474.
- (a) Munaretto, L. S.; Ferreira, M.; Gouvêa, D. P.; Bortoluzzi, A. J.; Assunção, L. S.; Inaba, J.; Creczynski-Pasa, T. B.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131231; (b) Ferreira, M.; Bisol, T. B.; Conceição, H. P.; Russo, T. V. C.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Synthesis* **2017**, *49*, 667; (c) Ferreira, M.; Sá, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 829; (d) Meier, L.; Ferreira, M.; Sá, M. M. *Heteroatom Chem.* **2012**, *23*, 179; (e) Sá, M. M.; Fernandes, L.; Ferreira, M.; Bortoluzzi, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1228; (f) Fernandes, L.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9983.
- (a) González-Granda, S.; Costin, T. A.; Sá, M. M.; Gotor-Fernández, V. *Molecules* **2020**, *25*, 931; (b) Costin, T. A.; Dutra, L. G.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4549; (c) Dutra, L. G.; Saibert, C.; Vicentini, D. S.; Sá, M. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *386*, 35; (d) Sá, M. M.; Silveira, G. P.; Bortoluzzi, A. J.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5441; (e) Padwa, A.; Sá, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 231; (f) Fantinel, M.; Valiati, N.; Moro, P. A. M.; Sá, M. M. *Tetrahedron* **2021**, *86*, 132081; (g) Russo, T. V. C.; Sá, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 4174.
- (a) Kascheres, A. J. Em *Química Orgânica Sintética - Brasil. Utilização de anéis pequenos em síntese orgânica*. Comasseto, J. V. (ed.). Porto Alegre, 1987, p. 65; (b) Kascheres, C. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 945.
- (a) Hubbell, A. K.; Coates, G. W. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 13391; (b) Bisol, T. B.; Sá, M. M. *Quím. Nova* **2007**, *30*, 106; (c) Padwa, A.; Murphree, S. S. *ARKIVOC* **2006**, *iii*, 6. (d) Sweeney, J. B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247.
- (a) Bisol, T. B.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 948; (b) Bisol, T. B. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2011.
- Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958.
- (a) Lambert, J. D.; Rice, J. E.; Hong, J.; Hou, Z.; Yang, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 873;

- (b) Ok, T.; Jeom, A.; Lee, J.; Lim, J. H.; Hong, C. S.; Lee, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7390.
13. Sá, M. M.; Peterle, M. M.; Marques, M. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 1779.
14. Oliveira, C. C.; Marques, M. V.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Santos, V. G.; Santos, E. A. F.; Eberlin, M. N.; Sá, M. M.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5180.
15. (a) Budynina, E. M.; Ivanov, K. L.; Sorokin, I. D.; Melnikov, M. Y. *Synthesis* **2017**, *49*, 3035; (b) Green, J. R.; Snieckus, V. *Synlett* **2014**, *25*, 2258. (c) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151.
16. (a) Chen, D. Y.-K.; Pouwer, R. H.; Richard, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631; (b) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
17. Marques, M. V. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2014.
18. Marques, M. V.; Sá, M. M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4650.
19. Maximiano, A. P.; Sá, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6515.
20. Shuto, S.; Ono, S.; Hase, Y.; Kamiyama, N.; Takada, H.; Yamasihita, K.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 915.
21. Maximiano, A. P. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2020.
22. Maximiano, A. P.; Ramos, G. S.; Marques, M. V.; Sá, M. M. *Synthesis* **2021**, *53*, 2408.
23. De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041.
24. (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242; (b) Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122; (c) Ivanova, O. A.; Chagarovskiy, A. O.; Shumsky, A. N.; Krasnobrov, V. D.; Levina, I. I.; Trushkov, I. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 543-560.
25. (a) Hensienne, R.; Hazelard, D.; Compain, P. *Arkivoc* **2019**, *4*, 4; (b) Stocker, B. L.; Dangerfield, E. M.; Win-Mason, A. L.; Haslett, G. W.; Timmer, M. S. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1615.
26. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2555.
27. Sá, M. C. M.; Kascheres, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3749.
28. Rossa, T. A. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil, 2019.
29. Mendonça, G. F.; Almeida, L. S.; Mattos, M. C. S.; Esteves, P. M.; Ribeiro, R. S. *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 603.
30. Patil, P. C.; Luzzio, F. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 757.
31. Rossa, T. A.; Suveges, N. S.; Sá, M. M.; Cantillo, D.; Kappe, C. O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 506.
32. Rossa, T. A.; Fantinel, M.; Bortoluzzi, A. J.; Sá, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 4171.
33. (a) Ravi, C.; Adimurthy, S. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1019; (b) Deep, A.; Bhatia, R. K.; Kaur, R.; Kumar, S.; Jain, U. K.; Singh, H.; Batra, S.; Kaushik, D.; Deb, P. K. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 238.

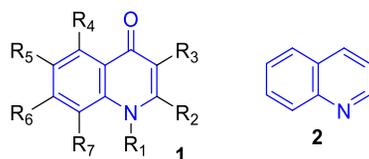
## LNHC E A QUÍMICA DAS 4-OXOQUINOLINAS

Fernanda da C. S. Boechat, Pedro N. Batalha,  
Luana da S. M. Forezi, Letícia V. Faro e Maria Cecília B. V. de Souza<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** quinolonas; nucleosídeos; triazóis

## INTRODUÇÃO

Desde os anos 1990, o Laboratório de Nucleosídeos, Heterociclos e Carboidratos da UFF (LNHC) vem estudando o núcleo 4-oxoquinolínico **1**, explorando sua versatilidade sintética de modo a se alcançar diversas modificações estruturais em diferentes posições desse arcabouço químico para o preparo de uma biblioteca de derivados sintéticos potencialmente bioativos.



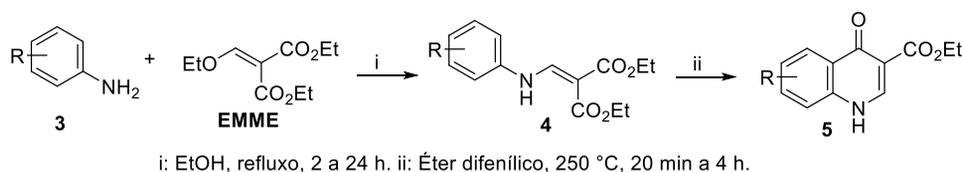
**Figura 1.** Estruturas do núcleo 4-oxoquinolínico e da quinolina.

As 4-oxoquinolinas são derivados oxidados da quinolina **2**, cujo núcleo está presente nas estruturas de uma série de fármacos amplamente utilizados na clínica médica como antibacterianos de vasto espectro de ação. Entretanto, a atividade biológica dessa classe de substâncias não se limita à ação antibacteriana: atividades não clássicas, como antivirais, antitumorais e antiparasitárias, por exemplo, também são frequentemente relatadas na literatura. A estrutura em si desse núcleo, bem como a presença de substituintes diversos em diferentes posições do heterociclo, permite explorar sua química de forma abrangente. Dessa forma, neste capítulo vamos expor a forma como exploramos este sistema químico, na busca por novos agentes potencialmente bioativos para serem empregados no tratamento de diversas patologias.

### SÍNTESE DO NÚCLEO 3-CARBETÓXI-4-OXOQUINOLÍNICO: METODOLOGIA DE GOULD-JACOBS

O núcleo 4-oxoquinolínico pode ser obtido utilizando-se diferentes metodologias sintéticas, entre as quais se destaca a metodologia de Gould-Jacobs.<sup>1</sup> Nessa metodologia, inicialmente uma anilina devidamente substituída **3** é reagida com etóxi-metileno malonato de dietila (EMME), uma reação de adição de Michael, seguida de eliminação, para formação do respectivo  $\beta$ -anilinoacrilato de dietila (**4**). Em seguida, a ciclização térmica desse  $\beta$ -anilinoacrilato leva à formação da 3-carbetóxi-4-oxoquinolina **5** (Esquema 1).<sup>1</sup>

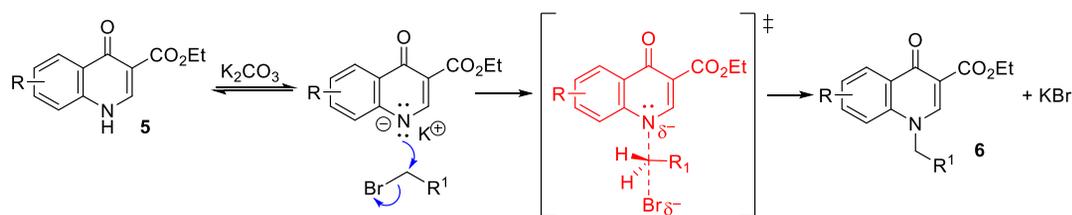
<sup>a</sup> Laboratório de Nucleosídeos, Heterociclos e Carboidratos, Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho



**Esquema 1.** Metodologia de Gould-Jacobs para a obtenção de derivados 4-oxoquinolínicos.

## SOLUBILIDADE DE 4-OXOQUINOLINAS E REAÇÕES DE N-ALQUILAÇÃO

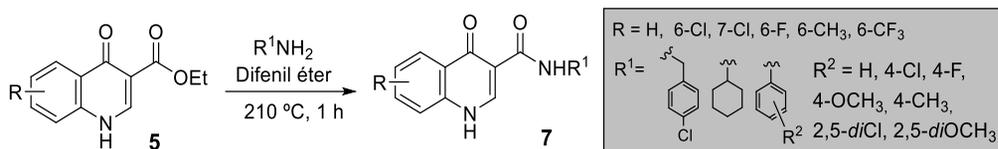
Os derivados 1*H*-4-oxoquinolínicos em geral são muito pouco solúveis na maioria dos solventes orgânicos usuais. Uma das estratégias para se aumentar a solubilidade dessas substâncias em diferentes solventes orgânicos é a realização de reações de *N*-alquilação. Nessas reações, que viemos estudando, primeiramente o nitrogênio do núcleo 4-oxoquinolínico **5** é desprotonado, empregando-se, por exemplo, carbonato de potássio como base, produzindo a espécie aniônica, mais nucleofílica, *in situ*. Em seguida, ocorre o deslocamento nucleofílico a um haleto de alquila, em reação de substituição nucleofílica alifática bimolecular, para formação dos derivados *N*-alquilados **6** (Esquema 2). Essa reação acontece com tempo reacional de 24 a 72 horas, utilizando-se DMF como solvente, sob refluxo.<sup>2</sup>



**Esquema 2.** Mecanismo da reação de *N*-alquilação de derivados 4-oxoquinolínicos.

## 4-OXOQUINOLINAS-3-CARBOXAMIDAS

Com o intuito de ampliar o escopo de derivados 4-oxoquinolínicos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisas, com possíveis aplicações biológicas, foi desenvolvida a síntese de uma série de derivados contendo o grupamento carboxamida na posição 3 do anel oxoquinolínico.<sup>3</sup> Assim, as 4-oxoquinolinas **5** foram submetidas à reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento éster, utilizando diferentes aminas como nucleófilos e difenil éter como solvente, a 210 °C durante 1 hora (Esquema 3). As 4-oxoquinolino-3-carboxamidas **7a** (R = 6-Cl; R<sup>1</sup> = 4-CH<sub>3</sub>Ph) e **7b** (R = 6-Cl; R<sup>1</sup> = 2,5-*di*ClPh) exibiram atividade citotóxica significativa contra a linhagem celular de câncer gástrico (ACP03), com valores de IC<sub>50</sub> de 1,92 e 5,18 μM, respectivamente, através da inibição da topoisomerase II. Embora o IC<sub>50</sub> da doxorubicina seja menor do que os de **7a** e **7b**, esses derivados foram dez vezes mais seletivos contra células cancerosas do que diante de células saudáveis.

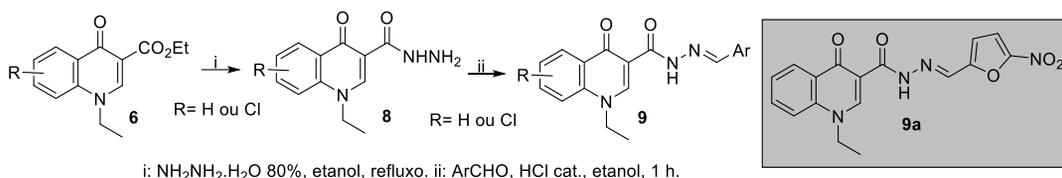


**Esquema 3.** Metodologia para a obtenção de derivados 4-oxoquinolino-3-carboxamídicos.

Estudos relativos à reação de *N*-etilação, empregando-se *N*-benzil-4-oxoquinolina-3-carboxamida como substância padrão, mostraram que a alquilação ocorre regioseletivamente no nitrogênio do grupo oxoquinolina, e não na porção carboxamida.<sup>2</sup>

#### 4-OXOQUINOLINAS-3-ACILIDRAZONAS

Derivados 4-oxoquinolínicos contendo a unidade acilidrazona em C-3 podem ser obtidos a partir da condensação entre carbo-hidrazidas adequadas **8** e aldeídos devidamente substituídos. A carbo-hidrazida **8** é obtida por reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento éster da 4-oxoquinolina **6**, reagindo-se com hidrato de hidrazina 80% em etanol, sob refluxo. Uma vez obtida, a carbo-hidrazida ao ser reagida com aldeídos diversos, sob catálise ácida, leva aos derivados 4-oxoquinolínicos-3-acilidrazonas **9**.<sup>4</sup>



**Esquema 4.** Síntese de 3-carbo-hidrazidas e 3-acilidrazonas, derivados 4-oxoquinolínicos.

Apenas um diastereoisômero é formado nessa última etapa sintética, conforme pode ser evidenciado por dados espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  (presença de um único singlete entre 8,64 e 8,46 ppm, relativo ao hidrogênio da ligação N-H vizinho ao nitrogênio imínico).<sup>4</sup> Esses dados, associados aos de difração de raios-X confirmam a obtenção do estereoisômero *E*.<sup>5</sup>

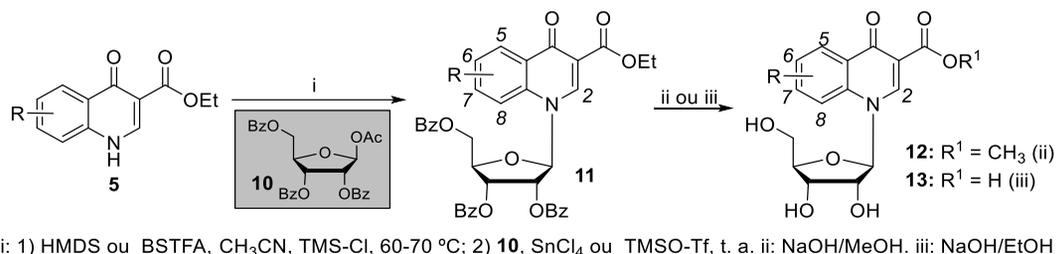
Esses derivados foram avaliados diante do *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) na concentração de 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , entre os quais se destacou a acilidrazona **9a**, que se mostrou efetiva frente o *M. tuberculosis*, com MIC 6,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , melhor que o de algumas substâncias descritas na literatura, e similar ao de alguns fármacos de referência (rifampicina). Dessa forma, **9a** pode ser considerado para exploração de novas modificações estruturais visando ao desenvolvimento de derivados 4-oxoquinolínicos, mais potentes e mais seletivos para a atividade biológica em questão.<sup>4</sup> Alguns desses derivados 4-oxoquinolino-3-acilidrazonas do tipo **9** também foram capazes de inativar o vírus herpes simples do tipo 1 (HSV-1), em concentração 50  $\mu\text{M}$ .<sup>6</sup>

#### RIBONUCLEOSÍDEOS 4-OXOQUINOLÍNICOS

Em 1996, com o intuito de sintetizar análogos de ribonucleosídeos naturais para investigar sua atividade antiviral, foi proposto por nosso grupo o acoplamento entre derivados 4-oxoquinolínicos e uma unidade ribosídica.<sup>7</sup> Os estudos se iniciaram com a pesquisa da viabilidade do emprego da metodologia desenvolvida e aprimorada por Vorbrüggen et al. a partir da década de 1970,<sup>8,9</sup> que envolvia a prévia sililação de bases nitrogenadas, seguida de reação com o derivado ribosídico peracilado adequado, sob catálise de ácido de Lewis.<sup>8,9</sup>

Ao reagir derivados 4-oxoquinolínicos **5** com uma mistura de hexametildisilano (HMDS) e clorotrimetilsilano (TMS-Cl), com subsequente adição de **10**, sob catálise de cloreto estânico anidro, uma mistura complexa de produtos foi obtida e não originou qualquer ribonucleosídeo.<sup>7</sup> Segundo dados da literatura, de 1968,<sup>10</sup> sobre a eficiência do reagente *bis*-trimetilsililtrifluoroacetamida (BSTFA) para sililação de compostos orgânicos, decidiu-se empregá-lo como alternativa para a sililação das 4-oxoquinolinas. Assim, modificou-se o procedimento anterior substituindo-se o HMDS por BSTFA, o que resultou nos ribonucleosídeos protegidos **11a** ( $\text{R} = 8\text{-CH}_3$ ) e **11b** ( $\text{R} = 6\text{-CH}_3$ ) em rendimentos de 5% e 74%, respectivamente (Esquema 5).<sup>7</sup> O baixo rendimento na obtenção de **11a** foi atribuído a possível impedimento estérico exercido pelo grupo metila presente na posição C-8 do núcleo 4-oxoquinolínico.<sup>11</sup> Em 1981, os estudos de Vorbrüggen e Höfle<sup>9</sup> apontavam para o fato de que, para alguns tipos de bases nitrogenadas sililadas, o emprego de cloreto estânico como catalisador na reação de acoplamento com carboidratos peracilados não resultava em rendimentos satisfatórios quanto aos nucleosídeos desejados, ou esses nem mesmo se formavam. Desse modo, promoveu-se a substituição do catalisador cloreto estânico pelo trimetilsilil trifluorometanossulfonato (TMSO-Tf). Empregando-se uma mistura BSTFA/1% TMS-Cl para a sililação de **5b** ( $\text{R} = 6\text{-CH}_3$ ), seguindo-se de acoplamento com a ribose peracilada **10** e ainda empregando TMS-OTf como catalisador, o ribonucleosídeo **11b** foi

obtido com 81% de rendimento. Apesar desse bom resultado, esse método não levou ao isolamento do ribonucleosídeo **11a**.<sup>7</sup>



**Esquema 5.** Rota sintética empregada na obtenção de ribonucleosídeos 4-oxoquinolínicos desprotegidos no anel ribosídico.

Nas reações de *N*-glicosilação, o acoplamento entre o carboidrato peracilado **10** e as 4-oxoquinolinas **5** ocorre através do ataque nucleofílico do nitrogênio do heterociclo ao carbono anomérico do carboidrato. Inicialmente ocorre a sililação, aumentando a nucleofilicidade do átomo de nitrogênio (Esquema 6a). A utilização de ácido de Lewis aumenta a eletrofilicidade do carbono anomérico, através da complexação entre o catalisador e o oxigênio do grupo acetil ligado ao carbono anomérico (Esquema 6b). A estereosseletividade na formação da ligação glicosídica é garantida pela formação do intermediário eletrofílico, o íon aciloxônio **14**, através da assistência anquimérica do grupo benzoil presente em C-2'. Uma vez tendo sido formado este intermediário, o ataque nucleofílico pelo heterociclo sililado é feito pela face menos impedida estericamente, levando à obtenção exclusiva dos β-nucleosídeos (Esquema 6c).<sup>7</sup>

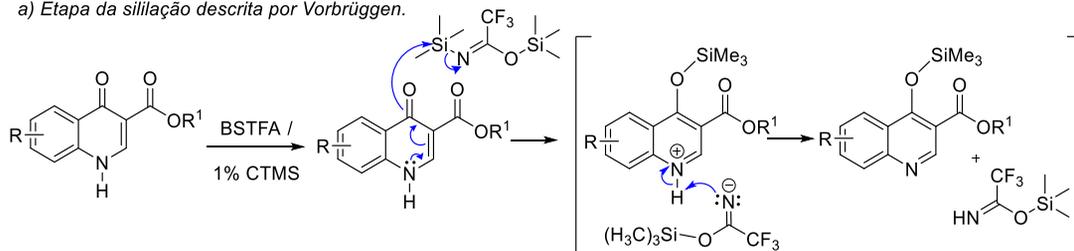
A reação de desproteção das hidroxilas do anel ribosídico foi realizada inicialmente tratando-se **11b** com solução metanólica de hidróxido de sódio 0,5 M, à temperatura ambiente, fornecendo **12** (R = 6-CH<sub>3</sub>) com 58% de rendimento, tendo ocorrido simultaneamente uma reação de transesterificação no grupamento carboxietila da posição C3 (Esquema 5).<sup>7</sup> Em 2007, aplicando-se a mesma metodologia, foi obtida uma série de ribonucleosídeos do tipo **11** e de seus correspondentes análogos desprotegidos do tipo **13**, porém desta vez utilizando-se para a desproteção solução etanólica de hidróxido de sódio 0,5 M.<sup>12</sup>

Cabe destacar que com base em experimentos de RMN de <sup>1</sup>H em 1D, técnica eOnd (efeito Overhauser nuclear diferencial), se confirmou a configuração beta dos ribonucleosídeos e a posição de ribosilação como sendo o nitrogênio N1 do núcleo 4-oxoquinolínico.<sup>12</sup>

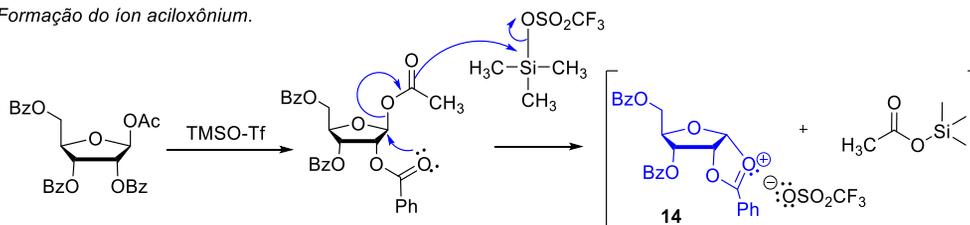
Essas substâncias foram avaliadas quanto à atividade antiviral diante do vírus HSV-1.<sup>12,13</sup> Os ribonucleosídeos **13a** (R = 6-Cl) e **13b** (R = 7-Cl) foram os mais promissores inibidores da replicação do HSV-1 com valores de EC<sub>50</sub> de 1,5 μM e 1,7 μM, respectivamente. O derivado **13b** apresentou o melhor índice de seletividade (SI), com um valor SI de 1000.<sup>12</sup> Outros estudos ainda mostraram que **13b** inibe a absorção do vírus HSV-1 em células Vero, através do bloqueio das interações virus-mediador do receptor de sua entrada na célula (HVEM).<sup>14</sup> Esse derivado, em outros estudos, também inibiu a enzima transcriptase reversa do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1 TR). Além disso, **13b** exibiu efeitos aditivos com os inibidores de TR, AZT e nevirapina, e apresentou sinergia com o inibidor de protease do HIV-1, atazanavir.<sup>14,15</sup> Estudos realizados em 2013 mostraram que o ribonucleosídeo desprotegido **13c** (R = 7-Br) foi ativo contra a cepa tripomastigota *T. cruzi* (Tulahuen) com alto SI e potência tão boa quanto a do medicamento de referência benznidazol.<sup>16</sup>

Com base nos resultados promissores quanto aos ribonucleosídeos supracitados, foi proposta a substituição bioisotérica do grupamento ácido carboxílico por grupamento amida, o que resultou em uma nova série de ribonucleosídeos contendo a unidade carboxamida em C-3 do núcleo 4-oxoquinolínico.<sup>17</sup> Assim, as 4-oxoquinolinas-3-carboxamidas **7** foram submetidas à reação de acoplamento com o derivado ribosídico peracilado **10**, resultando nos ribonucleosídeos protegidos **15** em rendimentos satisfatórios (35-86%) (Esquema 7). Para a reação de *O*-desbenzoilação de **15**, optou-se por condições reacionais suaves, utilizando-se solução metanólica de carbonato de sódio.<sup>17</sup>

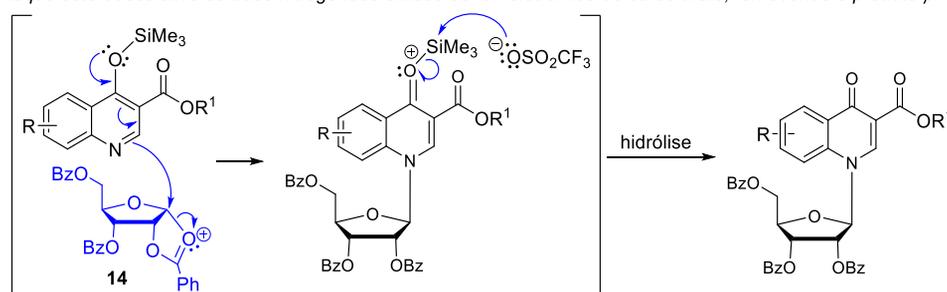
a) Etapa da siliilação descrita por Vorbrüggen.



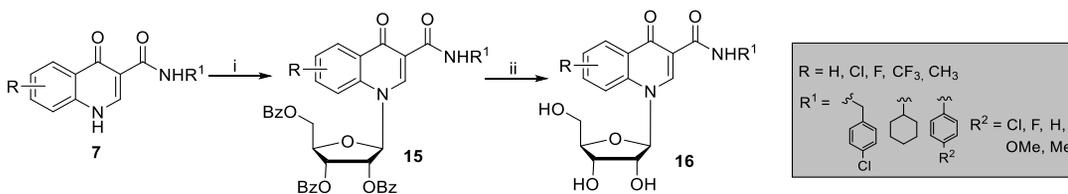
b) Formação do ion aciloxônio.



c) Ataque estereosseletivo da base nitrogenada siliilada ao íon eletrofílico do carboidrato, fornecendo o produto  $\beta$ .



**Esquema 6.** Mecanismo de *N*-glicosilação.



i: a) BSTFA/1% TMS-Cl, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C; b) 7, TMSO-Tf, t. a, 4 h. ii: Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, t. a., 24 h.

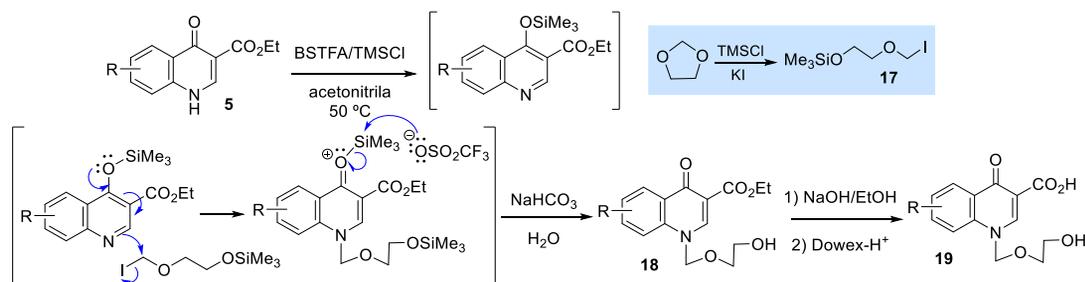
**Esquema 7.** Rota sintética empregada na obtenção de ribonucleosídeos 4-oxoquinolínicos-3-carboxamidas.

Os ribonucleosídeos **15** e **16** foram testados quanto à inibição da atividade da enzima HIV-1 TR, sendo que **15a** (R = H e R<sup>1</sup> = 4-Cl-benzil) e **15d** (R = 6-CH<sub>3</sub> e R<sup>1</sup> = 4-Cl-benzil) exibiram as atividades antivirais mais altas, com valores de IC<sub>50</sub> de 1,49 e 1,68 μM, respectivamente. Essas substâncias foram menos citotóxicas que o AZT e apresentaram valores de CC<sub>50</sub> de 1486 e 1394 μM, respectivamente. Estudos de docagem molecular mostraram que os compostos mais ativos se ligam ao sítio alostérico da enzima TR, sugerindo uma baixa suscetibilidade ao desenvolvimento de resistência antiviral.<sup>17</sup>

## ACICLONUCLEOSÍDEOS 4-OXOQUINOLÍNICOS

Aciclonucleosídeos são substâncias de grande interesse biológico, uma vez que compõem uma família importante de derivados antivirais de uso clínico. Entretanto, são poucos os relatos na literatura científica relatando a síntese de aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos. Em 2006, reportamos a adaptação do método de Ubasawa para a síntese de aciclonucleosídeos em um único pote reacional. Foi obtida

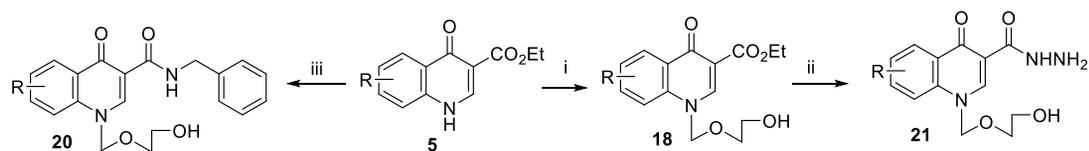
uma série de 1-[(2-hidróxi-etoxi)metil]-3-carbetóxi-4-oxoquinolinas **19**, estabelecendo-se assim um método eficiente para a síntese de novos análogos do aciclovir.<sup>18</sup> Nesse método, os aciclonucleosídeos **19** foram preparados satisfatoriamente (45-70%) a partir da prévia siliilação de **5**, sob aquecimento em acetonitrila/BSTFA, seguida da adição de 1,3-dioxolano, TMS-Cl e iodeto de potássio, e subsequente neutralização do meio com bicarbonato de sódio (Esquema 8).<sup>18</sup> De acordo com Ubasawa,<sup>19</sup> é formado iodotrimetilsilano (TMS-I) *in situ* a partir da reação entre TMS-Cl e iodeto de potássio, e assim o TMS-I reage com o 1,3-dioxolano, formando o intermediário siliil-éter **17**, que sofre deslocamento nucleofílico por ataque do heterociclo siliilado. Os aciclonucleosídeos ésteres **18** foram hidrolisados em solução etanólica de hidróxido de sódio, seguindo-se de neutralização com Dowex<sup>-</sup>H, produzindo os correspondentes aciclonucleosídeos ácidos carboxílicos **19**.<sup>18</sup>



**Esquema 8.** Mecanismo de obtenção de aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos.

Os aciclonucleosídeos **18** e **19**, quando avaliados diante do vírus HSV-1, foram capazes de reduzir o crescimento viral na faixa de 70-99%, sendo os ácidos carboxílicos, em geral, inibidores mais efetivos que seus ésteres correspondentes. Os derivados mais promissores exibiram  $EC_{50}$  de 0,7 e 0,8  $\mu$ M, respectivamente, e as duas séries de substâncias não foram citotóxicas para células saudáveis.<sup>18</sup>

Foi planejada e obtida uma série de novos derivados aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos, também análogos do aciclovir, propondo-se modificações nas propriedades eletrônicas e estruturais dos aciclonucleosídeos **18**, como, por exemplo, a substituição do grupamento carbóxi-etila por outros grupos funcionais, como carbo-hidrazida e carboxamida (Esquema 9).<sup>20</sup>



i: a) BSTFA/1% TMS-Cl; b) 1,3-dioxolano, TMS-Cl/KI; c)  $NaHCO_3$ , EtOH. ii:  $NH_2NH_2$  80%, etanol, refluxo.  
iii: a) benzilamina, éter difenílico, 250 °C; b) BSTFA/1% TMS-Cl; c) 1,3-dioxolano, TMS-Cl/KI; d)  $NaHCO_3$ , EtOH.

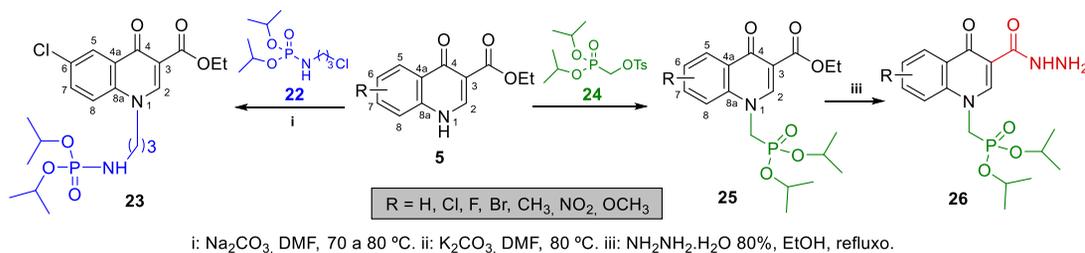
**Esquema 9.** Métodos de obtenção de aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos, contendo grupamentos carboxamida e carbo-hidrazida em C-3.

Os aciclonucleosídeos carboxamidas **20** foram obtidos a partir das 4-oxoquinolino-3-carboxamidas preparadas através da reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento éster nas 4-oxoquinolinas **5**, usando-se benzilamina como nucleófilo. Em seguida, a inserção da unidade acíclica foi realizada pelo mesmo método descrito para a obtenção dos aciclonucleosídeos **18**.<sup>20</sup> Quanto à obtenção dos aciclonucleosídeos **21**, os aciclonucleosídeos **18** foram submetidos à reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento éster, utilizando-se hidrazina (hidrato 80%) como nucleófilo.<sup>20</sup> Estes derivados foram avaliados quanto à sua atividade anti-HIV-1. Entre eles, destacou-se **20a** ( $R = 6-Cl$ ) para uma futura investigação como protótipo, devido à sua alta atividade diante desse vírus, com baixa citotoxicidade *in vitro* e *in silico*.<sup>20</sup> Esses derivados também foram avaliados diante do vírus HSV-1, e **21b** ( $R = 6-F$ ) mostrou um perfil antiviral bastante promissor, com menor citotoxicidade que o aciclovir.<sup>21</sup>

## ACICLONUCLEOSÍDEOS OXOQUINOLÍNICOS FOSFORAMIDATOS E FOSFONATOS

Foi planejada e sintetizada uma série de derivados 4-oxoquinolínicos *N*-fosfonatos, como análogos de aciclonucleosídeos fosfonatos (ANPs)<sup>25</sup>, que são uma categoria de derivados promissores para o desenvolvimento de pró-fármacos com ação antiviral importante, alguns deles inclusive em uso clínico.<sup>22-24</sup> Pelo mesmo motivo, os fosforamidatos, caracterizados pela ligação nitrogênio-fósforo, também têm atraído considerável interesse da comunidade científica.<sup>26,27</sup>

Dentro desse contexto e com base nos resultados de atividade antiviral obtidos para os derivados aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos previamente relatados,<sup>18</sup> foi estudada a estratégia sintética para a obtenção de análogos fosfonatos e fosforamidatos. Foram obtidos fosforamidatos 4-oxoquinolínicos explorando-se a reação de *N*-alquilação<sup>28,29</sup> entre as 4-oxoquinolinas **5** e o derivado 3-cloropropil-fosforamidato de di-isopropila **22**, preparado previamente através da metodologia de fosforilação de aminas alifáticas em meio básico.<sup>30</sup> O fosforamidato **23** (Esquema 10)<sup>31</sup> foi avaliado quanto à sua atividade anti-HSV-1, tendo inibido o crescimento viral (74%) em células infectadas por esse vírus, com baixa citotoxicidade para as células saudáveis. O grau de inibição foi inferior ao do aciclovir, com valor de SI igual a 60 (aciclovir: SI = 880).<sup>30</sup> Já os fosfonatos **25** foram obtidos através da reação de *N*-alquilação<sup>28,29</sup> entre 4-oxoquinolinas **5** e o di-isopropil(tosilmetoxi)fosfonato **24**, previamente sintetizado através da reação de condensação entre fosfonato de di-isopropila e formaldeído seguida de tosilização (Esquema 10).<sup>32,33</sup> As substâncias fluoradas **25a** (R = 6-F) e **25b** (R = 7-F) apresentaram alto potencial de inibição da replicação do vírus HIV-1, exibindo valores de EC<sub>50</sub> de 0,4 e 0,2 μM, respectivamente, com baixa citotoxicidade, o que resultou em valores de SI muito promissores (SI = 6240 e 14675, respectivamente), superiores ao do AZT (SI = 2520).<sup>33</sup>



**Esquema 10.** Rota sintética para a preparação dos análogos de ANPs aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos fosforamidatos e fosfonatos.

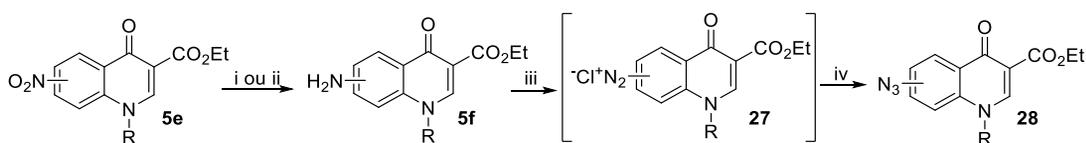
Explorando-se a estratégia de modificação estrutural em C-3 do núcleo 4-oxoquinolínico, já investigada para os análogos do aciclovir previamente mencionados, os aciclonucleosídeos 4-oxoquinolínicos fosfonatos carbo-hidrazídicos **26** foram sintetizados via reação de substituição nucleofílica à carbonila do grupamento éster<sup>20</sup> de **25**, através de sua reação com hidrazina (hidrato) como nucleófilo da reação (Esquema 10).<sup>34</sup> Diante do amplo escopo de aplicações atribuídas na literatura a derivados contendo em sua estrutura o núcleo 4-oxoquinolínico,<sup>35,36</sup> os fosfonatos 4-oxoquinolínicos carbo-hidrazidas **26a** (R = 6-F), **26b** (R = 6-Cl) e **26c** (R = 6-Br) foram selecionados entre os diversos análogos obtidos, para avaliação quanto a sua propriedade anticorrosiva. As três substâncias se comportaram como potentes inibidores de corrosão em concentrações muito baixas, sendo que o derivado bromado **26c** (R = 6-Br) destacou-se entre os três, com eficiência anticorrosiva média de 93%, a 0,48 mmol/L.<sup>34</sup>

## HÍBRIDOS 1H-1,2,3-TRIAZÓLICOS

Explorando as variadas possibilidades sintéticas associadas à redução de substituinte nitro presente em 4-oxoquinolinas, duas estratégias sintéticas foram avaliadas para esse tipo de reação. Nos primeiros estudos, aplicou-se um método envolvendo uso de ferro em pó como agente redutor na presença de cloreto de amônio aquoso sob refluxo e agitação vigorosa.<sup>37,38</sup> O método, ainda que relativamente barato, apresenta limitações inerentes a esse sistema químico, tais como a baixa solubilidade do tipo

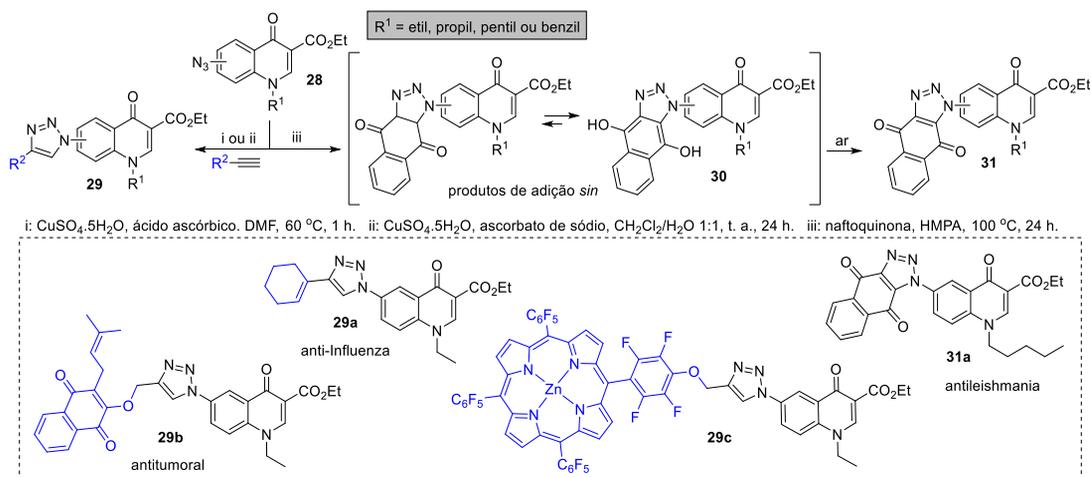
de substrato **5e** em meio aquoso; o rápido acúmulo do metal em torno do agitador magnético, com consequente diminuição de sua área superficial reativa; tedioso processo de isolamento da amina por extração simples líquido-líquido devido à hidrossolubilidade relativa das amino-4-oxoquinolinas **5f** formadas; e presença frequente de impurezas no produto. Algumas modificações no procedimento experimental, tais como a adição do ferro em três partes ao longo da primeira hora de reação, e aplicação de um modo contínuo de extração líquido-líquido no isolamento do produto por, pelo menos, 24 horas, levam a melhorias significativas em termos de rendimentos das reações.<sup>39</sup> Ainda assim, a aplicação da hidrogenação catalisada por paládio adsorvido em carvão ativado, como método de redução, mostra-se muito mais vantajosa.<sup>40,41</sup> O catalisador pode ser facilmente removido por filtração sob vácuo em coluna de Celite® e, após evaporação do solvente, o produto é isolado em rendimentos próximos do quantitativo, com altos graus de pureza. Apesar do sucesso da aplicação desse método, quando se tem a presença de um substituinte benzil diretamente ligado ao N-1 do núcleo 4-oxoquinolínico ele não é viável, uma vez que se obtém uma mistura complexa de produtos, contendo prováveis subprodutos decorrentes de hidrogenólise e de redução parcial do grupo nitro. Uma vez que se disponha das amino-4-oxoquinolinas **5f**, sua transformação nas azido-4-oxoquinolinas **28** é realizada por diazotação pelo método clássico envolvendo tratamento com nitrito de sódio em meio ácido, à baixa temperatura, isolando-se os produtos em rendimentos satisfatórios (Esquema 11).<sup>37,38,40,41</sup>

Uma variedade de híbridos 1*H*-1,2,3-triazólicos puderam ser preparados a partir das azido-4-oxoquinolinas **28** (Esquema 12). Através de uma reação de cicloadição 1,3-dipolar utilizando-se a 1,4-naftoquinona como dipolarófilo, foi possível a obtenção de uma série de híbridos do tipo **31**, dos quais destaca-se a substância **31a** com atividade antileishmania recentemente descrita por nós. Nessa reação, a etapa de cicloadição leva à formação de um intermediário hidroquinônico inicial **30**, o qual, sob agitação aeróbica, é espontaneamente oxidado ao produto naftoquinônico desejado.<sup>37</sup> Também se explorou o método sintético regioselectivo descrito por Sharpless e Meldal em 2002, envolvendo a cicloadição catalisada por cobre(I) com diferentes alcinos terminais (CuAAC), para a síntese de derivados 1*H*-1,2,3-triazólicos 1,4-dissubstituídos.<sup>42,43</sup> Os melhores resultados foram alcançados gerando-se o catalisador de cobre(I) *in situ* a partir de sulfato de cobre(II) pentaidratado na presença de ácido ascórbico ou ascorbato de sódio, como agentes redutores.<sup>37,38</sup> Destacam-se, nesse sentido, o 4-(cicloexen-1-il)-1,2,3-triazol **29a**,<sup>37</sup> o qual apresentou atividade anti-influenza, o híbrido do lapachol **29b**,<sup>41</sup> com atividade antitumoral e o derivado porfirínico **29c**,<sup>38</sup> o qual marcou o início de uma série de trabalhos nos quais foram explorados diferentes métodos sintéticos para a construção de outros derivados contendo tanto o núcleo oxoquinolínico quanto o núcleo porfirínico em sua estrutura, que serão discutidos no próximo tópico.



i: Fe,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq. 0,05 M, refluxo, 2 h. (para R = etil, propil, pentil ou benzil). ii:  $\text{H}_2$  (2 atm), Pd/C 10%, EtOH, 50 °C, 3 h. (para R = etil, propil ou pentil). iii:  $\text{NaNO}_2$ , HCl aq., 0-5 °C, 20 min. iv:  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , t. a., 30 min.

**Esquema 11.** Rota sintética para o preparo de azido-4-oxoquinolinas.



**Esquema 12.** Rotas sintéticas para o preparo de diferentes híbridos do tipo 1,2,3-triazol/4-oxoquinolina.

## OUTROS HÍBRIDOS PORFIRÍNICOS

Em colaboração com o grupo do Prof. Dr. José Abrunheiro da Silva Cavaleiro, da Universidade de Aveiro – Portugal, foram preparados híbridos porfirinas-4-oxoquinolinas. Uma estratégia bastante explorada no planejamento de fotossensibilizadores aplicáveis a processos de inativação fotodinâmica de células tumorais e de micro-organismos patogênicos, consiste na conjugação de um sistema químico reconhecidamente fotoativo, capaz de gerar Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) sob irradiação luminosa, com fragmentos estruturais contendo porções farmacofóricas, capazes de interagir e ligar-se ao alvo farmacológico, de modo a permitir o reconhecimento do sítio biológico em questão pelo fotossensibilizador. Nesse sentido, o núcleo 4-oxoquinolínico foi estudado por poder, em princípio, atuar como unidade farmacofórica em estruturas contendo uma unidade porfirínica, fotoativa, visando sua aplicação nesses processos.<sup>38,44-46</sup>

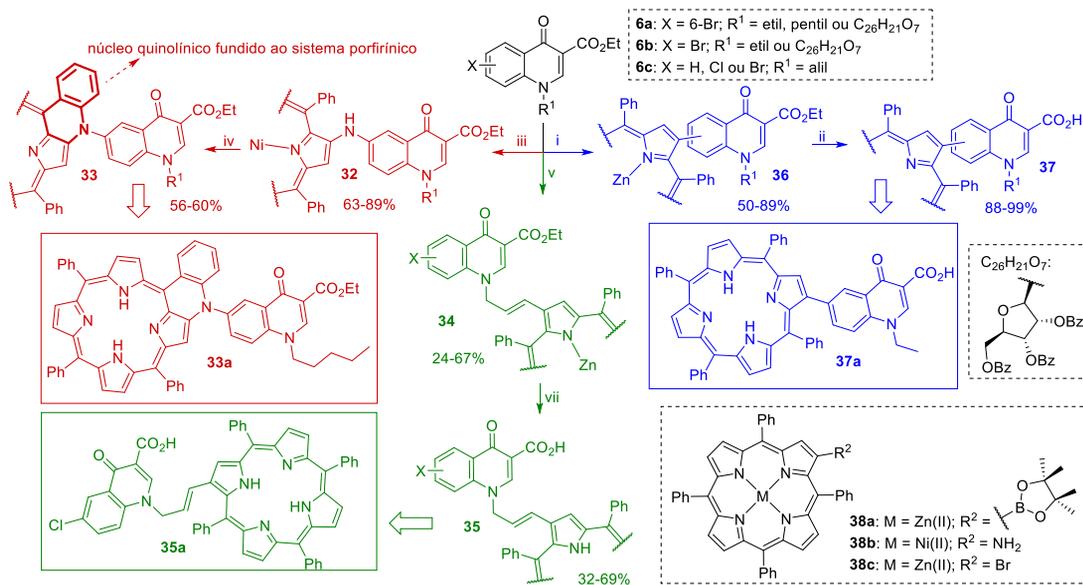
Conforme já mencionado, foi realizada a síntese de uma família de híbridos do tipo porfirina/1,2,3-triazol/4-oxoquinolina **29c**, e, ainda que neste trabalho nenhuma aplicação prática tenha sido descrita, pesquisas mais aprofundadas puderam ser exploradas e serão descritas adiante.<sup>38</sup>

Estudou-se a aplicação da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura entre diferentes bromo-4-oxoquinolinas precursoras **6** e o derivado éster borônico do porfirinato de zinco(II) **38a**, previamente preparado, sob catálise de paládio(0), para o estabelecimento de uma ligação C-C direta entre ambos os sistemas químicos. Após duas etapas sequenciais de hidrólise alcalina do grupo éster e desmetalacão do sistema porfirínico, quatro derivados do tipo porfirina/4-oxoquinolina **37** foram sintetizados e demonstraram capacidade foto-oxidativa, mensurada pela sua capacidade de gerar oxigênio singleto (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), representativo de outras EROs, necessárias à resposta fotodinâmica (Esquema 13).<sup>44</sup>

Na sequência, estudou-se a aplicação do método de acoplamento de Buchwald-Hartwig, para a síntese de híbridos contendo uma ponte amino entre os dois sistemas químicos em questão. A reação se deu sob catálise de paládio(0) na presença do ligante (±)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (*rac*-BINAP), e permitiu a síntese de três derivados do tipo porfirinato de níquel(II) (**32**). O tratamento posterior dessas substâncias com nitrobenzeno a 120 °C levou à sua ciclização oxidativa, com o estabelecimento de uma nova ligação C-N e, após uma etapa de desmetalacão, forneceu os derivados contendo um sistema quinolínico fundido ao arcabouço porfirínico **33** (Esquema 13).<sup>45</sup>

Foram exploradas também condições de acoplamento de Mizoroki-Heck, a partir das *N*-alil-4-oxoquinolinas de partida e o  $\beta$ -bromoporfirinato de zinco(II) **38c**. Os produtos de acoplamento foram então hidrolisados e desmetalados de modo a fornecer uma família de seis híbridos desses sistemas **35** (Esquema 13).<sup>46</sup>

Tais substâncias híbridas (**33** e **35**) apresentaram excelente capacidade de fotogeração de  $^1\text{O}_2$ , além de serem capazes de promover a inibição do crescimento de *Staphylococcus aureus* sob agitação aeróbia e irradiação luminosa, corroborando com a hipótese de que tais substâncias podem ser aplicadas como fotossensibilizadores para inativação fotodinâmica de micro-organismos.<sup>45,46</sup>



i: **38a**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno/DMF, 80 °C. ii: a) KOH, MeOH, 80 °C, 1 a 24 h.; b) CHCl<sub>3</sub>, TFA, t. a. iii: Pd(OAc)<sub>2</sub>, rac-BINAP, *t*-BuOK, tolueno, 110 °C. iv: a) PhNO<sub>2</sub>, refluxo, 24 h.; b) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, t. a., 10 min.; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq. sat. v: Pd(OAc)<sub>2</sub>, AcOK, PPh<sub>3</sub>, tolueno/DMF, micro-ondas, 15 min. vi: a) NaOH, EtOH, 80 °C, 1 a 24 h.; b) CHCl<sub>3</sub>, TFA, t. a.

**Esquema 13.** Rotas sintéticas para o preparo de híbridos do tipo porfirina/4-oxoquinolina.

A partir deste capítulo, trouxemos, de forma resumida, algumas das contribuições desenvolvidas no LNHC para a Química Orgânica Sintética no Brasil. O grupo do LNHC se especializou na química de 4-oxoquinolinas explorando sua versatilidade de síntese e aplicações variadas, permeando-se através de diferentes métodos sintéticos, explorando outras classes de substâncias, incluindo derivados de nucleosídeos, acilonucleosídeos, organofosforados, triazóis e porfirinas, levando ao preparo de uma coleção de substâncias sintéticas com diferentes propriedades.

## AGRADECIMENTOS

A todos os alunos e colaboradores que fizeram ou fazem parte de nossas pesquisas, e às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ que financiam nossos projetos.

## REFERÊNCIAS

- Gould, G. J.; Jacobs, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *61*, 2890.
- Batalha, P. N.; Forezi, L. S. M.; Freitas, M. C. R.; Tolentino, N. M. C.; Orestes, E.; Carneiro, J. W. M.; Boechat, F. C. S.; De Souza, M. C. B. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 388.
- Forezi, L. S. M.; Tolentino, N. M. C.; De Souza, A. M. T.; Castro, H. C.; Montenegro, R. C.; Dantas, R. F.; Oliveira, M. E. I. M.; Silva Jr., F. P.; Barreto, L. H.; Burbano, R. M. R.; Abrahim-Vieira, B.; De Oliveira, R.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C.; Boechat, F. C. S.; De Souza, M. C. B. V. *Molecules* **2014**, *19*, 6651.
- Da C. Santos, F.; Castro, H. C.; Lourenco, M. C. S.; Abreu, P. A.; Batalha, P. N.; Cunha, A. C.; Carvalho, G. S. L.; Rodrigues, C. R.; Medeiros, C. A.; Souza, S. D.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V. *Curr. Microbiol.* **2012**, *65*, 455.
- Santos, F. D. C.; Batalha, P. N.; Cunha, A. C.; Alão, R. A.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. D.; Santos, S. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online* **2009**, *65*, 275.
- Yoneda, J. D.; Albuquerque, M. G.; Leal, K. Z.; Santos, F. D. C.; Batalha, P. N.; Brozeguini, L.; Seidl, P. R.; De Alencastro, R. B.; Cunha, A. C.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Giongo, V. A.; Cirne-Santos, C.; Paixão, I. C. P. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1074*, 263.
- Da Matta, A. D.; Bernardino, A. M. R.; Romeiro, G. A.; De Oliveira, M. R. P.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **1996**, *15*, 889.
- Niedballa, U.; Vorbrüggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654.
- Vorbrüggen, H.; Höfle, G. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1256.
- Stalling, D. L.; Gehrke, C. W.; Zumwalt, R. W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1968**, *31*, 616.
- Da Matta, A. D.; Dos Santos, C. V. B.; De Pereira, H. S.; De Frugulhetti, I. C. P. P.; De Oliveira, M. R. P.; De Souza, M. C. B. V.; Moussatché, N.; Ferreira, V. F. *Heteroat. Chem.* **1999**, *10*, 197.
- Verônica, C.; Canuto, B. S.; Gomes, C. R. B.; Marques, I. P.; Faro, L. V.; Santos, C.; Frugulhetti, I. C. D. P. P.; Souza, T. M. L.; Anna, C.; Romeiro, G. A.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. *Lett. Drug Des. Discov.* **2007**, *4*, 404.
- Souza, T. M. L.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Santos Canuto, C. V. B.; Marques, I. P.; Fontes, C. F. L.; Frugulhetti, I. C. P. P. *Antiviral Res.* **2008**, *77*, 20.
- Souza, T. M. L.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Canuto, C. V. B. S.; Marques, I. P.; Fontes, C. F. L.; Frugulhetti, I. C. P. P. *Arch. Virol.* **2007**, *152*, 1417.
- Souza, T. M.; Rodrigues, D.; Ferreira, V.; Marques, I.; Santos, F.; Cunha, A.; de Souza, M. C.; Paixao Frugulhetti, I. C.; Bou-Habib, D.; Fontes, C. *Curr. HIV Res.* **2009**, *7*, 327.
- Soares, F. A.; Sesti-Costa, R.; Da Silva, J. S.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Da C. Santos, F.; Monteiro, P. A. U.; Leitão, A.; Montanari, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4597.
- Forezi, L. S. M.; Ribeiro, M. M. J.; Marttorelli, A.; Abrantes, J. L.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C.; Souza, T. M. L.; Boechat, F. C. S.; De Souza, A. M. T.; De Souza, M. C. B. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *194*, 112255.
- Lucero, B. D. A.; Gomes, C. R. B.; Frugulhetti, I. C. D. P. P.; Faro, L. V.; Alvarenga, L.; De Souza, M. C. B. V.; De Souza, T. M. L.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1010.
- Ubasawa, M.; Takashima, H.; Sekyia, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 142.
- Santos, F. da C.; Abreu, P.; Castro, H. C.; Paixão, I. C. P. P.; Cirne-Santos, C. C.; Giongo, V.; Barbosa, J. E.; Simonetti, B. R.; Garrido, V.; Bou-Habib, D. C.; Silva, D. de O.; Batalha, P. N.; Temerozo, J. R.; Souza, T. M.; Nogueira, C. M.; Cunha, A. C.; Rodrigues, C. R.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5476.
- Abreu, P. A.; Da Silva, V. A. G. G.; Santos, F. C.; Castro, H. C.; Riscado, C. S.; De Souza, M. T.; Ribeiro, C. P.; Barbosa, J. E.; Dos Santos, C. C. C.; Rodrigues, C. R.; Lione, V.; Correa, B. A. M.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; Paixão, I. C. N. P. *Curr. Microbiol.* **2011**, *62*, 1349.
- Albert, A. *Nature* **1958**, *182*, 421.
- Wu, K. M. *Pharmaceuticals* **2009**, *2*, 77.
- De Clercq, E. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 829.
- Zemlicka, J. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Basis Dis.* **2002**, *1587*, 276.
- Oliveira, F. M.; Barbosa, L. C. A.; Ismail, F. M. D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 18998.
- Itumoh, E. J.; Data, S.; Leitao, E. M. *Molecules* **2020**, *25*.
- Ruxer, J. M.; Lachoux, C.; Ousset, J. B.; Torregrosa, J. L.; Mattioda, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 409.
- Leshner, G. Y.; Schodack, N. Y. *US Pat.* **3,313,818** **1967**. (CA 67, 100129)
- Ji, G.-J.; Xue, C.-B.; Zeng, J.-N.; Li, L.P.; Chai, W.G.; Y.-F. Z. *Synthesis* **1988**, *6*, 444.
- Torres, T.; de Macedo, W.; Pedrosa, L.; de Souza, M. C.; Ferreira, V.; Cunha, A.; Fogel, T.; Santos, F.; Marques, I.; Paixao, I. C.; de Souza, M. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 644.

32. Schultze, L. M.; Chapman, H. H.; Dubree, N. J. P.; Jones, R. J.; Kent, K. M.; Lee, T. T.; Louie, M. S.; Postich, M. J.; Prisbe, E. J.; Rohloff, J. C.; Yu, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1853.
33. Faro, L. V.; De Almeida, J. M.; Cirne-Santos, C. C.; Giongo, V. A.; Castello-Branco, L. R.; Oliveira, I. D. B.; Barbosa, J. E. F.; Cunha, A. C.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C.; Paixão, I. C. N. P.; De Souza, M. C. B. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5055.
34. Machado Fernandes, C.; Faro, L. V.; Pina, V. G. S. S.; De Souza, M. C. B. V.; Boechat, F. C. S.; de Souza, M. C.; Briganti, M.; Totti, F.; Ponzio, E. A. *Surf. Interfaces* **2020**, *21*.
35. Rbaa, M.; Galai, M.; El Faydy, M.; El Kacimi, Y.; Ebn Touhami, M.; Zarrouk, A.; Lakhrissi, B. *J. Mater. Environ. Sci.* **2017**, *8*, 3529.
36. Rbaa, M.; Faydy, M. El; Errahmany, N.; Kacimi, Y. El; Galai, M.; Brahim, A.; Lakhrissi, Y.; Touhami, M. E. *Anal. Bioanal. Electrochem.* **2018**, *10*, 1328.
37. Boechat, F. D. C. S.; Sacramento, C. Q.; Cunha, A. C.; Sagrillo, F. S.; Nogueira, C. M.; Fintelman-Rodrigues, N.; Santos-Filho, O.; Riscado, C. S.; Forezi, L. D. S. M.; Faro, L. V.; Brozeguini, L.; Marques, I. P.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; De Souza, M. C. B. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*.
38. Santos, F. da C.; Cunha, A. C.; de Souza, M. C. B. V.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7268.
39. Batalha, P. N. *Tese de doutorado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2013.
40. Oliveira, V. G.; Faiões, V. S.; Gonçalves, G. B. R.; Lima, M. F. O.; Boechat, F. C. S.; Cunha, A. C.; de Andrade-Neto, V. V.; da Silva, F. C.; Torres-Santos, E. C.; De Souza, M. C. B. V. *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*.
41. Branco, J. R.; Oliveira, V. G.; Esteves, A. M.; Chipoline, I. C.; Lima, M. F. O.; Boechat, F. C. S.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Sola-Penna, M.; de Souza, M. C. B. V.; Zancan, P. *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*, 1.
42. Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
43. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
44. Gomes, A. T. P. C.; Cunha, A. C.; Domingues, M. D. R. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Tomé, A. C.; Silva, A. M. S.; Santos, F. C.; De Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7336.
45. Batalha, P. N.; Gomes, A. T. P. C.; Forezi, L. S. M.; Costa, L.; De Souza, M. C. B. V.; Boechat, F. C. S.; Ferreira, V. F.; Almeida, A.; Faustino, M. A. F.; Neves, M. G. P. M. S.; Cavaleiro, J. A. S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 71228.
46. Sagrillo, F. S.; Dias, C.; Gomes, A. T. P. C.; Faustino, M. A. F.; Almeida, A.; Souza, A. G.; Costa, A. R. P.; Boechat, F. C. S.; De Souza, M. C. B. V.; Neves, M. G. P. M.; Cavaleiro, J. A. S. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 1910.

SÍNTESE ORGÂNICA *VERSUS* ESTUDO SISTEMÁTICO DE REAÇÕES ORGÂNICASMaurício Gomes Constantino<sup>a</sup>

Palavras-chave: síntese total; estudos sistemáticos

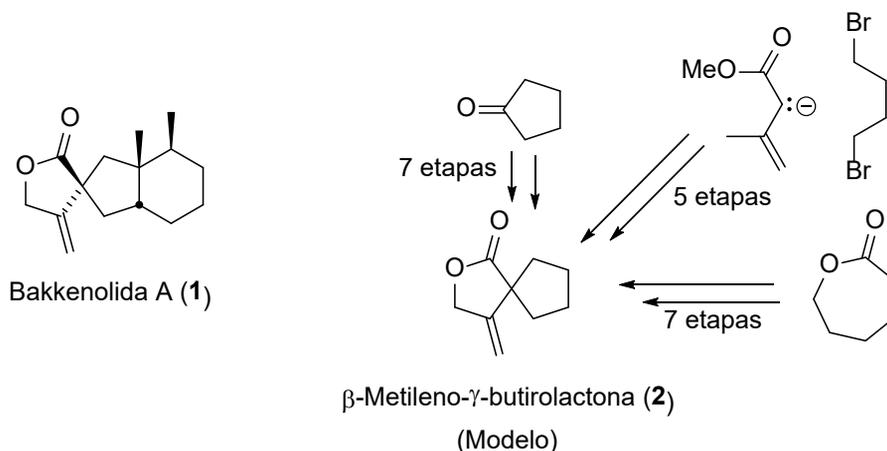
## INTRODUÇÃO

Os estudos sobre Síntese Orgânica podem ser levados a efeito de duas maneiras bem diferentes: podemos fixar nossa atenção em uma molécula-alvo, dirigindo nosso trabalho e nossas ações no sentido de sintetizar a substância correspondente àquela molécula, ou podemos escolher algum tipo de reação, dedicando-nos a explorar suas possibilidades, verificando como a reação se desenrola dependendo das condições, dos substratos e de outros aspectos. Ocorre naturalmente que a melhor e mais produtiva maneira de fazer pesquisa em Síntese Orgânica é uma combinação inteligente dessas duas maneiras: tentando sintetizar uma molécula-alvo percebemos a necessidade de desenvolver novas reações, novos reagentes, capazes de contornar problemas de difícil solução pelo conhecimento atual; estudando reações, novas ou não, podemos vislumbrar sua aplicação em uma síntese de certa molécula-alvo.

## UM POUCO DE HISTÓRIA

Quando iniciei meus estudos de Pós-Graduação, em 1972, dentro do projeto de colaboração NAS/CNPq<sup>1</sup> para desenvolvimento da Síntese Orgânica no Brasil (coordenado no Brasil pelo Prof. Dr. Nicola Petragnani) foi-me logo de início apresentada uma questão: eu deveria optar entre duas possibilidades, fazer Síntese Total ou fazer Estudo Sistemático de Reações Orgânicas. Escolhi fazer Síntese Total e desenvolvi meus trabalhos de pesquisa dentro desse objetivo por cerca de 20 anos.

Orientado por Nicola Petragnani e, mais tarde, por Timothy J. Brocksom, iniciei com estudos sobre a síntese de Bakkenolida (1) (Esquema 1), que não pude completar, mas desenvolvi três sínteses de um modelo (2),<sup>2-4</sup> duas delas em colaboração com a saudosa colega Helena M. C. Ferraz; fiz também alguns estudos sobre a reação de Diels-Alder<sup>5</sup> que deram alguns bons resultados, mas que não puderam ser utilizados na síntese pretendida.

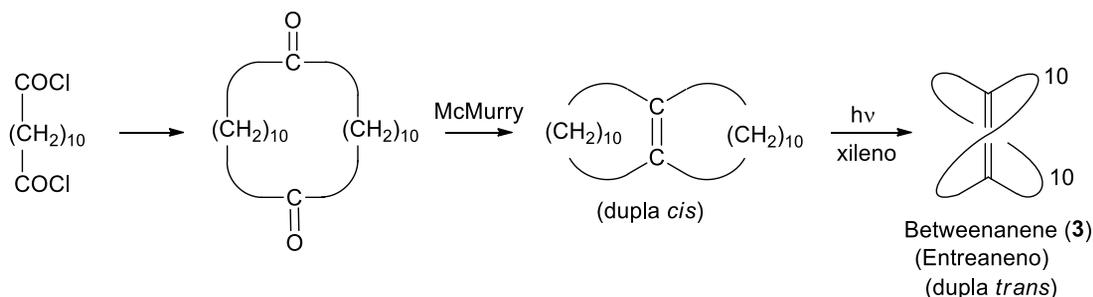


**Esquema 1.** Bakkenolida A (1) e modelo consistindo da espiro- $\beta$ -metileno- $\gamma$ -butirolactona (2).

<sup>a</sup> Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Complementando minha formação, realizei um Pós-Doutorado orientado pelo Prof. James A. Marshall, na Universidade Northwestern, nos Estados Unidos, onde tive a oportunidade de conhecer inúmeros bons colegas, em especial meu bom amigo T. Howard Black, e pude tomar contato com as condições extremamente rigorosas que são necessárias para fazer a reação de McMurry, essencial para a síntese de um “Betweenanene” (3) (que poderíamos talvez traduzir para “Entreaneno”), um composto consistindo de duas cadeias saturadas conectadas entre si de forma peculiar através de uma ligação dupla *trans* (Esquema 2).<sup>6</sup>

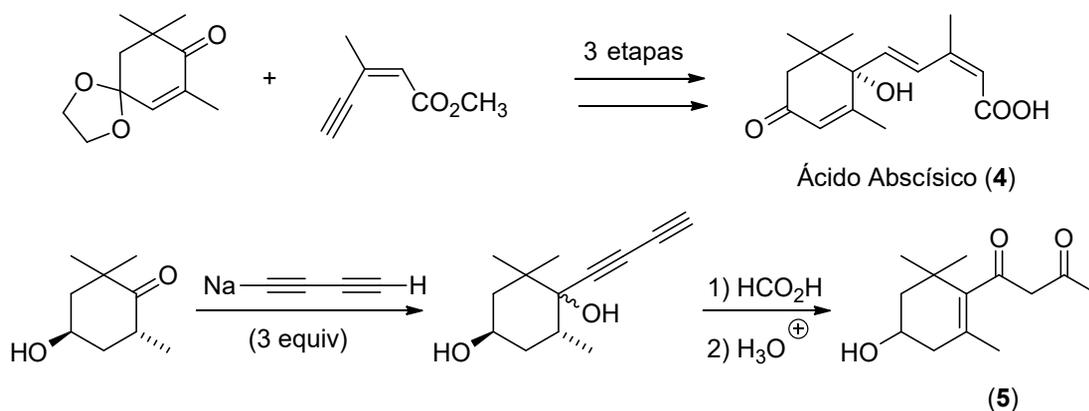
Mais tarde realizei um segundo Pós-Doutorado que deixarei para mencionar mais adiante.



Esquema 2. Síntese de um Betweenanene (3).

## TRABALHOS DE ORIENTAÇÃO

Meu primeiro orientando foi, o hoje professor na FFCLRP-USP, Paulo Marcos Donate, que fez uma síntese de Ácido Abscísico (4)<sup>7</sup> e realizou a primeira síntese de um novo produto natural marinho, 1-(2,6,6-Trimetil-4-hidróxi-ciclo-hexenil)-1,3-butanodiona (5)<sup>8,9</sup> (Esquema 3). A principal característica estrutural de (5) é o sistema  $\beta$ -dicetônico, que julgamos apropriado sintetizar a partir de uma estrutura butadi-ínica. Desenvolvemos muitos procedimentos bem interessantes nessa síntese, incluindo um método para purificar as  $\beta$ -dicetonas por cromatografia em sílica impregnada com  $\text{FeCl}_3$ . Uma característica dessa síntese é a pronunciada instabilidade de alguns intermediários, particularmente os que contêm o sistema butadi-ínico, que nos obriga a manter esses compostos em solução o tempo todo. Se o solvente for removido, uma polimerização começa a ocorrer instantaneamente, destruindo todo o produto em questão de minutos.

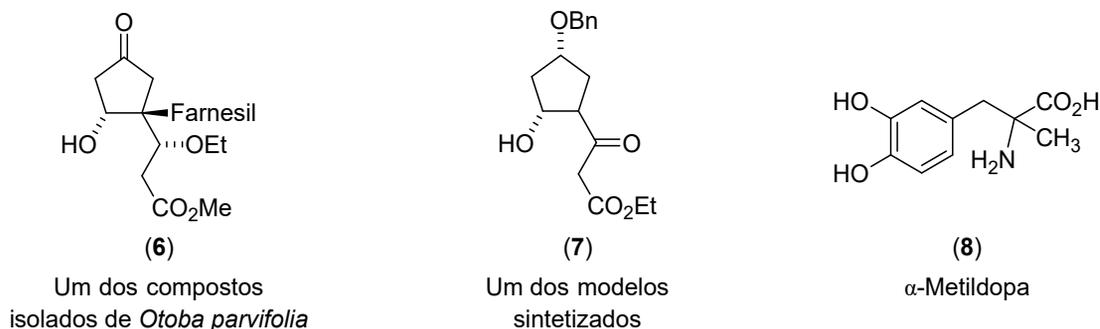


Esquema 3. Síntese de Ácido Abscísico (4) e de um produto natural marinho (5).

Em 1982 transferei-me do Instituto de Química da USP, onde trabalhava, para o Departamento de Química da FFCLRP-USP, por razões familiares, e enfrentei grandes dificuldades, no início, para

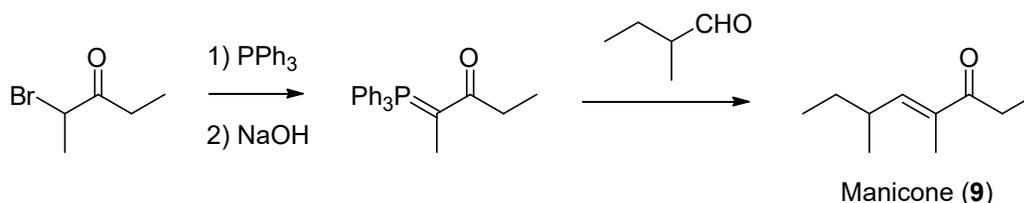
conseguir equipar um laboratório apropriadamente para fazer Síntese Orgânica e para criar e instalar um curso de Pós-Graduação, que só começou a funcionar em 1986. Nesse período orientei, ainda pelo IQ-USP, a professora Ivone Carvalho, da FCFRP-USP (que fez, principalmente, estudos sobre a síntese de compostos de *Otoba parvifolia*)<sup>10,11</sup> e, mais tarde, Luiz Gonzaga de Oliveira Matias (que trabalhou, também, em sínteses de modelos para os mesmos compostos de *Otoba parvifolia*)<sup>12,13</sup> (ver Figura 1). Naturalmente orientei também alunos de Iniciação Científica, mas o tempo disponível para esses estudantes é geralmente muito pouco para trabalhos de Síntese Orgânica.

Ainda nesse período orientei o trabalho de dois químicos, Marcelo Chaves Prado e Edna Faria de Medeiros, para fazer a síntese de  $\alpha$ -metildopa (um medicamento) a partir de *iso*-safrol (um produto natural encontrado no óleo de sassafrás), um projeto do qual participaram outros professores, coordenado por Gino Del Ponte, um projeto USP-FIPEC. A síntese foi completada com sucesso, mas o sigilo requerido pela natureza do financiamento impede que o trabalho possa ser publicado, por isso não há publicações sobre isso.



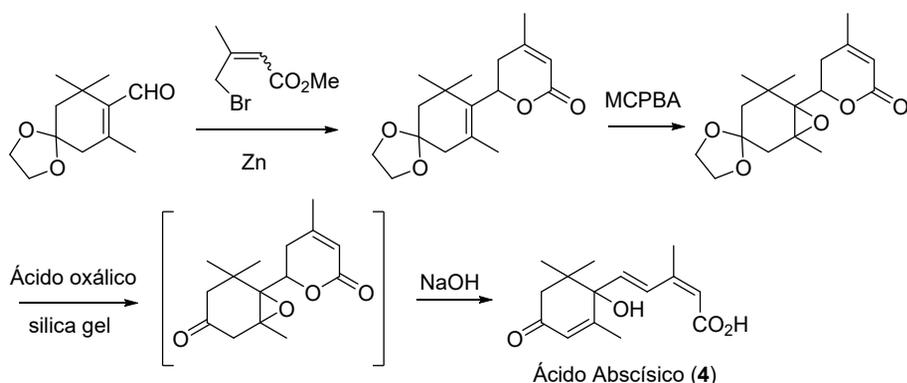
**Figura 1.** Dois objetos de síntese e um modelo.

Esses trabalhos de orientação foram interrompidos em 1985, quando me afastei para realizar um segundo Pós-Doutorado, agora orientado pelo Prof. E. Vogel (Colônia, Alemanha), pelo Prof. H. J. Bestmann (Erlangen, Alemanha) e pelo Prof. A. McKillop (Norwich, Inglaterra). Somente os trabalhos com o Prof. Bestmann puderam ser completados em uma síntese de um feromônio de formiga chamado Manicone (9).<sup>15</sup>

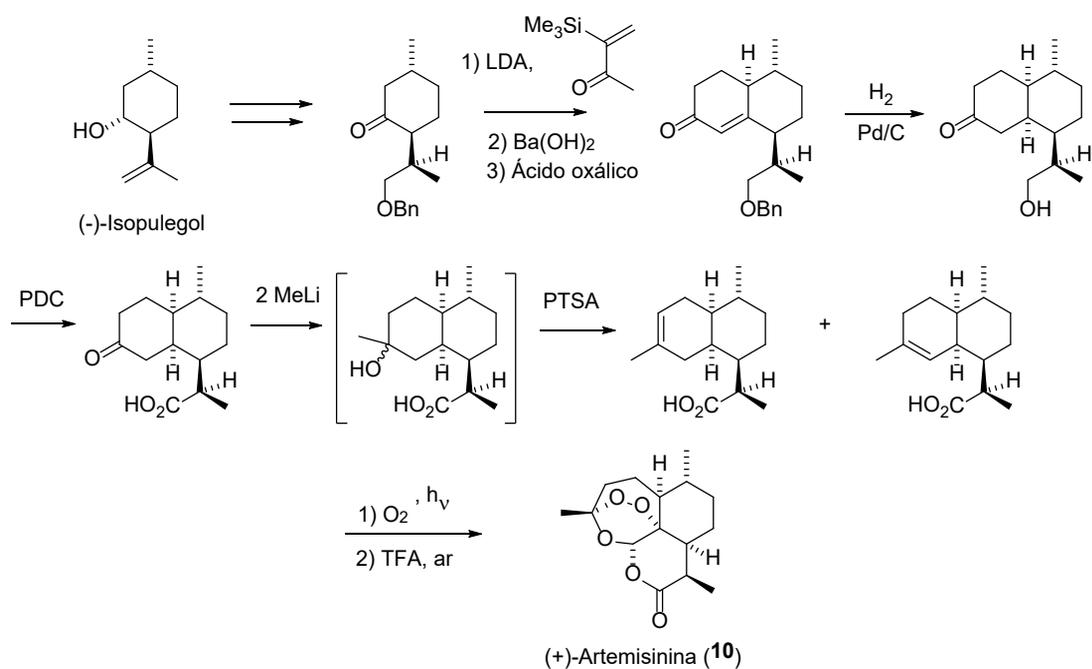


**Esquema 4.** Síntese de Manicone (9).

Retornando, retomei os trabalhos de orientação como vinha fazendo anteriormente. Alguns dos estudantes tiveram mais sorte do que outros, conseguindo completar sínteses como a nova síntese do Ácido Abscísico (4) (Pellegrino Losco)<sup>16</sup> (ver Esquema 5) e a síntese da Artemisinina (10) (Milton Beltrame Jr.)<sup>17</sup> (ver Esquema 6) (ver também o trabalho de M. Beltrame Jr. e E. F. Medeiros,<sup>18</sup> estreitamente relacionado a ele), mas a grande maioria dos estudos sintéticos enrola-se em uma trama de resultados negativos inesperados que torna muito difícil resolver no exíguo tempo dado a um estudante de Pós-Graduação. No entanto, tive vários estudantes excelentes, como demonstrado adiante pelo número de publicações de cada um, que se desempenharam muito bem, mesmo sem conseguir completar alguma síntese total. Afinal de contas, preciso destacar que eu mesmo pertenço a essa categoria, pois não consegui completar nenhuma síntese de um produto natural durante meus estudos de Pós-Graduação.



Esquema 5. Nova síntese de Ácido Abscísico (4).



Esquema 6. Síntese de Artemisinina (10).

## MUDANÇA DE ROTA FORÇADA

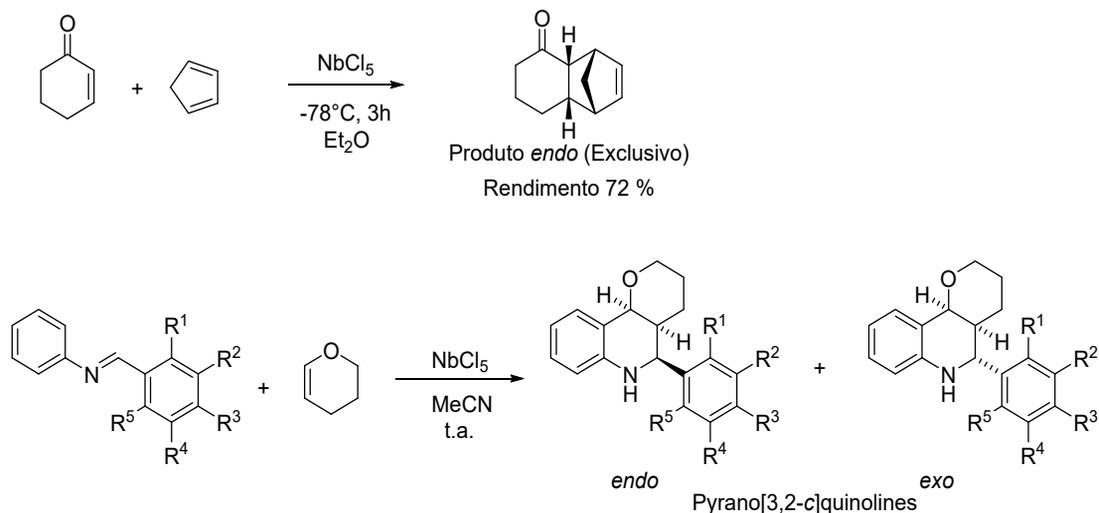
Por volta dos anos 1990, o CNPq perdeu subitamente o bom senso que havia demonstrado nas décadas anteriores e decidiu classificar a Síntese de Produtos Naturais juntamente com o Estudo Sistemático de Reações Orgânicas, como se essas duas áreas fossem a mesma coisa (afinal, é tudo síntese orgânica mesmo, não é?). É claro que o número de publicações é muito diferente para essas duas áreas: juntá-las em uma só, forçando a comparação do número de publicações, corresponde a sufocar a pesquisa em Síntese de Produtos Naturais. Perdi instantaneamente minha bolsa de produtividade em pesquisa, e nunca mais recuperei.

Nesse ponto fiquei muito preocupado com meus estudantes. Por mais importante que me pareça a realização de pesquisa em Síntese de Produtos Naturais, não me parece justo ensinar aos estudantes uma forma de pesquisa que os deixará em desvantagem no futuro, impedindo-os de obter financiamento para suas pesquisas. Se o país é dominado por Instituições que não valorizam devidamente a Síntese de Produtos Naturais, é melhor ensinar aos estudantes alguma outra forma de pesquisa que

lhes garanta um futuro mais produtivo, ou melhor, competitivo. Foi assim que decidi incorporar o estudo de reações orgânicas em minha pesquisa. Comecei com estudos do uso de nióbio em reações orgânicas e depois ampliei para outras reações e até alguns estudos de natureza mais teórica.

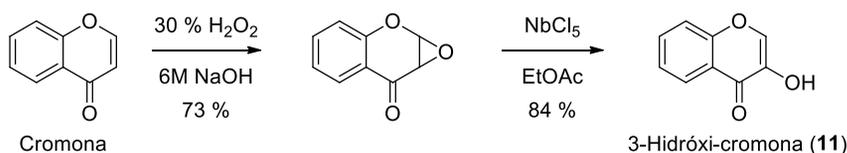
Curiosamente, vários estudantes optaram por fazer síntese de modelos, mais especificamente a síntese de modelos de furanoeliangolidos, uma série de estudos que eu havia iniciado com o objetivo de desenvolver métodos que pudessem ser utilizados, no futuro, em sínteses desses produtos naturais. Podemos mencionar, como exemplos, os trabalhos de Adilson Beatriz,<sup>19-22,26</sup> Kleber Thiago de Oliveira,<sup>21,22</sup> Vladimir Constantino Gomes Heleno,<sup>23-25,29</sup> Luiz Carlos da Silva Filho,<sup>24</sup> Valquiria Aragão,<sup>26,28</sup> Susimaire Pedersoli,<sup>27</sup> Daiane Cristina Sass<sup>29</sup>. Outros estudos de modelos incluem estudos teóricos e práticos para a síntese de microbiotol (Valdemar Lacerda Jr.<sup>30-32</sup>) e para a síntese de certas lactonas (Daiane Cristina Sass e Kleber Thiago de Oliveira).<sup>33</sup>

O pentacloroeto de nióbio mostrou ser um excelente ácido de Lewis útil para muitas reações orgânicas. Abertura de epóxidos<sup>34,38</sup>, investigada por Valdemar Lacerda Jr., Valquiria Aragão,<sup>34</sup> Paulo Roberto Invernize<sup>38</sup> e Luiz Carlos da Silva Filho,<sup>34,38</sup> ativação de enonas para a reação de Diels-Alder e para adição conjugada (Valdemar Lacerda Jr.<sup>35-37</sup>), preparação de cetonas  $\beta$ -cloro- $\alpha,\beta$ -insaturadas (Luiz Carlos da Silva Filho<sup>36,38</sup>). No Esquema 7 estão mostrados resumidamente dois resultados dessa pesquisa que consideramos particularmente significativos. A reação de Diels-Alder é notável porque sabemos que cicloenonas são dienófilos muito fracos, frequentemente não dando nenhum produto nas condições normalmente usadas para Diels-Alder; o uso de  $\text{NbCl}_5$ , como mostrado por Luiz Carlos da Silva Filho, Valdemar Lacerda Jr. e Paulo Roberto Invernize<sup>39</sup> ativa tanto a enona que a reação pode ser efetuada em temperatura muito baixa ( $-78^\circ\text{C}$ ), resultando em estereosseletividade muito alta. As pirano[3,2c]quinolinas são moléculas complexas que podem ser preparadas com relativa facilidade em bons rendimentos utilizando  $\text{NbCl}_5$  como ácido de Lewis, conforme demonstrado por Luiz Carlos da Silva Filho e Valdemar Lacerda Jr.<sup>40</sup>



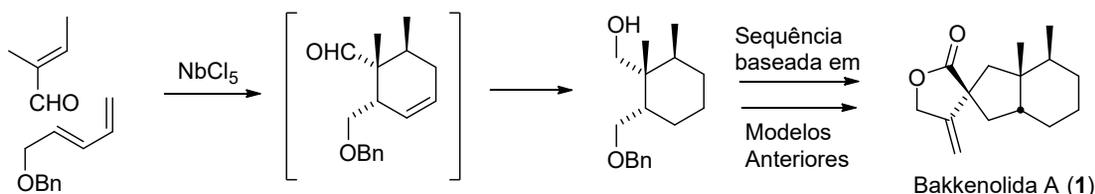
**Esquema 7.** Reação de Diels-Alder em baixa temperatura e Síntese de Pirano[3,2c]quinolinas.

Um resultado também interessante, particularmente pela simplicidade e pelos bons rendimentos, foi a síntese de 3-Hidróxi-cromona (11), efetuada por Valdemar Lacerda Jr.<sup>41</sup> (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntese extremamente simples de 3-Hidróxi-cromona.

Quando em meus próprios estudos de Doutorado, eu havia tentado efetuar a síntese do núcleo estrutural dos eremofilanos (para a síntese de Bakkenolida) pela reação de Diels-Alder, mas não tive sucesso; a reatividade dos substratos para essas reações era baixa, e eu somente obtinha polímeros como produtos. Ao observar a notável ativação de certos compostos carbonílicos para a reação de Diels-Alder, que era promovida por  $\text{NbCl}_5$ , naturalmente ocorreu-nos que essa poderia ser a solução para o antigo problema. Como brilhantemente demonstrado por Kleber Thiago de Oliveira e Ellen C. Polo,<sup>42</sup> esse foi realmente o caso, e pudemos assim completar a síntese da Bakkenolida A (**1**) (Esquema 9).<sup>42,43</sup>



**Esquema 9.** Síntese de Bakkenolida A (**1**).

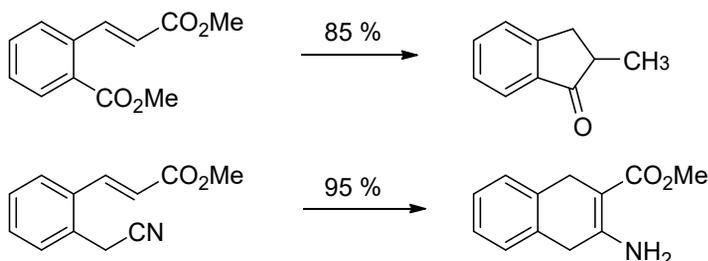
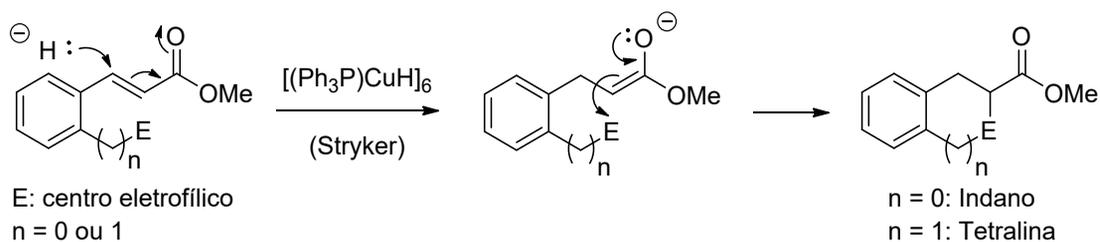
Além das reações com  $\text{NbCl}_5$ , fizemos também alguns estudos teóricos destinados a resolver problemas de nossas sínteses. Uma investigação sobre o tautomerismo ceto-enólico em ciclo-hexano-1,3-dionas realizado por Valdemar Lacerda Jr., Álvaro Cunha Neto e Cláudio F. Tormena,<sup>44</sup> sobre a determinação da estereoquímica de derivados de ciclopentano a partir de  $J_{\text{CH}}$  realizado por Valdemar Lacerda Jr., Reginaldo B. dos Santos, Eustáquio V. R. de Castro e Renzo C. Silva,<sup>45</sup> e, em colaboração com o Prof. Sérgio E. Galembeck, um estudo sobre aromaticidade e homoaromaticidade em meta-[10]anulenos, realizado principalmente por Kleber Thiago de Oliveira e Giovanni F. Caramori.<sup>46</sup>

Em alguns estudos sintéticos, interessamo-nos por fazer reações de homo-Reformatsky utilizando o metal cério. Fizemos alguns estudos nesse sentido, mas não tivemos tempo de desenvolver os trabalhos a um volume satisfatório. Mencionaremos aqui apenas o trabalho de Shirley Muniz Machado Rodrigues e Viviani Nardini,<sup>47</sup> que produziu bons resultados.

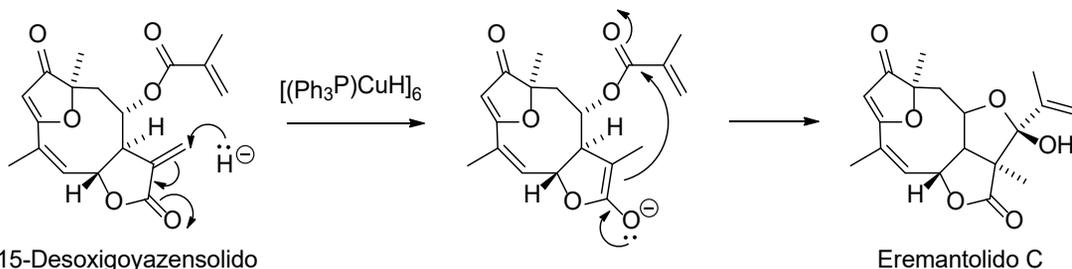
O reagente de Stryker apresenta a notável propriedade de fazer adição conjugada de hidreto, que pode ser muito útil em Síntese Orgânica. Fizemos alguns estudos para verificar a seletividade em relação a diferentes funções orgânicas, para determinar a influência dos solventes, etc. Alguns desses estudos foram realizados por Daiane Cristina Sass, Vladimir Constantino Gomes Heleno, Simone Cavalcante, Jader da Silva Barbosa e Ana Carolina Ferreira Soares,<sup>48</sup> outros por Daiane Cristina Sass, Emílio Carlos de Lucca Jr., Jader da Silva Barbosa e Kleber Thiago de Oliveira,<sup>49</sup> envolvendo uma combinação de redução com ciclização que pode produzir estruturas bem interessantes, como mostrado nos exemplos do Esquema 10.

As duas sínteses biomiméticas apresentadas a seguir mostram que as possibilidades de aplicação do reagente de Stryker em sínteses de compostos desse tipo é um campo aberto, com inúmeras possibilidades. Eremantolidos existem na natureza e apresentam promissoras propriedades biológicas, mas são pouco abundantes; os furanoeliangolidos são mais abundantes e podem ser convertidos em eremantolidos, como demonstrado por Daiane Cristina Sass, Vladimir Constantino Gomes Heleno e Gustavo O. Morais<sup>50,51</sup> com a transformação mostrada no Esquema 11, uma síntese biomimética de uma única etapa.

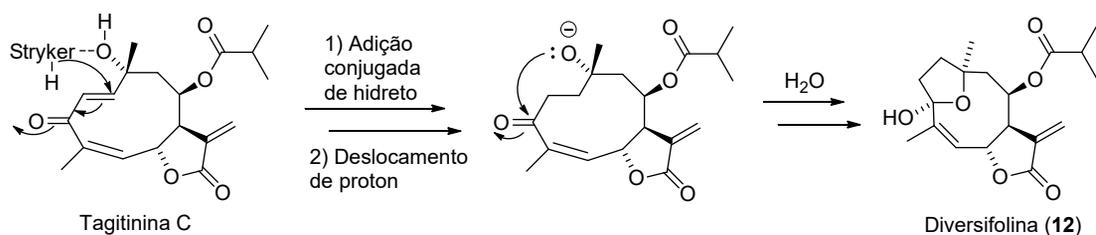
Similarmente, o furanoeliangolido Diversifolina (**12**) pode ser sintetizado biomimeticamente em uma única etapa a partir de Tagitinina C da forma mostrada resumidamente no Esquema 12. Esse trabalho foi realizado por Daiane Cristina Sass, Vladimir Constantino Gomes Heleno, Jader da Silva Barbosa e Gustavo Oliveira de Morais<sup>52</sup> e os resultados foram bons, apesar de o reagente de Stryker ter mostrado uma seletividade um pouco menor aqui, pois uma parte da  $\alpha$ -metilenolactona foi reduzida a  $\alpha$ -metil lactona. Isso sugere fortemente que talvez seja hora de tentarmos produzir variações do reagente de Stryker que possam apresentar seletividades específicas para diversas funções orgânicas, levando a poderosas ferramentas sintéticas.



**Esquema 10.** Reagente de Stryker com ésteres cinâmicos: reação genérica e dois exemplos.

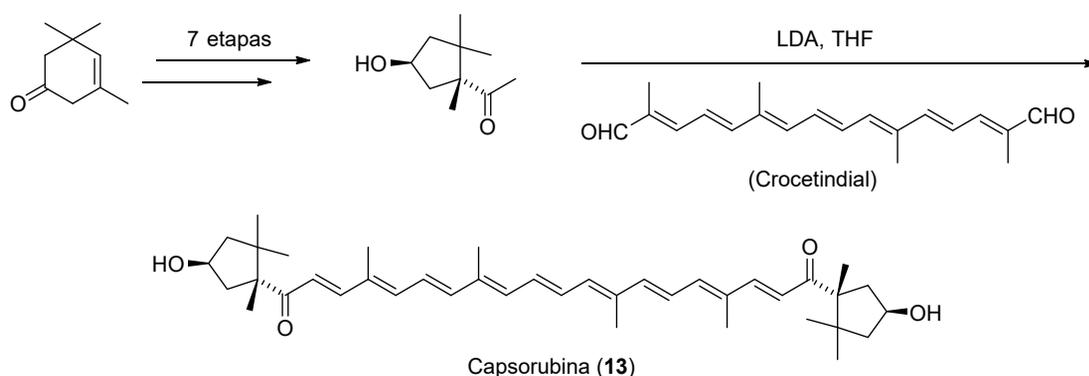


**Esquema 11.** Síntese biomimética de um eremantolido em uma única etapa.



**Esquema 12.** Síntese biomimética de Diversifolina (12).

Vamos encerrar com a síntese de Capsorubina (13) feita pelo Prof. Paulo Marcos Donate e seus estudantes, em que atuei mais como colaborador. Uma reação de rearranjo com contração de anel já havia sido observada por Paulo Marcos Donate durante seu doutoramento, quando notamos que o produto (inesperado, na época) poderia eventualmente ser utilizado em uma síntese de Capsorubina (13). Anos mais tarde, Daniel Frederico, Tecia Vieira de Carvalho e Luiz Eduardo Cardoso<sup>53</sup> passaram a limpo essas transformações, obtendo um modelo que pode ser considerado uma síntese formal de Capsorubina (13), pois essa mesma substância já havia sido transformada no produto natural por outros autores. Mas os estudantes Daniel Frederico, Erika Soares Bronze e Mirela I. Sairre<sup>54</sup> levaram adiante o trabalho, realizando uma síntese de Crocetidial, que depois culminou com a síntese total de Capsorubina (13) por Daniel Frederico.<sup>55</sup> Veja no Esquema 13 um breve resumo dessa síntese.



**Esquema 13.** Síntese de Capsorubina (13).

## ENCERRAMENTO

Os resultados mostram, claramente, que a melhor (mais eficiente) maneira de fazer Síntese Orgânica é combinar Estudos de Sínteses Totais com Estudos Sistemáticos de Reações Orgânicas, sem deixar de lado os Estudos de Sínteses de Modelos. Essas áreas aparentemente bem diferentes acabam produzindo resultados que reforçam e facilitam os trabalhos umas das outras, resultando em maior produtividade e maior qualidade dos resultados, em geral. Ficar restrito a uma das áreas por razões filosóficas ou quaisquer outras não é recomendável.

Creio que devo esclarecer aqui algumas diretrizes que foram utilizadas para escrever este texto. Nosso Laboratório de Síntese Orgânica foi dirigido, na maior parte do tempo, por três docentes, Gil Valdo José da Silva, Paulo Marcos Donate e eu mesmo. Os estudantes, orientados pelos três docentes, trabalhavam em harmonia no mesmo laboratório. Como eu tinha constante contato com todos eles, ajudando-os a resolver seus problemas teóricos e práticos, considero-os todos estudantes de nosso laboratório, não fazendo verdadeira distinção entre os meus orientados e os orientados dos outros docentes. Aqui também não fiz essa distinção: meus orientandos e os orientandos dos outros dois docentes são tratados da mesma forma, como estudantes do Laboratório de Síntese Orgânica. Isso não implica nenhuma intenção de me apropriar dos estudantes de outros docentes, mas é um reconhecimento de que os estudantes tiveram participação, maior ou menor, nas pesquisas que estão relatadas.

Esclareço ainda que me esforcei para mencionar no texto os nomes de todos os estudantes de nosso laboratório que participaram, mas em geral não me preocupei em mencionar o nome de todos os colaboradores docentes que, no entanto, obviamente aparecem nas referências. Não houve, também, preocupação em mencionar todas as publicações; apenas as mais significativas foram mencionadas.

Estudantes que não conseguiram produzir trabalhos publicáveis também não estão mencionados. Esse é o caso da maioria daqueles que foram apenas estudantes de iniciação científica.

Em alguns casos, os estudantes não foram mencionados porque seus trabalhos não se encaixaram no fluxo da narrativa. Para tentar corrigir eventuais injustiças, menciono aqui: Marcelo Miguel Martins Pelisson, orientado pelo Prof. Gil Valdo José da Silva, fez uma síntese de furanos 3-substituídos;<sup>56</sup> Ellen C. Polo e Luiz Carlos da Silva Filho fizeram uma síntese de 1-indanonas;<sup>57</sup> Rosângela da Silva e Susimair Pedersoli fizeram uma síntese de  $\gamma$ -butirolactonas substituídas;<sup>58</sup> Altamiro Xavier de Souza fez estudos sintéticos em um aduto de Diels-Alder;<sup>59</sup> Aline F. Nascimento, orientada pelo Prof. Paulo Marcos Donate, fez uma síntese de aripuanin;<sup>60</sup> Viviani Nardini e Shirley M. M. Rodrigues, orientadas pelo Prof. Gil Valdo José da Silva, fizeram um estudo sintético de 3(2*H*)-furanonas.<sup>61</sup>

Quero aqui me desculpar por ter omitido alguns estudantes deste texto; uns, porque seus trabalhos não foram de Síntese Orgânica e não caberiam aqui; outros, por terem realizado trabalhos de natureza sigilosa, dentro de convênios com empresas externas à Universidade.

Realmente encerrando, acredito que possa ser útil, de alguma forma, a informação sobre o número de pessoas que orientei. Ignorando umas poucas desistências e transferências de um orientador para outro, foram 2 Pós-Doutorados, 15 Doutorados, 15 Mestrados e 23 estudantes de Iniciação Científica.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às instituições relacionadas a seguir pelo apoio financeiro que foi essencial para a realização dos trabalhos aqui relatados: FAPESP, CNPq, CAPES, FINEP, CBMM, Fundação Alexander von Humboldt, Deutsche Forschungsgemeinschaft, British Council, Universidade de São Paulo.

Agradecemos também a todos os técnicos, colegas, estudantes, amigos e familiares que nos apoiaram. Um agradecimento especial à técnica Virginia H. Betarello, que fez a maioria dos espectros de RMN necessários para a realização dessas pesquisas.

## REFERÊNCIAS

1. Brocksom, T. J. *Quím. Nova* **2007**, *30*, 1394. Este e vários outros artigos do mesmo fascículo trazem muitas informações sobre o projeto NAS/CNPq.
2. Campbell, S. F.; Constantino, M. G.; Brocksom, T. J.; Petragnani, N. *Synth. Comm.* **1975**, *5*, 353.
3. Brocksom, T. J.; Constantino, M. G. Ferraz, H. M. C. *Synth. Comm.* **1977**, *7*, 483.
4. Petragnani, N.; Brocksom, T. J.; Ferraz, H. M. C.; Constantino, M. G. *Synthesis* **1977**, 112.
5. Brocksom, T. J.; Constantino, M. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3450.
6. Marshall, J. A.; Constantino, M.; Howard Black, T. *Synth. Comm.* **1980**, *10*, 689. Observe que, nesta publicação, meu nome aparece incompleto.
7. Constantino, M. G.; Donate, P. M.; Petragnani, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 253.
8. Constantino, M. G.; Donate, P. M.; Petragnani, N. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1051.
9. Constantino, M. G.; Donate, P. M.; Petragnani, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 387.
10. Carvalho, I.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Quím. Nova* **1989**, *12*, 177.
11. Constantino, M. G.; Carvalho, I.; da Silva, G. V. J.; Archanjo, F. C. *Molecules* **1996**, *1*, 72.
12. Matias, L. G. O.; Constantino, M. G. *Anais Assoc. Bras. Quím.* **2000**, *49*, 89.
13. Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; da Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 4285.
14. Constantino, M. G.; Matias, L. G. O.; da Silva, G. V. J.; Barbieri, E.; Gambardella, M. T. P. *Quím. Nova* **1998**, *21*, 719.
15. Bestmann, H. J.; Attygalle, A. B.; Glasbrenner, J.; Riemer, R.; Vostrowsky, O.; Constantino, M. G.; Melikian, G.; Morgan, E. D. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 55.
16. Constantino, M. G.; Losco, P.; Castellano, E. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 681. Veja também em <https://organicchemistrydata.org/hansreich/resources/syntheses/#abscisic-acid-constantino>
17. Constantino, M. G.; Beltrame Jr., M.; da Silva, G. V. *J. Synth. Comm.* **1996**, *26*, 321.
18. Constantino, M. G.; Beltrame Jr., M.; Medeiros, E. F.; da Silva, G. V. *J. Synth. Comm.* **1992**, *22*, 2859.
19. Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7001.
20. Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J.; Zukerman-Schpector, J. *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 3329.
21. Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2641.
22. Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Magn. Res. Chem.* **2003**, *41*, 726.
23. Heleno, V. C. G.; Crotti, A. E. M.; Constantino, M. G.; Lopes, N. P.; Lopes, J. L. C. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 364.
24. Constantino, M. G.; Filho, L. C. S.; Neto, A. C.; Heleno, V. C. G.; da Silva, G. V. J.; Lopes, J. L. C. *Spectrochim. Acta A* **2005**, *61*, 171.
25. da Silva, G. V. J.; Heleno, V. C. G.; Constantino, M. G. *Molecules* **2000**, *5*, 908.
26. Aragão, V.; Constantino, M. G.; Beatriz, A.; da Silva, G. V. J. *Molecules* **2005**, *10*, 1413.
27. Pedersoli, S.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 83.
28. Constantino, M. G.; Aragão, V.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1393.
29. Sass, D. C.; Heleno, V. C. G.; Soares, A. C. F.; Lopes, J. L. C.; Constantino, M. G. *J. Mol. Struct.* **2012**, *1008*, 24.
30. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J.; Tasic, L.; Rittner, R. *J. Mol. Struct.* **2001**, *597*, 129.
31. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J. *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 641.
32. Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G.; Tormena, C. F.; Williamson, R. T.; Marquez, B. L. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 95.
33. Sass, D. C.; de Oliveira, K. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5770.
34. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Aragão, V. *Molecules* **2001**, *6*, 770.
35. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J. *Molecules* **2002**, *7*, 456.
36. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Filho, L. C. S.; da Silva, G. V. J. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 360.
37. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J. *Magn. Res. Chem.* **2005**, *43*, 346.

38. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; Invernize, P. R.; Filho, L. C. S.; da Silva, G. V. J. *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 3529.
39. Filho, L. C. S.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Invernize, P. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2005**, *1*, doi: 10.1186/1860-5397-1-14
40. Filho, L. C. S.; Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Synthesis* **2008**, 2527.
41. Constantino, M. G.; Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J. *J. Heterocyclic Chem.* **2003**, *40*, 369.
42. Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880.
43. Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Constantino, M. G. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 937.
44. Lacerda Jr., V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J.; Neto, A. C.; Tormena, C. F. *J. Mol. Struct.* **2007**, *828*, 54.
45. Lacerda Jr., V.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G.; dos Santos, R. B.; de Castro, E. V. R.; Silva, R. C. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 268.
46. Caramori, G. F.; de Oliveira, K. T.; Galembeck, S. E.; Bultinck, P.; Constantino, M. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 76.
47. Rodrigues, S. M. M.; Nardini, V.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6136.
48. Sass, D. C.; Heleno, V. C. G.; Cavalcante, S.; Barbosa, J. S.; Soares, A. C. F.; Constantino, M. G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9374.
49. Sass, D. C.; de Lucca Jr., E. C.; Barbosa, J. S.; de Oliveira, K. T.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5371.
50. Sass, D. C.; Heleno, V. C. G.; Lopes, J. L. C.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3877.
51. Sass, D. C.; Heleno, V. C. G.; Morais, G. O.; Lopes, J. L. C.; Lopes, N. P.; Constantino, M. G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6148.
52. Sass, D. C.; Heleno, V. C. G.; Barbosa, J. S.; Morais, G. O.; da Costa, F. B.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 625.
53. Constantino, M. G.; Donate, P. M.; Frederico, D.; Carvalho, T. V.; Cardoso, L. E. *Synth. Comm.* **2000**, *30*, 3327.
54. Frederico, D.; Donate, P. M.; Constantino, M. G.; Bronze, E. S.; Sairre, M. I. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9126.
55. Frederico, D.; Constantino, M. G.; Donate, P. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 888.
56. da Silva, G. V. J.; Pelisson, M. M. M.; Constantino, M. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7327.
57. Polo, E. C.; Filho, L. C. S.; da Silva, G. V. J.; Constantino, M. G. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 763.
58. Donate, P. M.; Constantino, M. G.; da Silva, R.; Pedersoli, S. *Synth. Comm.* **1999**, *29*, 2923.
59. Constantino, M. G.; de Souza, A. X.; da Silva, G. V. J. *Molecules* **2002**, *7*, 475.
60. Nascimento, A. F.; Constantino, M. G.; Donate, P. M. *Orbital Elec. J. Chem.* **2012**, *4*, 253.
61. Nardini, V.; Rodrigues, S. M. M.; Constantino, M. G.; da Silva, G. V. J. *Molecules* **2012**, *17*, 12151.

## OS DESAFIOS DA SÍNTESE ORGÂNICA NO BRASIL TROPICAL

Maurício Moraes Victor<sup>a,b</sup>

**Palavras-chave:** síntese total; flavonoides; bistriazóis

### INTRODUÇÃO

Se o interesse pela Química Orgânica veio do ensino técnico médio, realizado na excelente F.E.T. Liberato S.V.C. (Novo Hamburgo/RS), o qual me permitiu na sequência dois anos de labor técnico no Polo Petroquímico do RS, o interesse pela área de pesquisa foi sacramentado e é devido aos meus dois orientadores de iniciação científica. Durante meus estudos no curso de graduação no Bacharelado em Química na UFRGS, Valentim E. U. Costa e Beatriz S. M. Tenius (Bia), o primeiro no profundo gosto pela ciência e seriedade na condução dos experimentos, e a segunda por permitir minha primeira experiência em síntese total,<sup>1</sup> abriram-me as portas para um mundo do qual não consegui mais me distanciar. Certo de minha escolha, a ida para a UNICAMP para realizar os estudos de Pós-Graduação foi uma decisão natural. Intermediado pela Bia, minha união ao excelente grupo do professor Ronaldo A. Pilli descartou definitivamente minha paixão pela construção de moléculas. As investigações sobre o uso da reação de acoplamento C-C mediada por cromo (Nozaki-Hiyama-Kishi, NHK) propiciaram um treinamento de alto nível em sínteses totais, que culminaram com a preparação de dois decanolídeos: a decarestrictina D<sup>2</sup> e o aspinolídeo B.<sup>3</sup> A preparação deste último foi iniciada em um rápido estágio de cinco meses na Universidade de Göttingen (Alemanha) e finalizada nos laboratórios no Brasil.

Vencido o doutoramento no ano de 2000, o caminho natural do Pós-Doc não foi possível. Em uma época de poucos recursos e baixíssima disponibilidade de bolsas e vagas (concursos), uma nova oportunidade industrial (felizmente) emergiu. Como pesquisador, fui trabalhar no Centro de Pesquisas de Paulínia (CPP) do grupo Rhodia, em Paulínia-SP, que serviu de ponte para um período de seis meses no Centro de Pesquisas de Lyon (CRL), na França, onde pude vivenciar a pesquisa industrial em uma grande unidade de alto nível. Após um período de três anos, a falta da vivência acadêmica e da pesquisa se tornaram um incômodo fardo, e decidi assumir duas bolsas de recém-Doutor do CNPq e uma bolsa PROFIX, que me permitiram retornar à Universidade no Rio Grande do Sul, até finalmente conseguir minha posição de docente na UFBA/Salvador em 2005.

### O INÍCIO

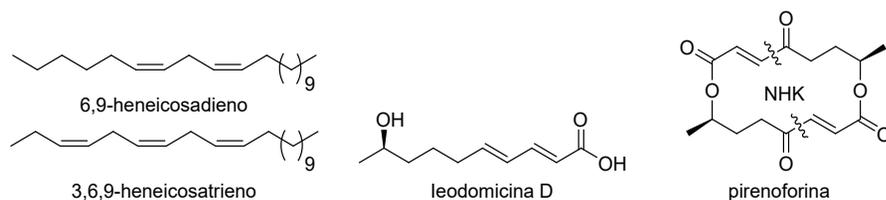
A chegada do novato ao Instituto de Química da UFBA me confrontou como uma realidade para a qual eu não estava preparado. Profícuo e com excelência em Química Analítica, o Instituto tinha na Química Orgânica sua maior força na área de Produtos Naturais. Com a brilhante exceção do professor Sílvio Cunha, que nessa época já tinha importante produção científica, especialmente em se tratando de suas queridas enaminonas, não havia com quem colaborar na área de síntese total. Antes de ser uma questão social ou de congraçamento, era uma questão de almoxarifado! Fora do eixo sudeste-sul, tive então que decidir como eu poderia colaborar com a base de minha área de formação no cenário da pesquisa da UFBA.

Sem ainda possuir alunos de Pós-Graduação para desenvolver as atividades de pesquisa, o início baseou-se nos reagentes disponíveis e em alunos de Iniciação Científica. Ainda incipiente em decisões estratégicas de melhor adaptar os alvos às condições de laboratório, os primeiros alvos sintéticos foram os hidrocarbonetos insaturados componentes do feromônio da lagarta-dos-capinzais (*Mocis latipes*), e as sínteses da ieodomina D da pirefonorina, esta última empregando a reação NHK estudada

a Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia

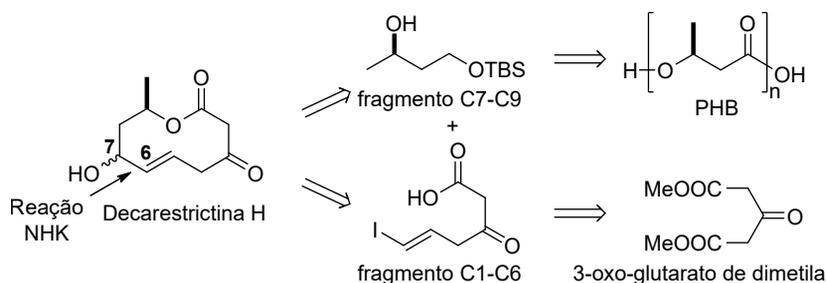
b Centro Interdisciplinar em Energia e Ambiente – CIENAM, Universidade Federal da Bahia

durante o doutoramento (Figura 1). Em função dos fatores aqui descritos, essas investigações foram infrutíferas, e as sínteses não puderam ser completadas.



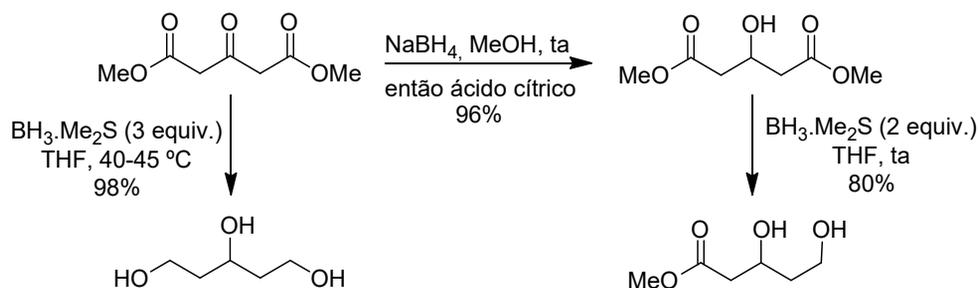
**Figura 1.** Primeiras moléculas-alvo cujas sínteses totais não foram completadas.

Ainda nesse período inicial, a reação NHK parecia ser a melhor estratégia para buscar as tão desejadas sínteses totais. Com os primeiros alunos de PG, a decarestrictina H foi proposta como alvo sintético, visto poder ser sintetizada empregando o acoplamento C-C mediado por cromo na ligação C6-C7, e por ainda não possuir, naquele momento, a estereoquímica do centro C7 definida. A análise retrossintética mostrava a preparação de dois fragmentos: o C7-C9, menor e de obtenção mais direta a partir do PHB, um biopolímero natural; e o C1-C6, que foi imaginado a partir do 3-oxo-glutarato de dimetila (Esquema 1).



**Esquema 1.** Análise retrossintética da síntese da decarestrictina H.

Para a preparação do fragmento C1-C6, fazia-se necessária a diferenciação de C1 e C5 do reagente de partida, a fim de permitir a posterior preparação do iodeto vinílico. Essa poderia ser feita com o 1,3,5-pentanotriol, seguida de cetalização, ou então pela redução quimiosseletiva de um dos grupos éster. No entanto, as metodologias disponíveis apresentavam baixos rendimentos ou empregavam reagentes de alto custo. Desse modo, resolvemos investigar a possibilidade de uso do complexo boro-dimetil sulfeto, já empregado com sucesso na redução regiosseletiva do malato de dimetila.<sup>4</sup> Inicialmente, a redução quimiosseletiva da carbonila cetônica foi otimizada, com o uso estequiométrico de  $\text{NaBH}_4$  e tratamento com ácido cítrico, fornecendo o derivado 3-hidroxilado em 96% de rendimento. O álcool então foi reduzido com dois equivalentes do complexo  $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$  em THF, reduzindo regiosseletivamente um dos grupos éster, fornecendo o diol em 80% de rendimento. Por fim, a obtenção do triol foi alcançada a partir do carbonilado original em 98% de rendimento (Esquema 2), através do uso de excesso do complexo redutor e leve aquecimento.<sup>5</sup> Ah, a síntese total teve que ser abandonada pela disputa desleal: publicação da rota na literatura.

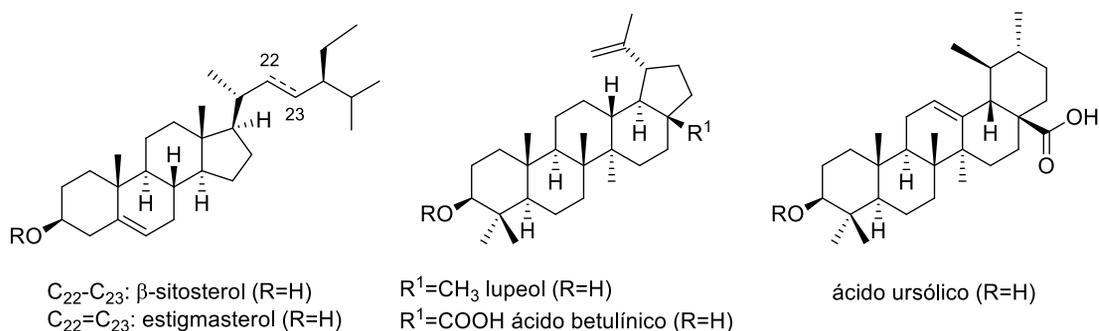


**Esquema 2.** Reduções quimio- e regiosseletivas do 3-oxo-glutarato de dimetila.

## FLERTE COM PRODUTOS NATURAIS...

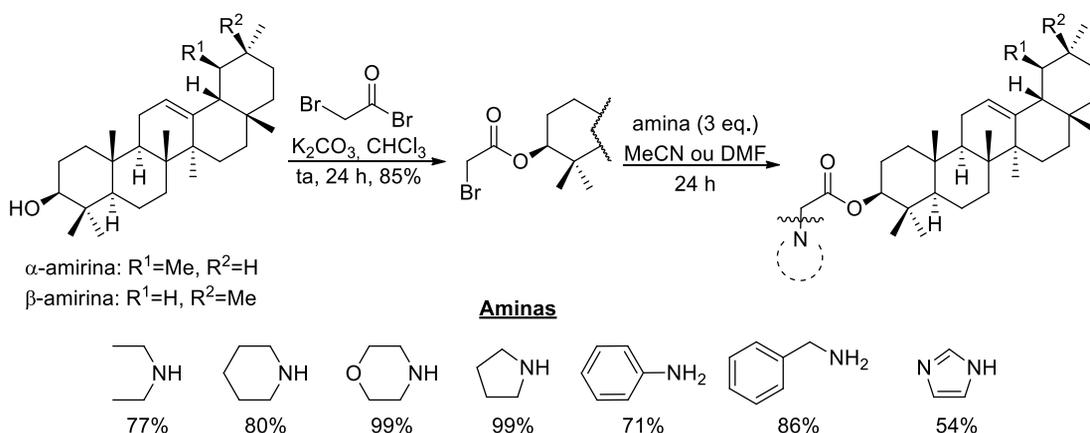
Os maus resultados obtidos com a busca pela síntese total de moléculas trouxeram não um desânimo, mas a necessidade de busca de uma alternativa para sobrevivência científica. Encorajado pelo excelente *background* do departamento nessa área, e em especial pelo professor Jorge M. David, buscou-se o uso dos recursos naturais disponíveis em nossa biota para poder preparar derivados e investigar suas propriedades.

O primeiro capítulo dessa investigação foi centrado em pequena modificação de fitoesteroides ( $\beta$ -sitosterol e estigmasterol) e derivados triterpênicos (ácidos betulínico e ursólico, e lupeol) (Figura 2), esses últimos obtidos a partir do isolamento de plantas do semiárido nordestino. Os derivados esterificados ( $R$ =hexanoato e oleato) foram avaliados contra linhagens de células tumorais HCT-116 (adenocarcinoma de cólon), SF-295 (glioblastoma), HL-60 (leucemia) e PC-3 (carcinoma de próstata), sendo o derivado hexanoato do ácido betulínico o mais ativo.<sup>6</sup>



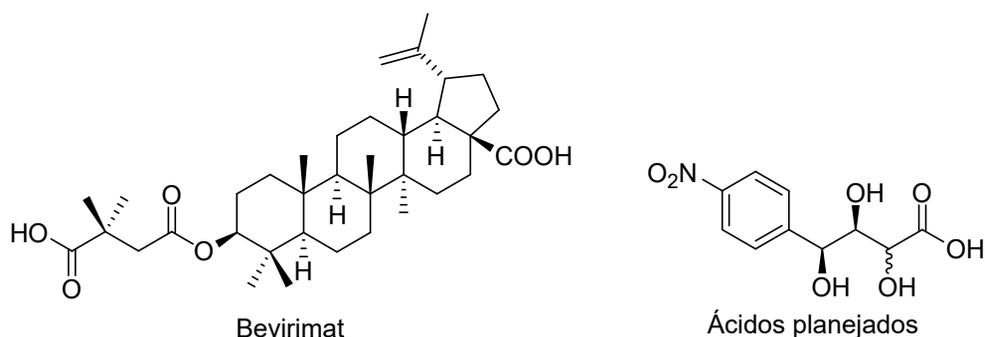
**Figura 2.** Fitoesteroides e produtos triterpênicos e seus ésteres ( $R$ =hexanoato e oleato).

Seguindo a mesma estratégia, as  $\alpha$ - e  $\beta$ -amirinas, isoladas a partir da endêmica rutácea *Esenbeckia grandiflora*, foram modificadas como  $\alpha$ -amino-ésteres (Esquema 3), em função de modificações anteriores já terem mostrado potencialização em suas atividades biológicas. Desse modo, a mistura de produtos naturais foi submetida à reação com brometo de bromoacetila, fornecendo o 2-bromoacetato em 85% de rendimento, que foi empregado na preparação de uma série de  $\alpha$ -aminoacetatos, em rendimentos de razoáveis (54% para imidazol, único caso em que o DMF foi empregado como solvente) até excelentes.<sup>7</sup> Os derivados foram avaliados contra linhagens de células cancerosas HL-60 (leucemia), HCT-116 (adenocarcinoma de cólon) e PC-3 (carcinoma de próstata), sendo os derivados  $\alpha$ -dietilamino e  $\alpha$ -imidazol os mais ativos, especialmente contra as células de leucemia (HL-60).



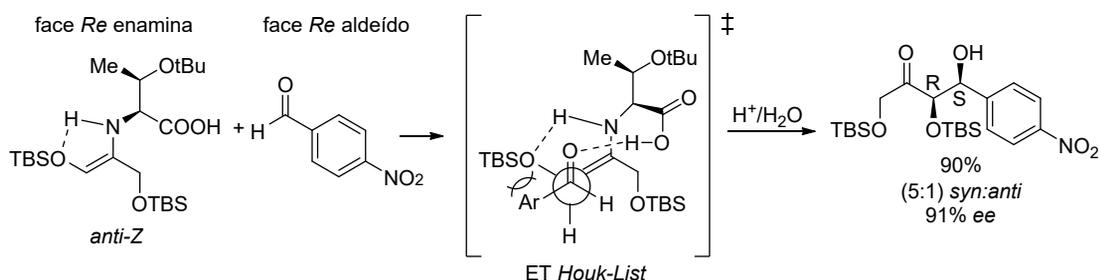
**Esquema 3.** Derivados  $\alpha$ -aminoacetilados das  $\alpha$ - e  $\beta$ -amirinas.

O flerte com a área de produtos naturais deixava um pouco a desejar, não pelas publicações, que finalmente aconteceram, mas com relação à falta de complexidade e ao desafio sintético na preparação dos derivados, já que metodologias simples e conhecidas eram empregadas, o que certamente frustra alguém com sólida formação em síntese total. No entanto, uma possibilidade alternativa se abriu com o namoro nessa área. Um dos ácidos triterpênicos isolados de plantas nordestinas a que tínhamos acesso, o ácido betulínico, é uma substância com inúmeras e potentes atividades biológicas.<sup>8</sup> Um dos muitos derivados estudados do produto natural era o Bevirimat®, um derivado esterificado em C3 com potente atividade contra melanoma e, especialmente, contra o vírus HIV, através de um mecanismo de ação de inibição de maturação (Figura 3).<sup>9</sup> O fato de a cadeia lateral ser um éster, e ser funcionalizada, nos motivou a buscar a preparação de novos ácidos funcionalizados, que poderiam ser empregados na preparação de análogos. Assim, imaginamos a síntese dos ácidos hidróxi-butanoicos 4-aromáticos como candidatos à cadeia lateral, e uma forma de exercitar os conhecimentos adquiridos da área de síntese total.



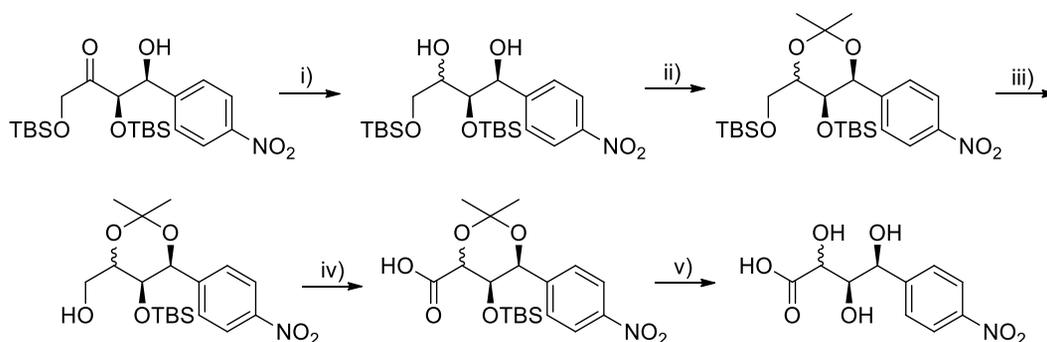
**Figura 3.** Bevirimat® e ácidos hidróxi-butanoicos 4-aromáticos sintetizados.

A síntese foi iniciada empregando reação aldólica organocatalisada descrita na literatura.<sup>10</sup> A reação entre a di-hidróxi-acetona di-TBS (DHA-TBS) e o 4-nitrobenzaldeído formou o aduto de aldol em boas enantio- e diastereosseletividades. Contudo, a racionalização do resultado não foi descrita pelos autores. Logo, aproveitamos para estudá-lo do ponto de vista teórico. Assim, a estereosseleção foi racionalizada pela formação de enaminas intermediárias entre o catalisador e a DHA-TBS, com diferentes energias relativas, sendo as mais estáveis as encontradas para os isômeros *syn-E* e *anti-Z*. Como o modelo de estado de transição (ET) mais aceito para essas reações é o descrito por Houk-List,<sup>11</sup> em que o estereoisômero *anti-Z* é o que leva ao ET de menor energia, foi possível racionalizar os possíveis arranjos que levaram ao isômero majoritário 3*R*,4*S-syn* (Esquema 4).



**Esquema 4.** Reação aldólica e estado de transição de Houk-List que racionalizam a formação do aduto de aldol (3*R*,4*S*).

A síntese prosseguiu com a redução estereosseletiva do aduto aldol para a formação dos isômeros 1,3-*syn* e 1,3-*anti*. Os dióis foram submetidos à mesma sequência sintética até a obtenção dos ácidos hidróxi-butanoicos 4-aromáticos: formação do cetal, empregado na comprovação da estereoquímica da redução pela análise dos dados de RMN de <sup>13</sup>C; remoção seletiva do grupo protetor TBS; oxidação ao ácido carboxílico; e remoção total dos protetores (Esquema 5).<sup>12</sup>



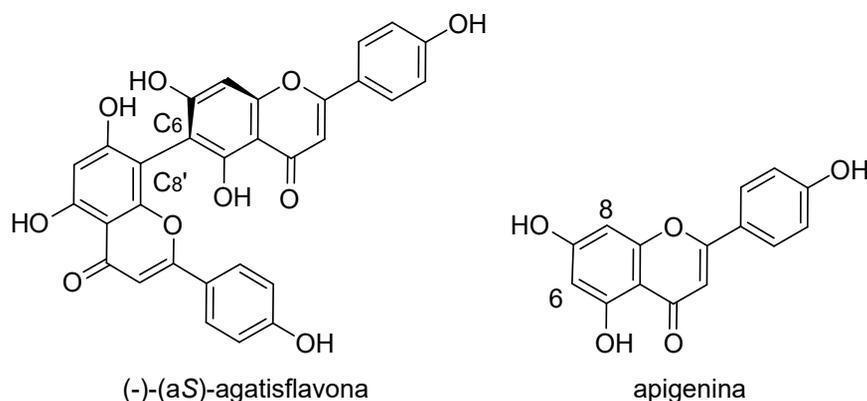
i) *syn*:  $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{AcOH}(1:1)$ , 72 h,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  para  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , 99% ( $\text{rd}>95:5$ ); *anti*:  $\text{Et}_2\text{BOMe}$ ,  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{THF}:\text{MeOH}(4:1)$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 94% ( $\text{dr}>99:1$ ); ii)  $\text{DMP}:\text{CH}_2\text{Cl}_2(1:1)$ , PPTS, 3 h,  $45\text{ }^\circ\text{C}$ : *anti* 90%, *syn* 87%; iii) TBAF, THF, ta, 5 min.: *anti* 96%, *syn* 96%; iv) BAIB, TEMPO,  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}(1:1)$ , ta, 90 min.: *anti* 52%, *syn* 63%; v) a) HCl, MeOH, 3 h,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; b) HF.pir,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  - ta, 48 h: *anti* 55%, *syn* 53%;

**Esquema 5.** Preparação dos ácidos hidróxi-butanoicos 4-aromáticos.

## ... E A EVOLUÇÃO PARA A UTILIZAÇÃO DE BIOMASSA

Com a evolução das metodologias sintéticas para métodos cada vez mais sustentáveis, com a adoção de práticas recomendadas pelos princípios da *Green Chemistry* (Química Verde), utilizar resíduos de biomassa como fonte de produtos de interesse é cada vez mais imperativo. A natureza, como excelente sintética, é capaz de nos fornecer, de forma bastante acessível, em qualidade e quantidade, estruturas de alta complexidade, que podem então ser empregadas como “intermediários avançados” na síntese de produtos de interesse.

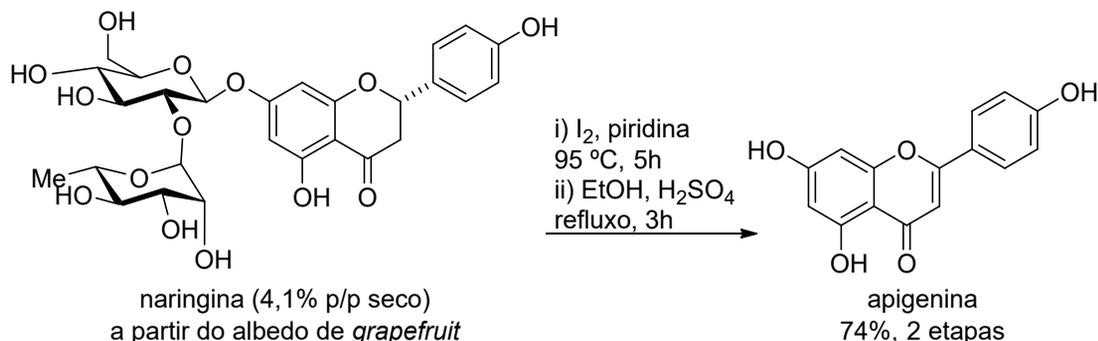
Em nossa colaboração com o grupo de produtos naturais, fomos apresentados à agastiflavona (Figura 4), um biflavonoide natural, isolado a partir da *Cenostigma pyramidale* (anteriormente classificada como *Caesalpinia pyramidalis*), popularmente conhecida como catingueira, pau-de-rato ou catinga-de-porco.<sup>13</sup> As folhas são utilizadas no preparo de infusões e decotos, que são empregados pela população local como diuréticos, antidispépticos, no tratamento de dores estomacais, e para febre. A agastiflavona é um dímero 6,8' da apigenina (Figura 4), a qual exibe quiralidade axial do produto natural, tendo sido descrito como (-)-(aS)-agastiflavona, e faz parte de uma numerosa família de substâncias do tipo biflavonoides encontradas na natureza. O produto natural recebeu recente atenção devido à sua capacidade de aumentar a população neural em cultura de células cerebrais, além de ter demonstrado amplo efeito neuroprotetor.<sup>14</sup>



**Figura 4.** Estruturas da agastiflavona e da apigenina.

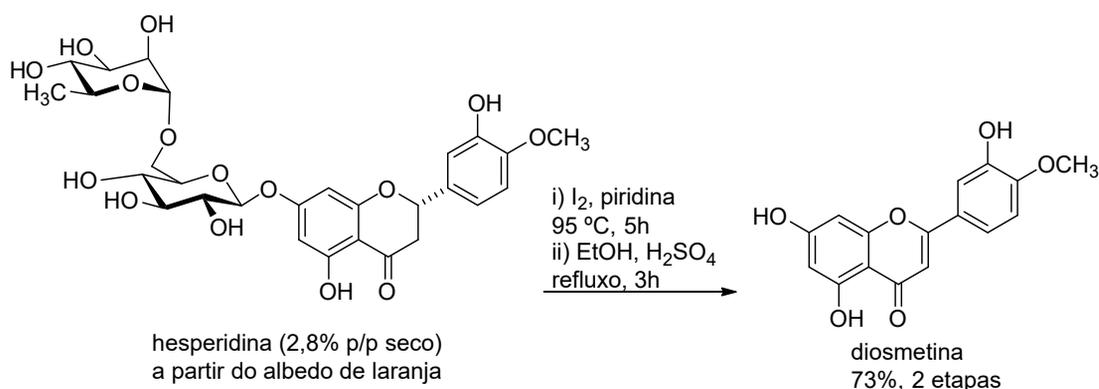
Vendo na agatisflavona um excelente alvo sintético cuja síntese ainda é inédita, imaginamos sua preparação vindo do uso da apigenina como material de partida, com funcionalização seletiva nas posições C6 e C8, para então realizar a união dos fragmentos através de uma metodologia de acoplamento C-C mediada por paládio, a qual no nosso caso propomos ser a reação de Suzuki-Miyaura. Contudo, ao se consultar o preço da apigenina, nos defrontamos com um problema: seu altíssimo custo.<sup>15</sup> No entanto, consultando a literatura, vimos que ela poderia ser preparada a partir da naringina, um flavonoide glicosilado muito abundante no albedo (parte branca da casca) de um híbrido cítrico, conhecido como pomelo ou *grapefruit* (*Citrus paradisi* L.). Nascia aí nosso interesse pelo uso de biomassa.

Consultando a literatura, encontramos trabalhos de extração da naringina a partir do albedo das cascas de pomelo.<sup>16</sup> Apesar dos bons rendimentos descritos (2,4% p/p sobre massa seca), a metodologia não nos parecia eficiente: secagem do albedo (4 dias), extração estática com MeOH à temperatura ambiente (3 dias) e tratamento e cristalização (3-4 dias). Assim, para possuímos uma fonte barata de naringina, nos propusemos a otimizar o método descrito. Primeiro substituindo a extração à temperatura ambiente pelo refluxo, reduzindo o tempo em 3 dias e melhorando o rendimento para 2,6%. Em seguida, por realizar a extração em refluxo sobre o albedo fresco, alcançando 4,1% p/p sobre massa seca de rendimento em apenas 3-4 dias de operação total.<sup>17</sup> Além disso, operacionalizamos a transformação da naringina extraída em apigenina (Esquema 6), que consiste de oxidação da ligação C2-C3 com iodo em piridina e na hidrólise da neo-hesperidose (glicose + ramnose) (74% de rendimento nas duas etapas). *Voilà*: tínhamos uma fonte barata, sustentável, renovável e acessível de apigenina.



**Esquema 6.** Preparação da apigenina a partir da naringina natural obtida a partir de resíduos de biomassa.

No entanto, o Brasil é mundialmente conhecido por sua produção de laranja (*Citrus sinensis* L.), a qual tem no seu albedo outro flavonoide glicosilado: a hesperidina. A hesperidina se constitui do dissacarídeo (rutinose: ramnose + glicose) e da flavanona hesperetina, a qual pode ser transformada na diosmetina. Da mesma forma que no caso anterior, o flavonoide glicosilado natural é uma fonte barata, renovável e abundante, enquanto a flavona é um insumo químico de alto custo. Aproveitando da metodologia otimizada para a extração e modificação da naringina, resolvemos aplicá-la aos resíduos de laranja. Seguindo os mesmos procedimentos de extração, conseguimos passar de 1% p/p massa seca no método estático para 2,5% com a extração a quente e finalmente para 2,8% de hesperidina na extração a quente sobre o albedo fresco.<sup>18</sup> De forma semelhante ao trabalho anterior, o flavonoide natural foi oxidado e teve seu açúcar hidrolisado, permitindo a obtenção da flavona diosmetina em 73% de rendimento para as duas etapas (Esquema 7). Os métodos de obtenção de compostos de interesse a partir de resíduos de biomassa se mostraram tão eficazes e robustos que foram adaptados em experimentos de transposição didática,<sup>19</sup> e aplicados com sucesso em disciplina de graduação.

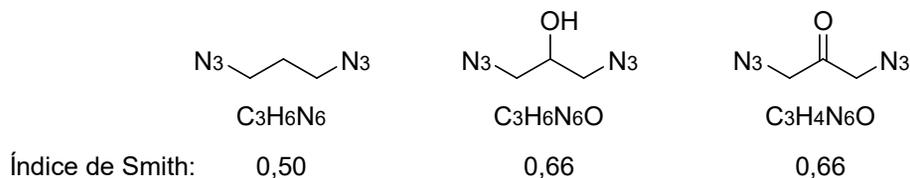


**Esquema 7.** Preparação da diosmetina a partir da hesperidina natural obtida a partir de resíduos de biomassa.

## SÍNTESE DE BISTRIAZÓIS

As experiências com a preparação de bistriazóis devem-se a um fato muito simples: disponibilidade de reagentes. Como o IQ/UFBA possui um almoxarifado grande e variado, em um dos passeios pelos seus corredores, flertando com as etiquetas nas prateleiras, me deparei com boas quantidades de epícloridrina e de azida de sódio. Rápida consulta à literatura mostrou serem fonte de acesso rápido ao 1,3-diazido-propan-2-ol. Contudo, pesquisa bibliográfica também mostrou a alta toxicidade dos reagentes e do produto, mas especialmente o risco de explosão associado ao grande percentual de nitrogênio na diazida. No entanto, quando tivemos conhecimento dessa regra, já havíamos preparado a diazida mais de uma vez, em reação sob aquecimento (85 °C), e em escala de gramas, sem nenhum registro de evento explosivo.

Essa aparente segurança da metodologia de preparação da diazida, apesar de sua clara indicação de periculosidade, nos levou a estudar melhor o tal percentual de nitrogênio, que denominamos regra de Smith  $[n(C+O)/(nN) < 3]$ .<sup>20</sup> Essa razão empírica diz que, se o número de átomos de nitrogênio for 1/3 ou mais do que a soma dos de carbonos e oxigênio, a molécula é potencialmente instável, podendo se decompor explosivamente. Ora: na nossa diazida esse índice era de [0,66], e nada aconteceu. Também trabalhamos com outras duas diazidas com baixos índices de Smith (1,3-diazido-propano: [0,50]; 1,3-diazido-propanona: [0,66]; Figura 5), apenas observando que o composto carbonilado não reagia nas condições de ciclização alcino-azida mediada por cobre (CuAAC) sob leve aquecimento (40-45 °C).

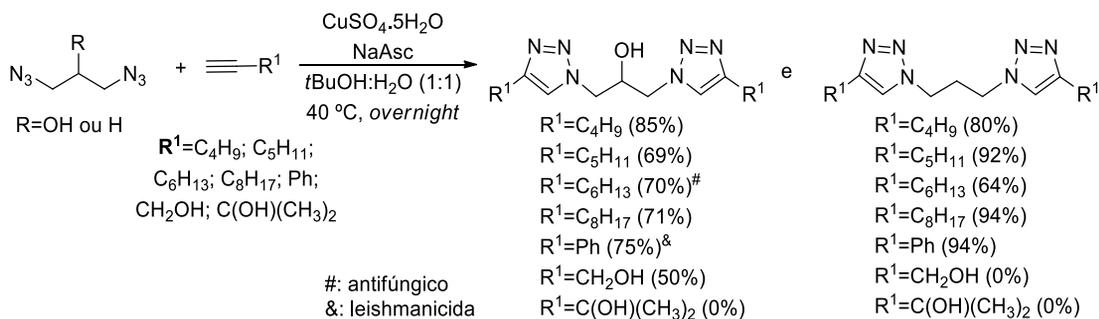


**Figura 5.** Estruturas das diazidas e seus índices de Smith.

As diazidas foram então submetidas à análise térmica de calorimetria diferencial (DSC). Para nossa surpresa, nas condições padrão de análise (cápsula fechada), uma das amostras explodiu com a massa de 10 mg. Adaptando a análise para 3 mg, verificou-se um comportamento bem diferente das três amostras: duas eram muito estáveis até 175 °C, enquanto a diazida carbonilada tinha um evento exotérmico agudo, com valor de  $-1047,0 \text{ J.g}^{-1}$ , típico de explosão, iniciando em 100 °C e tendo seu ápice em 138 °C. Além dessa anomalia de comportamento térmico de amostras com índices de Smith tão similares, também estimou-se o valor de TD<sub>24</sub> (máxima temperatura que uma amostra pode ser aquecida por 24 horas sem risco de explosão), que também mostrou valores condizentes com a análise de DSC: 24 °C para a diazida carbonilada e 76,5 °C e 87 °C para as demais.<sup>21</sup> Este trabalho deixou muito clara

a necessidade de investigação individual sobre classes de compostos frequentemente empregadas em metodologias atuais e que apresentam risco, como as azidas.

Com as diazidas já devidamente conhecidas com relação ao seu comportamento térmico, passamos então à preparação de uma série de bistriazóis, empregando as condições clássicas da reação CuAAC ( $\text{CuSO}_4$ , ascorbato de sódio,  $t\text{BuOH:H}_2\text{O}$ ,  $40^\circ\text{C}$ ), empregando 1,3-diazido-propano e 1,3-diazido-propan-2-ol e uma série de alcinos terminais. Obtiveram-se resultados de bons a excelentes com alcinos sem heteroátomos, enquanto os alcinos oxigenados forneceram apenas um bistriazol em rendimento moderado (Esquema 8). Os compostos foram testados em suas atividades biológicas, sendo o derivado bistriazólico obtido a partir da condensação entre oct-1-ino ( $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_{13}$ ) e 1,3-diazido-propan-2-ol ativo contra *Candida krusei* ATCC 6258 ( $\text{MIC } 32 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ), um fungo multirresistente. Também a atividade leishmanicida foi avaliada, sendo também um derivado da diazida-OH com fenil-acetileno ( $\text{R}_1 = \text{Ph}$ ) o mais ativo ( $\text{IC}_{50} 63,34 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) contra a forma promastigota de *Leishmania amazonensis*.<sup>22</sup> Os derivados da diazida carbonilada não foram obtidos através dessa metodologia.



**Esquema 8.** Bistriazóis simétricos obtidos através de reação CuAAC.

## AGRADECIMENTOS

Fundeci/BNB, INCT em Energia e Ambiente, CNPq e CAPES são agradecidos pelo apoio financeiro e pelas bolsas. Cienam e IQ/UFBA, pelo espaço físico e pelas facilidades. Os professores Sílvio do Deserto Cunha e Jorge Mauricio David merecem especial agradecimento, pela parceria e apoio científico, sem os quais este trabalho não poderia ter sido desenvolvido. Aos alunos que desenvolveram esses projetos, pelo seu entusiasmo e colaboração, e por acreditarem que a pesquisa em síntese orgânica pode, sim, ser feita fora do eixo sul-sudeste. Nossos resultados, juntos com os de outros persistentes, fazem com que lampejos de produção científica tornem-se cada vez mais comuns no mapa tropical do nosso país. Por fim, à minha família, pela compreensão, carinho e acolhimento, e em especial à minha esposa, Valéria Belli Riatto, que além de família é também companheira científica e corresponsável por parte desta produção.

## REFERÊNCIAS

- Victor, M. M.; Tenius, B. S. M.; Rhode, A. R.; Viegas Júnior, C. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 197.
- Pilli, R. A.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421.
- Pilli, R. A.; Victor, M. M.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5910.
- Saito, S.; Hasegawa, T.; Inaba, M.; Nishida, R.; Fujii, T.; Nomizu, S.; Moriwake, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1389.
- Riatto, V. B.; Carneiro, M. N. M.; Carvalho, V. B.; Victor, M. M. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 172.
- Victor, M. M.; David, J. M.; Sakukuma, M. C. K.; Costa-Lotufo, L. V.; Moura, A. F.; Araújo, A. J. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2017**, *89*, 1369.
- Victor, M. M.; David, J. M.; dos Santos, M. A. S.; Barreiros, A. L. B. S.; Barreiros, M. L.; Andrade, F. S.; Carvalho, A. A.; Luciano, M. C. S.; Moraes, M. O.; Barros-Nepomuceno, F. W. A.; Pessoa, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 2155.
- Moghadamm, M. G.; Ahmad, F. B. H.; Samzadeh-Kermani, A. *Pharmacol. Pharm.* **2012**, *3*, 119.
- Smith, P.F.; Ogundele, A.; Forrest, A.; Wilton, J.; Salzwedel, K.; Doto, J.; Allaway, G. P.; Martin, D. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 3574.
- Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445.
- Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- Sakukuma, M. C. K.; Filho, M. A. M.; Rivelino, R.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152431.
- Bahia, M. V.; Mendes, C. C.; David, J. M.; David, J. P. *Fitoterapia* **2000**, *71*, 205.
- Souza, C. S.; Grangeiro, M. S.; Pereira, E. P. L.; Santos, C. C.; Silva, A. B.; Sampaio, G. P.; Figueiredo, D. D. R.; David, J. M.; David, J. P.; Silva, V. D. A.; Butt, A. M.; Costa, S. L. *Neurotoxicology* **2018**, *65*, 97.
- R\$ 2.108,00 por 100 mg (Aldrich, consulta em dezembro de 2020).
- Sudto, K.; Pornpakakul, S.; Wanichwecharungrang, S. *Int. J. Food Sci. Tech.* **2009**, *44*, 1737.
- Victor, M. M.; David, J. M.; Sakukuma, M. C. K.; França, E. L.; Nunes, A. V. J. *Green Process. Synth.* **2018**, *7*, 524.
- Victor, M. M.; David, J. M.; Cortez, M. V. M.; Leite, J. L.; da Silva, G. S. B. *Waste Biomass Valori.* **2020**, doi: 10.1007/s12649-020-00982-x.
- Victor, M. M.; Leite, J. L.; Ramos, G. S.; David, J. M.; Cardoso, K. V. *Quím. Nova* **2020**, *43*, 1522.
- Smith, P. A. S. *The Chemistry of Open-Chain Nitrogen Compounds*; vol. 2, Verlag Ed.: Amsterdam, 1966.
- Farias, R. R.; Mascarenhas, A. J. S.; Santos, T. J.; Victor, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152574.
- Victor, M. M.; Farias, R. R.; da Silva, D. L.; do Carmo, P. H. F.; Resende-Stoianoff, M. A.; Viegas, Jr., C.; Espuri, P. F.; Marques, M. J. *Med. Chem.* **2019**, *15*, 400.



## REDUÇÃO ENANTIOSELETIVA DE CETONAS E ENONAS CATALISADA POR COMPLEXOS QUIRAIS DE Ru(II)-TsDPEN SOB CONDIÇÕES DE TRANSFERÊNCIA ASSIMÉTRICA DE HIDROGÊNIO: SÍNTESE DE HOMOISOFLAVONOIDES, ISOFLAVONOIDES E 3-ARIL-1-INDANONAS

Guilherme S. Caleffi<sup>a</sup>, Francisco V. Gaspar<sup>a</sup>, Felipe C. Demidoff<sup>a</sup>,  
Jorge L. O. Domingos<sup>b</sup> e Paulo R. R. Costa<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** transferência assimétrica de hidrogênio; síntese de produtos naturais; catálise assimétrica.

### 1 - INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, nosso laboratório esteve envolvido em projetos de Química Medicinal com o objetivo de preparar novas substâncias com ação antiofídica, antiproliferativa, antiparasitária, citoprotetora e antiviral. Foram sintetizados isoflavonoides, alguns naturais, do grupo dos cumestanos e pterocarpanos, e outros modificados como as pterocarpanoquinonas (novo arcabouço estrutural), os carba-pterocarpanos, as aza-carba-pterocarpanos e  $\alpha$ -ariltetralonas (carba-isoflavanonas). Na Figura 1 destacamos alguns exemplos de substâncias que foram estudadas em parceria com pesquisadores do ICB-UFRJ, IBqM-UFRJ, INCA-RJ, FIOCRUZ-RJ, IB-UERJ e da Faculdade de Medicina Nova Jersey, que foram triadas entre algumas dezenas de derivados sintetizados no LQB-IPPN-UFRJ.<sup>1,2</sup>

Entre os cumestanos, o produto natural **LQB-93** foi preparado pela primeira vez em nosso laboratório e apresentou efeito antiofídico e menor toxicidade *in vitro* e em camundongos do que a wedelolactona (estrutura não mostrada), o protótipo natural. Já o cumestano não natural **LQB-34** mostrou-se um potente inibidor da NSB5, uma importante proteína-alvo na busca de substâncias ativas frente ao vírus da hepatite C. O pterocarpano **LQB-79**, um outro produto natural preparado pelo grupo, apresentou-se como um potente antiproliferativo *in vitro*, em linhagens de células de leucemia. Um outro produto natural, o desoxicabenegrina A-I, também foi preparado pela primeira vez em nosso laboratório e apresentou efeito antiofídico em camundongos, como relatado na literatura.

Entre os carba-análogos, destacamos a aza-carba-pterocarpano **LQB-223**, o carba-pterocarpano **LQB-492** e a  $\alpha$ -ariltetralona (carba-isoflavanonas) com potente ação antiproliferativa *in vitro* em diversas linhagens celulares. A  $\alpha$ -aril-tetralona (carba-isoflavanona) e os **LQB-501** e **LQB-526** também apresentaram ação antiproliferativa promissora.

Já a carba-isoflavanona **LQB-314** apresentou potente ação contra o vírus da hepatite, com alto grau de biosseletividade (baixa toxicidade) em células infectadas. A pterocarpanoquinona **LQB-118**, por sua vez, é a substância mais investigada entre as preparadas no LQB, com ação antineoplásica, antichagásica e antileishmanial em camundongos e toxicidade muito baixa para os animais estudados (dosagem de marcadores sanguíneos e análise microscópica dos tecidos).

Os cumestanos e pterocarpanos naturais foram preparados no início dos anos 2000 por oxidação de 2H-cromenos com *o*-cloro mercúrio-fenóis promovida por quantidades estequiométricas de cloreto de paládio. Apesar da inadequação econômica e ambiental, o método é prático e permitiu a obtenção de uma coleção inicial de cerca de 30 substâncias e a descoberta de novas ações biológicas para essas substâncias. Os dois primeiros trabalhos dessa fase foram citados 152 vezes na literatura.<sup>3,4</sup>

a Laboratório de Química Bioorgânica, Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro

b Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade do Estado do Rio de Janeiro

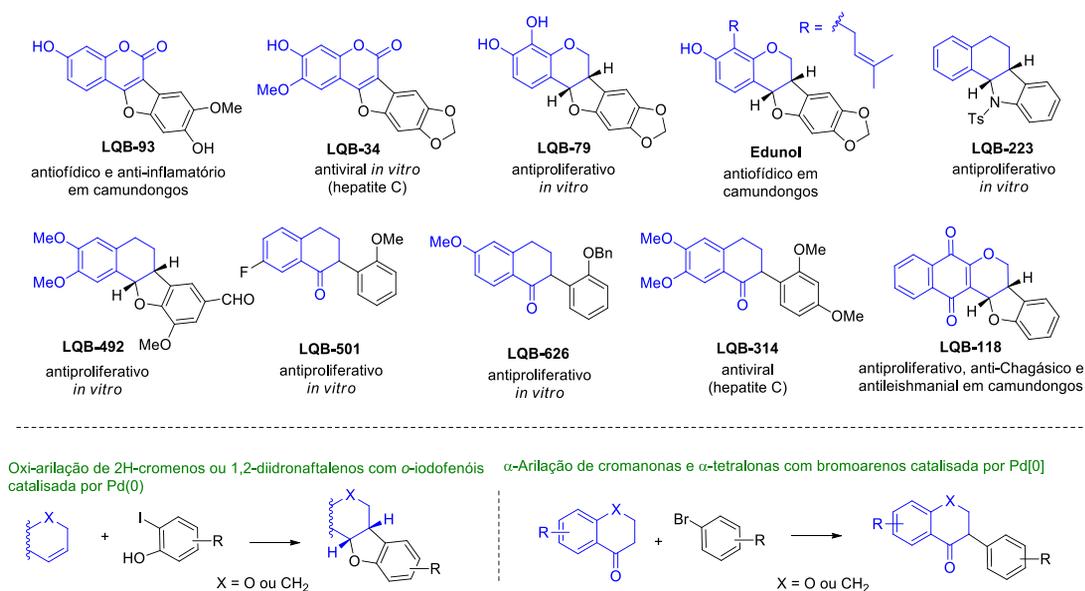


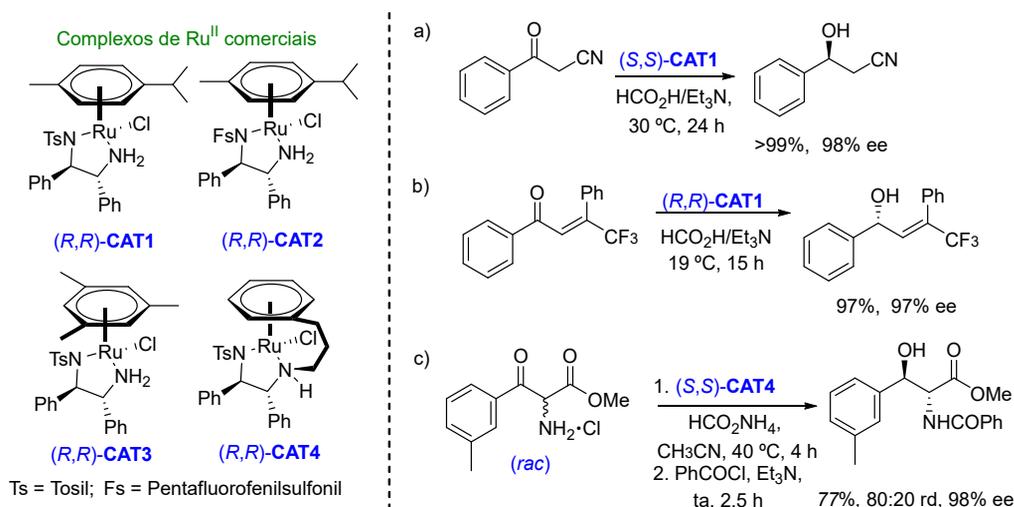
Figura 1. Grupos de isoflavonoides e carba-análogos bioativos sintetizados no LQB-IPPN-UFRJ, como racematos.

Os produtos foram preparados, de forma racêmica, por reações de oxiarilação entre cromenos ou di-hidronaftalenos e *o*-iodofenóis, ou  $\alpha$ -arilação de 2H-cromanonas ou  $\alpha$ -tetralonas com *o*-bromofenóis, ambas reações usando quantidades catalíticas de Pd(0).<sup>2</sup> Protocolos enantiosseletivos para a reação de oxiarilação foram avaliados, porém sem resultados promissores. Decidimos então revisitar a síntese de isoflavonoides através de uma desconexão sintética alternativa, onde a enantiosseletividade é alcançada por meio de uma etapa de transferência assimétrica de hidrogênio (ATH).

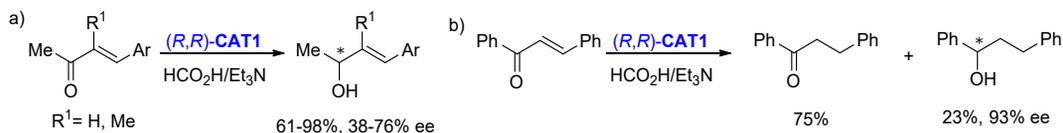
Os complexos quirais de Ru(II)-diamina desenvolvidos por Noyori e Ikariya ilustrados no Esquema 1 estão entre os pré-catalisadores mais empregados na redução assimétrica de ligações C=O.<sup>5,6</sup> Do ponto de vista experimental, essas reações são bastante simples, já que os pré-catalisadores são frequentemente comerciais, podem ser usados em água, solventes orgânicos próticos ou apróticos, e as reações não requerem nenhum equipamento especial, ao contrário das hidrogenações catalíticas envolvendo gás hidrogênio.<sup>7</sup> Além disso, *i*PrOH, HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N e HCO<sub>2</sub>Na, que estão prontamente disponíveis, são normalmente empregados como uma fonte de hidrogênio segura e fácil de manusear.

Esse protocolo permite a redução de cetonas aromáticas em condições moderadas (40 a 70 °C), levando aos álcoois correspondentes com excelente rendimento químico e re. A cianoidrina enantioenriquecida mostrada no Esquema 1a é o precursor da síntese de (*S*)-fluoxetine, um fármaco antidepressivo (Prozac).<sup>8</sup> Enonas  $\beta,\beta$ -substituídas são seletivamente reduzidas na presença de (*R,R*)-CAT1 para álcoois alílicos, como o exemplificado no Esquema 1b.<sup>9</sup> Interessantemente, a redução de cloridratos de  $\alpha$ -amino  $\beta$ -cetoéster (Esquema 1c) levou a um produto *anti*, com controle total da enantiosseletividade, apesar da diastereosseletividade moderada (80:20 rd), por meio de um processo de resolução cinética dinâmica (DKR).<sup>10</sup>

Um trabalho pioneiro, publicado por Deng et al.,<sup>11</sup> demonstrou a influência dos substituintes da enona sobre a quimiosseletividade da redução de ligações C=C/C=O com (*R,R*)-CAT1. Enquanto metilcetonas são reduzidas a álcoois alílicos (Esquema 2a), a chalcona (Esquema 2b) é reduzida a uma mistura da cetona saturada (75%) e do álcool saturado (23%, 93% ee), o que implica na redução inicial da ligação C=C. Essa diferença de reatividade química foi recentemente investigada por Wills et al., que determinaram que a presença de anéis ricos em elétrons adjacentes à carbonila reduzem o grau de redução da ligação C=O em relação à C=C.<sup>12</sup>

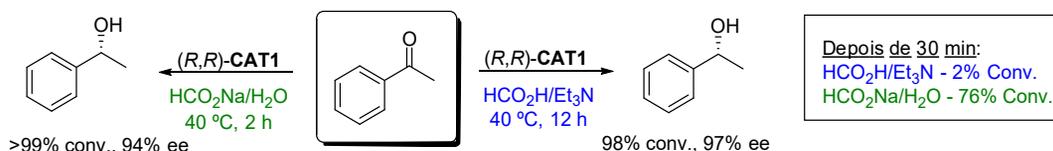


**Esquema 1.** ATH de cetonas e enonas catalisada por rutênio.



**Esquema 2.** Redução de outras enonas pelo complexo de Ru(II) (R,R)-CAT1.

Misturas azeotrópicas de HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N (5:2) têm sido amplamente utilizadas como fonte de hidrogênio para reações de ATH catalisadas por complexos Ru(II), conforme mostrado nos exemplos anteriores. No entanto, o grupo de Xiao relatou que o uso de HCO<sub>2</sub>Na como fonte de hidrogênio em H<sub>2</sub>O em pH próximo à neutralidade resulta em velocidades de reação muito superiores, sem perdas significativas de re para a ATH das acetofenonas catalisada por (R,R)-CAT1 (Esquema 3).<sup>13-15</sup>



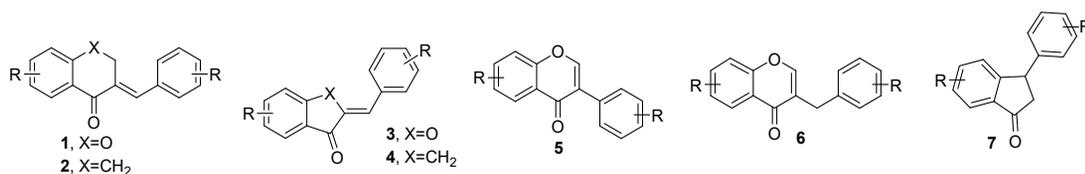
**Esquema 3.** ATH da acetofenona em água usando HCO<sub>2</sub>Na como fonte de hidrogênio.

## 2 - OBJETIVOS

A ATH de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalisada por complexos Ru(II)-TsDPEN ainda é um desafio na síntese orgânica, resultando geralmente na redução seletiva da ligação C=O para fornecer álcoois alílicos enantiomericamente enriquecidos (Esquema 1b, 2b).<sup>16</sup> No entanto, com base no resultado de Deng usando a chalcona como substrato, vislumbramos uma oportunidade de expandir as aplicações sintéticas desse tipo de catalisadores, focando em seu possível papel duplo na redução *one-pot* das ligações C=C e C=O de sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados para obtenção de álcoois saturados com o controle dos dois centros estereogênicos gerados.

As enonas 1-4 mostradas na Figura 2 são substratos interessantes para esse propósito, uma vez que nessas estruturas o grupo carbonila está conjugado com o anel aromático e a ligação C=C é monossustituída na posição  $\beta$ , como na chalcona relatada por Deng (Esquema 2). As enonas 5 e 6, por outro lado, apresentam ligação C=C endocíclica. Por fim, as 3-aryl-1-indanonas (7) foram incluídas como substratos para o ATH-KR, por serem importantes precursores de vários compostos bioativos.

Alguns desses substratos também são produtos naturais (**1**, **3**, **5** e **6**) e/ou intermediários na síntese de produtos naturais. Os compostos finais enantiomericamente enriquecidos serão avaliados biologicamente por nossos colaboradores quanto à atividade antiproliferativa, antiparasitária e antiviral.



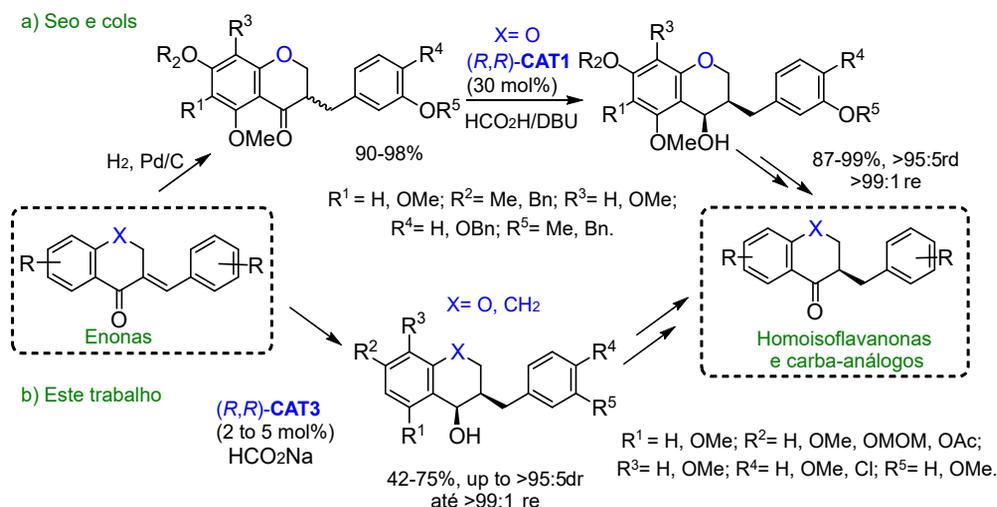
**Figura 2.** Enonas e cetonas como substratos interessantes para ATH catalisada por **CAT1-4**.

### 3 - RESULTADOS

Apenas os resultados mais significativos serão destacados para cada enona ou cetona estudada, mostrando exemplos selecionados em cada série. No entanto, devemos enfatizar que o uso do HCO<sub>2</sub>Na como fonte de hidrogênio apresentou melhor eficiência e praticidade experimental quando comparado com as misturas de HCO<sub>2</sub>H/ Et<sub>3</sub>N na redução *one-pot* das ligações C=C e C=O das enonas **1**, **2** e **5** catalisadas por (*R,R*)-**CAT1-4**. Além disso, diferentes combinações de solventes e misturas de solventes, agentes de transferência de fase, temperatura e aditivos foram extensivamente testados com esses catalisadores.

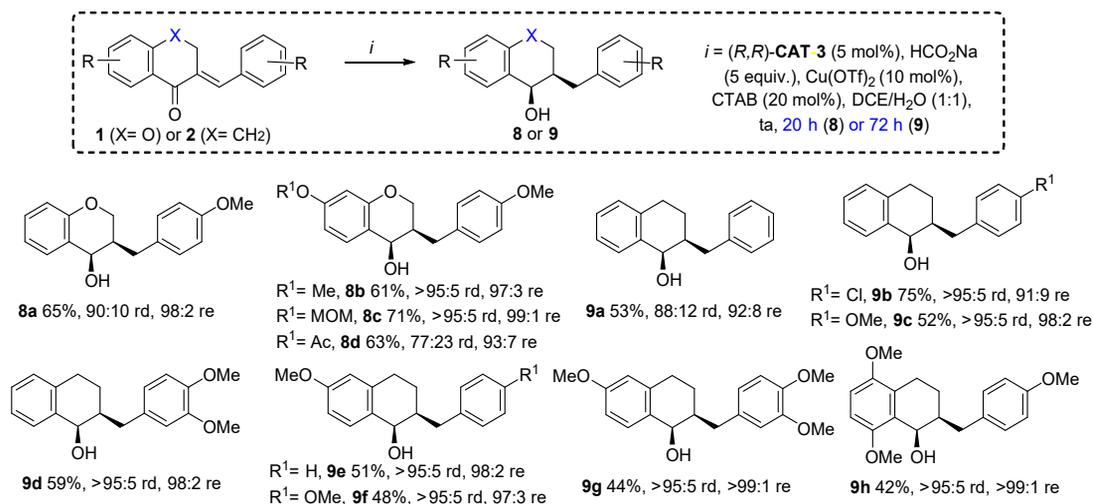
#### 3A- HOMOISOFLAVONAS

O grupo de Seo relatou a síntese enantiosseletiva de homoisoflavanonas.<sup>17,18</sup> Essa estratégia foi baseada na hidrogenação da correspondente enona exocíclica catalisada por Pd/C, seguida pela ATH-DKR da cetona racêmica resultante catalisada por (*R,R*)-**CAT1**. Os álcoois *cis* saturados foram obtidos em excelentes diastereo- e enantiosseletividades, porém uma grande carga de catalisador e o uso de DBU como base foram necessários para favorecer o processo DKR (Esquema 4a). Homoisoflavanonas naturais foram obtidas após as etapas de oxidação e desproteção. Por outro lado, em nossa estratégia uma redução *one-pot* das ligações C=C e C=O foi alcançada para um grupo mais amplo de enonas, usando 2-5% molar do mesmo tipo de catalisador, o (*R,R*)-**CAT3**, e HCO<sub>2</sub>Na como fonte de hidrogênio, com altos valores de *rd* e *re* (Esquema 4b).



**Esquema 4.** Estratégias para a síntese enantiosseletiva de homoisoflavanonoides via ATH.

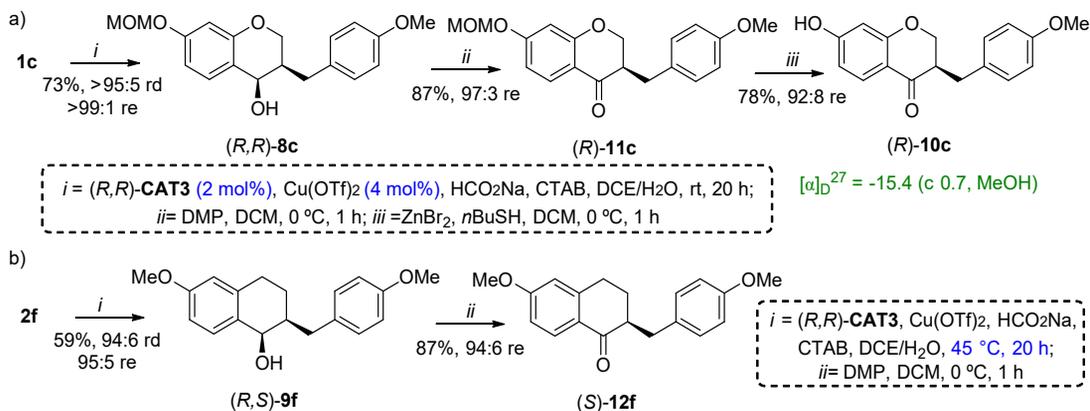
Nossos resultados são mostrados no Esquema 5.<sup>19</sup> Os álcoois saturados *cis*-**8** ou *cis*-**9** foram preparados a partir de **1** ou **2** em razões diastereoisoméricas (rd) e enantioméricas (re) elevadas usando (*R,R*)-**CAT3**. Essas reações foram realizadas à temperatura ambiente, em uma mistura DCE/H<sub>2</sub>O (1:1), usando CTAB como catalisador de transferência de fase e Cu(OTf)<sub>2</sub> como aditivo.



**Esquema 5.** Escopo da ATH-DKR de **1** e **2** catalisada por (*R,R*)-**CAT3**.

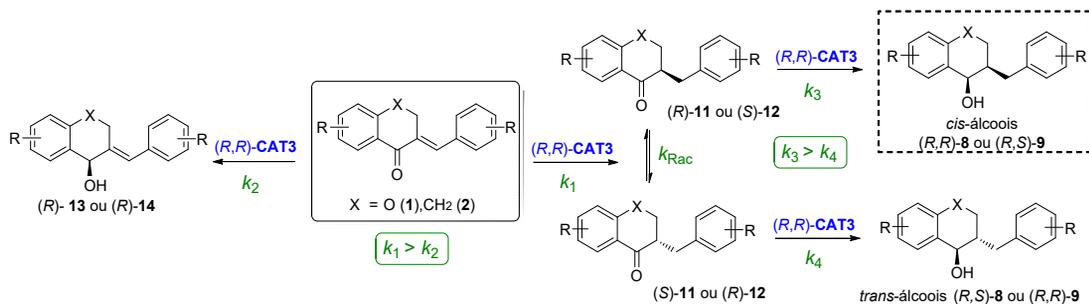
Enquanto os substratos **1** (X=O) foram totalmente convertidos em 20 horas, 72 horas foram necessárias para alcançar os melhores rendimentos usando os substratos **2**, menos reativos (X=CH<sub>2</sub>). Os melhores resultados foram obtidos com **CAT3** e a maior eficiência desse pré-catalisador η6-mesitileno quando comparada com **CAT1** já foi relatada e atribuída à sua capacidade de formar múltiplas interações CH...π eletrostáticas com o substrato.<sup>20</sup>

Essa metodologia foi então usada como a etapa-chave para a síntese enantiosseletiva do produto natural (*R*)-di-hidrobonducelina<sup>21</sup> (**10c**) (Esquema 6a). O álcool **8c** foi obtido diretamente do sistema α,β-insaturado **1c**, e subsequentemente oxidado à cetona correspondente **11c** usando periodinano de Dess-Martin<sup>22</sup> (DMP) seguido pela remoção de MOM em condições brandas (Esquema 6a).<sup>23</sup> Para alcançar rendimentos mais elevados para os substratos menos reativos, como **2f**, a reação foi realizada a 45 °C, conduzindo ao álcool (*R,S*)-**9f** em 59% de rendimento após 20 horas, em comparação com 48% de rendimento encontrado anteriormente na temperatura ambiente, após 72 horas (Esquema 5). A oxidação de (*R,S*)-**9f** com DMP resultou no (*S*)-**12f**, sem erosão do ee (Esquema 6b). Os álcoois **8a** e **9c** foram preparados na escala de 1 mmol na presença de apenas 2 mol% de (*R,R*)-**CAT3**, com rendimentos e estereosseletividades semelhantes.



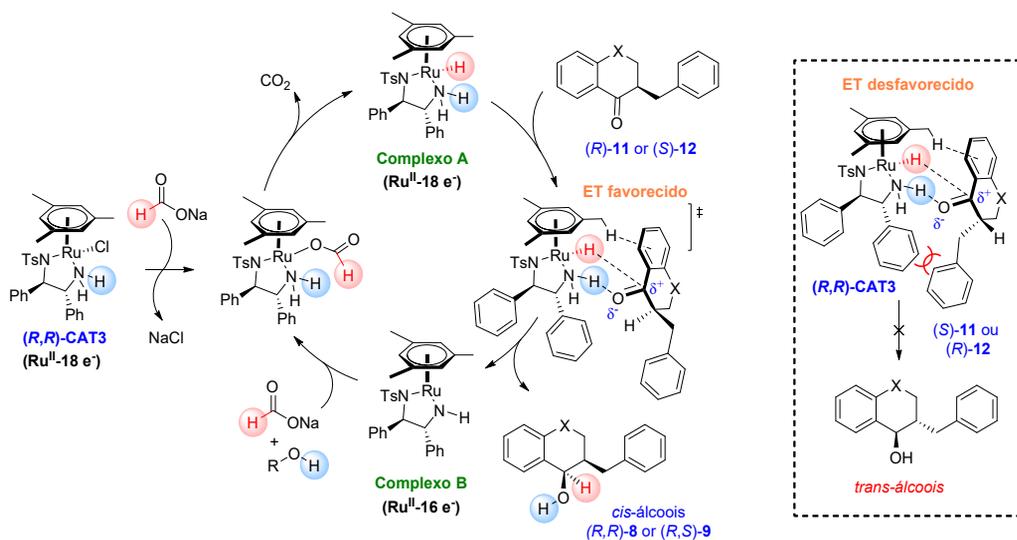
**Esquema 6.** Síntese enantiosseletiva do (*R*)-di-hidrobonducelina (**10c**) e carba-análogo (*S*)-**12f**.

Algumas reações foram monitoradas por CLAE e RMN de  $^1\text{H}$  e, com base nesse estudo, um mecanismo simplificado plausível foi proposto (Esquema 7). Na primeira etapa, as enonas **1** ou **2** são reduzidas às cetonas **11** ou **12** (redução-1,4) resultando em enantiômeros que estão em equilíbrio através do correspondente tautômero enólico. Essa etapa é mais rápida do que a redução-1,2 que leva aos álcoois alílicos (*R*)-**13** ou (*R*)-**14**. As cetonas (*R*)-**11** ou (*S*)-**12** são reduzidas com a mediação do (*R,R*)-CAT3 através de DKR, levando respectivamente aos álcoois saturados *cis*-(*R,R*)-**8** ou *cis*-(*R,S*)-**9** como produtos principais. Curiosamente, as cetonas não consumidas são enriquecidas no enantiômero menos reativo, (*S*)-**11** (93:7 re) e (*R*)-**12** (84:16 er), por exemplo. Essas razões são o resultado da combinação entre a taxa de interconversão de enantiômeros e a taxa de consumo de (*R*)-**11** ou (*S*)-**12** para os álcoois correspondentes *cis*-**8** ou *cis*-**9**.



**Esquema 7.** Mecanismo simplificado para a redução one-pot das ligações C=C e C=O de **1** e **2** via ATH-DKR.

No Esquema 8 é mostrado o ciclo catalítico proposto a partir da cetona saturada **11** ou **12**, que explica a configuração absoluta e relativa observada nos álcoois obtidos a partir de ATH-DKR catalisada por (*R,R*)-CAT3. A ATH é controlada por dois fatores: a ligação de hidrogênio entre o grupo NH dos ligantes e o grupo carbonila dos substratos (catálise eletrofílica) e as interações CH... $\pi$  entre o ligante mesitileno do catalisador e o anel aromático do substrato, resultando em excelente diferenciação  $\pi$ -facial do grupo carbonila.<sup>14</sup> O controle do segundo centro estereogênico gerado pode ser explicado pelas interações estéricas do grupo benzila em **11** ou **12** com os substituintes do ligante. O estado de transição mais favorecido é o que leva à formação dos álcoois *cis*-(*R,R*)-**8** ou *cis*-(*R,S*)-**9** (Esquema 8).<sup>24</sup>



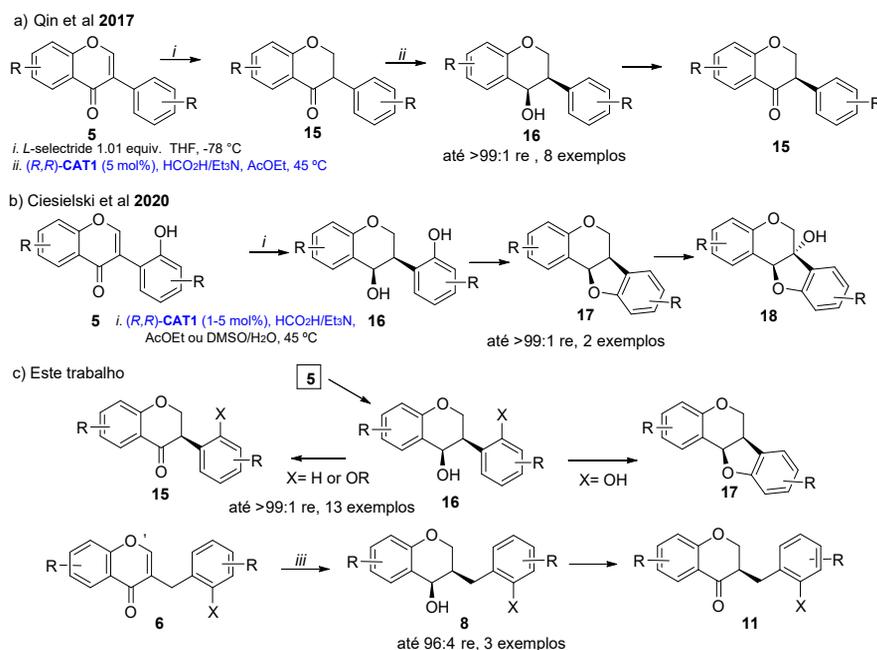
**Esquema 8.** Ciclo catalítico proposto para a redução de (*R*)-**11** e (*S*)-**12**.

Em conclusão, o complexo quiral Ru-(*R,R*)-CAT2 atua como um pré-catalisador dual na hidrogenação total das enonas **1** e **2**, através da redução das ligações C=C seguida por ATH-DKR das cetonas saturadas resultantes. Pequenas cargas catalíticas (2-5 mol%) são usadas em meio bifásico (DCE/ $\text{H}_2\text{O}$ ).

Estudos mecanísticos adicionais, aplicações sintéticas e a avaliação das propriedades antiproliferativas dos compostos sintetizados estão sob investigação em nossos laboratórios.

### 3B - ISOFLAVONAS

O trabalho seminal sobre a síntese enantiosseletiva de isoflavonoides empregando *(R,R)*-CAT1 e HCO<sub>2</sub>H/Et<sub>3</sub>N como fonte de hidrogênio em AcOEt foi publicado por Metz et al.<sup>25</sup> Sua primeira estratégia foi baseada na redução enantiosseletiva de isoflavanonas racêmicas a *cis*-isoflavanóis, com controle dos dois centros estereogênicos recém-gerados (rd e re até 99:1) por ATH-DKR. Essas isoflavanonas racêmicas foram previamente preparadas pela redução da ligação C=C das isoflavanonas (Esquema 9a). A oxidação do álcool benzílico foi realizada sem racemização do C $\alpha$  na isoflavanona resultante.

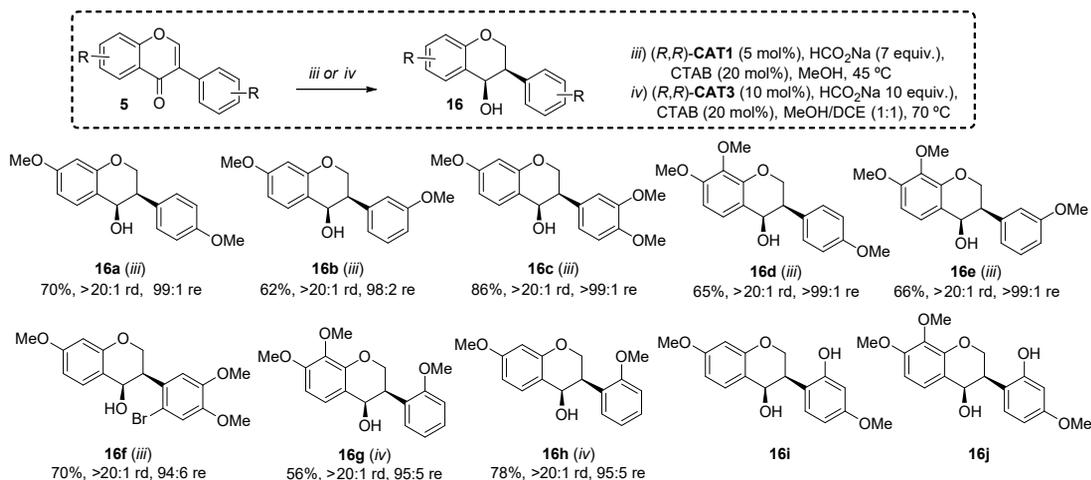


**Esquema 9.** Sínteses enantiosseletiva de isoflavonoides descritas na literatura e estratégia usada nesse trabalho.

Muito recentemente, o grupo de Metz publicou a síntese enantiosseletiva de pterocarpanos usando na etapa-chave a redução *one-pot* das ligações C=C e C=O em 2'-OH-isoflavanonas, seguida pela ciclização do álcool fenol resultante (Esquema 9b).<sup>26</sup> No entanto, essa redução só ocorre de forma satisfatória em isoflavanonas substituídas na posição 2' por um grupo hidroxila, que é essencial para a síntese de pterocarpanos, mas diminui a diversidade estrutural no anel B para a síntese de isoflavanonas e isoflavanas. No momento desta publicação, tínhamos em mãos a síntese de homoisoflavanonas e alguns exemplos para a redução *one-pot* de isoflavanonas usando *(R,R)*-CAT1 e *(R,R)*-CAT3 (Esquema 9c). Em nossas condições reacionais, a posição 2' no anel B não precisa ser substituída.

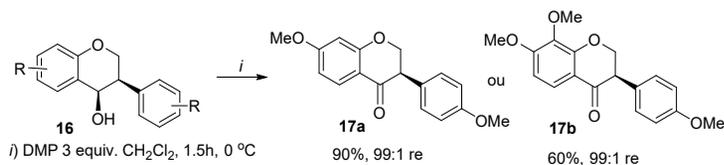
Uma série de isoflavanonas (**5**) foram sintetizadas em nosso laboratório usando procedimentos publicados na literatura. Novas condições para promover a acilação de fenóis também foram desenvolvidas em ácido trifílico (resultados não mostrados). No Esquema 10, apresentamos resultados selecionados na redução de **5**. Nas condições de Metz, a reação foi incompleta e uma mistura do material de partida (**5a**), produto da redução da ligação C=C e redução total foi obtida. Após algumas triagens nas condições de reação, solventes, agentes de transferência de fase, aditivos e temperatura, uma redução limpa de isoflavanonas **5** foi alcançada usando *(R,R)*-Ru-CAT1, em MeOH-CTAB e formato de sódio, levando exclusivamente a álcoois *cis*-**16a-d**, não substituído na posição 2' (condição iii, Esquema 10). Em todos os casos, foram obtidos bons rendimentos e excelentes estereosseletividades. Entretanto, quando a posição 2' é substituída por OMe ou Br (**16f-h**) não foram observados produtos de redução na condição iii. Nesses casos, foi necessário aumentar a temperatura para 70 °C e usar 10 mol% de

(*R,R*)-Ru-CAT3 (condição iv) para obter os álcoois correspondentes com bons rendimentos químicos. Interessantemente, a obtenção de **16i** a partir da redução de **5** pôde ser realizada na condição iii, mas rendimentos e estereosseletividades estão ainda sob investigação.<sup>27</sup>



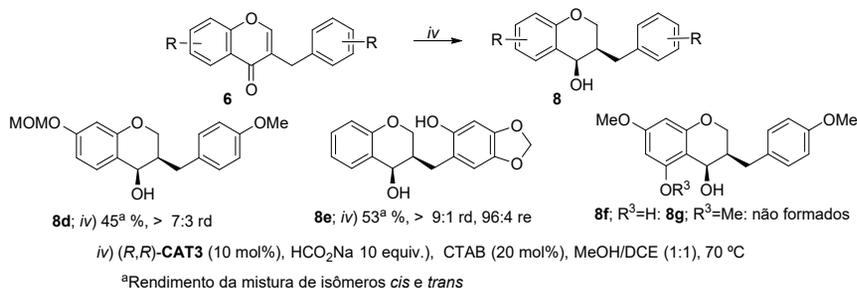
**Esquema 10.** Redução de isoflavonas **5** aos álcoois **16** com (*R,R*)-CAT1 ou (*R,R*)-CAT2.

No Esquema 11 é mostrada a síntese das isoflavanonas enantiopuras **17a** e **17b** a partir dos álcoois **16a** e **16d**.<sup>27</sup> A oxidação foi realizada com DMP em DCM, levando aos compostos-alvo sem perda da pureza enantiomérica. O composto **17b** foi isolado no Brasil por David et al., na UFBA, e sua configuração absoluta ainda não havia sido determinada.<sup>28</sup> Estudos visando à síntese de pterocarpanos a partir de **16f-j** encontram-se em andamento.<sup>27</sup>



**Esquema 11.** Síntese enantiosseletiva das isoflavanonas **17a** e **17b** pela oxidação dos álcoois **16a** e **16e**.

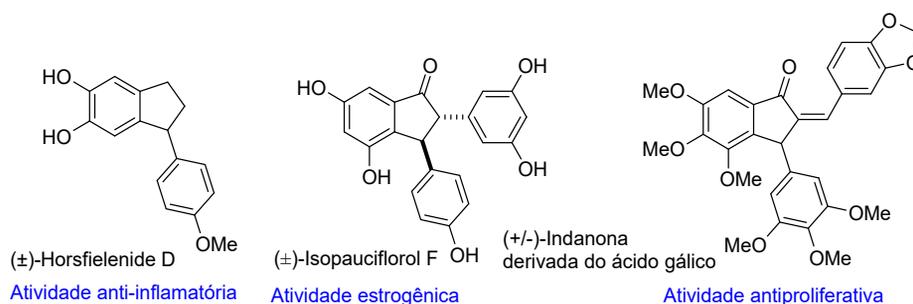
Em seguida, estudamos a redução de homoisoflavonas com ligações C=C endocíclicas **6** (Esquema 12). Em contraste com as enonas exocíclicas isoméricas (**1**), esses compostos apresentaram baixa reatividade e a redução de **6a** ocorreu apenas a 70 °C. O álcool **8e** foi obtido com estereo e enantiosseletividade mais baixas em comparação com o observado no Esquema 5. Curiosamente, em **6b** a presença de um grupo fenol na posição 2' levou a **8e** em rd razoável e boa relação enantiomérica. Infelizmente, **8f** e **8g** não foram reduzidos nessas condições.



**Esquema 12.** Redução enantiosseletiva de homoisoflavonas **6**.

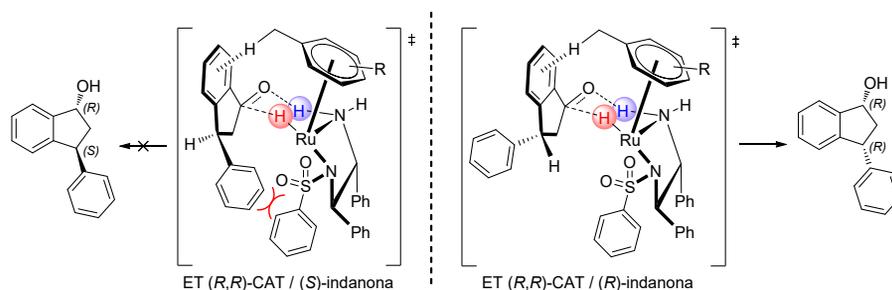
### 3C- ARILINDANOS

O esqueleto arilindano está presente em uma série de produtos naturais e derivados bioativos (Figura 3). O Horsfielenide D, por exemplo, foi recentemente isolado de *Horsfieldia kingii* e mostrou atividade anti-inflamatória promissora *in vitro*.<sup>29</sup> O (+)-pauciflorol F, um derivado do resveratrol, foi isolado pela primeira vez de *Vatica pauciflora* em 2004,<sup>30</sup> e seu derivado sintético isopauciflorol F apresentou potente atividade estrogênica e antiosteoporose em ratos.<sup>31</sup> 3-aryl-1-indanonas sintéticas derivadas do ácido gálico, por sua vez, possuem atividade antiproliferativa muito potente (IC<sub>50</sub> 10 nM) em células MCF-7 (câncer de mama), agindo via inibição da polimerização da tubulina<sup>32,33</sup>. Surpreendentemente, estudos correlacionando a quiralidade desses compostos com suas propriedades farmacológicas ainda são escassos. Nesse contexto, o desenvolvimento de metodologias sintéticas que permitam o acesso a arilindanos enantioenriquecidos e seus derivados é altamente desejável.



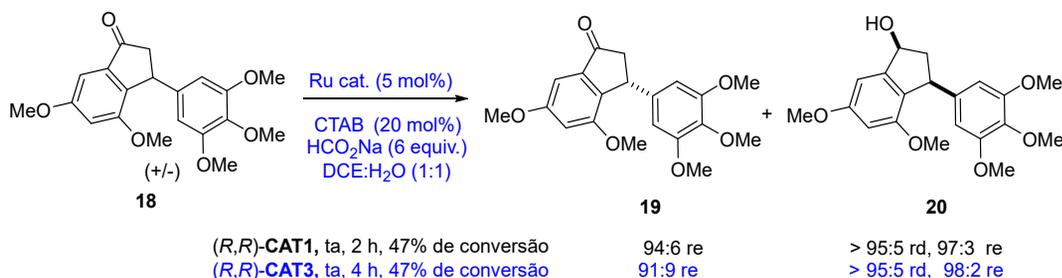
**Figura 3.** Exemplos de arilindanos bioativos.

Como mostrado anteriormente, as reduções de cetonas usando catalisadores de Noyori-Ikariya são sensíveis à configuração presente em C $\alpha$ , permitindo a DKR. Contudo, no caso das 3-aryl-1-indanonas o centro estereogênico está em C $\beta$ , o que dificulta a ATH com DKR (posição benzílica menos ácida do que H $\alpha$ ). No entanto, uma redução preferencial de um enantiômero seria possível, permitindo a resolução cinética (KR) das indanonas racêmicas (Esquema 13). Essa estratégia é uma possibilidade interessante para esses compostos, uma vez que não sabemos qual deles é o enantiômero mais ativo (eutômero).



**Esquema 13.** Estados de transição simplificados propostos para a ATH-KR de 3-aryl-1-indanonas.

Uma coleção de 3-aryl-1-indanonas racêmicas foi preparada a partir de chalconas por meio de reações de Nazarov, e **rac-18** foi escolhida para iniciar nosso estudo. O protocolo descrito por Fang et al.<sup>34</sup> foi utilizado como ponto de partida, mantendo HCO<sub>2</sub>Na como fonte de hidrogênio e CTAB como catalisador de transferência de fase, substituindo DCM por DCE. Em nosso primeiro experimento com (*R,R*)-CAT1 a 45 °C por 16 horas, o sistema se mostrou muito reativo, consumindo ambos os enantiômeros da indanona racêmica e produzindo o álcool em baixa diastereo- e enantiosseletividade. A redução do tempo e da temperatura melhorou gradativamente o dr e o ee, proporcionando a obtenção da cetona (*S*)-**19** e do álcool (*R,R*)-**20** com alto grau de enriquecimento óptico opticamente (Esquema 14).<sup>35</sup> Estudos estão em andamento visando à preparação de produtos naturais bioativos e análogos a partir desta metodologia.



**Esquema 14.** Resolução cinética da indanona rac-**18**.

## 4 - CONCLUSÕES

O uso de complexos de Ru(II) do tipo Noyori-Ikariya como pré-catalisadores duais para a redução de arilenonas<sup>36</sup> e resolução cinética de 3-aryl-1-indanonas foi mostrado pela primeira vez. A síntese de isoflavonoides, homoisoflavonoides, flavonoides e lignanas encontra-se em estudo em nosso grupo.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à DQO-SBQ, pelo convite, ao IPPN-UFRJ, pela infraestrutura e facilidades analíticas, à CAPES (Projeto CAPES/DGU, PVE), ao CNPq (projeto universal, bolsa de produtividade) e à FAPERJ (PRONEX, bolsa “Cientista do Nosso Estado”).

## REFERÊNCIAS

- Costa, P. R. R.; Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8183452873626258>. Para resultados recentes em Química Medicinal ver: (a) Gaspar, F. V.; Ribeiro, S. M.; Barcellos, J. C. F.; Domingos, J. L. O.; Luciano, M. C. S.; Paier, C. R. K.; Pessoa, C.; Costa, P. R. R.; *Bioorg. Chem.* **2021**, *107*, 104584. (b) De Souza, L. G.; Salustiano, E. J.; Da Costa, K. M.; Costa, A. T.; Rumjanek, V. M.; Domingos, J. L. O.; Rennó, M. N.; Costa, P. R. R.; *Bioorg. Chem.* **2021**, *107*, 104790. (c) Gaspar, F. V.; Barcellos, J. C. F.; Cívicos, J. F.; Merino, P.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131638. (d) Souza, L. G.; Domingos, J. L. O.; Fernandes T. A.; Rennó, M. N.; Sansanoa, J. M.; Nájera, C.; Costa, P. R. R.; *J. Fluorine Chem.* **2019**, *217*, 72.
- Buarque, C.; Domingos, J.; Netto, C.; Costa, P.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, *12*, 772.
- Da Silva, A. J. M.; Buarque, C. D.; Brito, F. V.; Aurelian, L.; Macedo, L. F.; Malkas, L. H.; Hickey, R. J.; Lopes, D. V. S.; Noël, F.; Murakami, Y. L. B.; Silva, N. M. V.; Melo, P. A.; Caruso, R. R. B.; Castro, N. G.; Costa, P. R. R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2731.
- Da Silva, A. J. M.; Melo, P. A.; Silva, N. M. V.; Brito, F. V.; Buarque, C. D.; De Souza, D. V.; Rodrigues, V. P.; Poças, E. S. C.; Noël, F.; Albuquerque, E. X.; Costa, P. R. R.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 283.
- Betancourt, R. M.; Echeverria, P.-G.; Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; *Synthesis* **2021**, *53*, 30.
- Seo, C. S. G.; Morris, R. H.; *Organometallics* **2019**, *38*, 47.
- Wang, D.; Astruc, D.; *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621.
- Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712.
- Bizet, V.; Pannecoucke, X.; Renaud, J.-L.; Cahard, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6467.
- Echeverria, P.-G.; Cornil, J.; Féraud, C.; Guérinot, A.; Cossy, J.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 56815.
- Xue, D.; Cui, X.; Wang, Q.-W.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3584.
- Hall, T. H.; Adams, H.; Vyas, V. K.; Chu, K. L. M.; Wills, M.; *Tetrahedron* **2021**, *77*, 131771.
- Wu, X.; Li, X.; Hems, W.; King, F.; Xiao, J.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818.
- Wu, X.; Li, X.; King, F.; Xiao, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3407.
- Wu, X.; Wang, C.; Xiao, J.; *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2772.
- Farrar-Tobar, R. A.; Dell'Acqua, A.; Tin, S.; de Vries, J. G.; *Green Chem.* **2020**, *22*, 3323.
- Kwon, S.; Lee, S.; Heo, M.; Lee, B.; Fei, X.; Corson, T. W.; Seo, S.-Y.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 11043.

18. Heo, M.; Lee, B.; Sishitla, K.; Fei, X.; Lee, S.; Park, S.; Yuan, Y.; Lee, S.; Kwon, S.; Lee, J.; Kim, S.; Corson, T. W.; Seo, S.-Y.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9995.
19. Caleffi, G. S.; Brum, J. O. C.; Costa, A. T.; Domingos, J. L. O.; Costa, P. R. R.; *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4849.
20. Matsuoka, A.; Sandoval, C. A.; Uchiyama, M.; Noyori, R.; Naka, H.; *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 112.
21. Zhao, P.; Iwamoto, Y.; Kouno, I.; Egami, Y.; Yamamoto, H.; *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2455.
22. Sanichar, R.; Carroll, C.; Kimmis, R.; Reiz, B.; Vederas, J. C.; *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 593.
23. Han, J. H.; Kwon, Y. E.; Sohn, J.-H.; Ryu, D. H.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1673.
24. Touge, T.; Sakaguchi, K.; Tamaki, N.; Nara, H.; Yokozawa, T.; Matsumura, K.; Kayaki, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16354.
25. Qin, T.; Metz, P.; *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2981.
26. Ciesielski, P.; Metz, P.; *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3091.
27. Trabalho completo incluindo a síntese enantiosseletiva de pterocarpanos; Gaspar, F. V.; Caleffi, G. S.; Costa-Júnior, P. C. T.; Costa, P. R. R.; *ChemCatChem* **2021**, *13*, 5097.
28. Juck, D. B. F.; De Rezende, L. C.; David, J. P.; De Queiroz, L. P.; David, J. M.; *Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 27.
29. Zhan, R.; Li, D.; Liu, Y. L.; Xie, X. Y.; Chen, L.; Shao, L. D.; Wang, W. J.; Chen, Y. G.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131494.
30. Ito, T.; Tanaka, T.; Iinuma, M.; Nakaya, K. I.; Takahashi, Y.; Sawa, R.; Murata, J.; Darnaedi, D.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 932.
31. Hao, X.-D.; Chang, J.; Qin, B.-Y.; Zhong, C.; Chu, Z.-B.; Huang, J.; Zhou, W.-J.; Sun, X.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 26.
32. Saxena, H. O.; Faridi, U.; Srivastava, S.; Kumar, J. K.; Darokar, M. P.; Luqman, S.; Chanotiya, C. S.; Krishna, V.; Negi, A. S.; Khanuja, S. P. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3914.
33. Prakasham, A. P.; Saxena, A. K.; Luqman, S.; Chanda, D.; Kaur, T.; Gupta, A.; Yadav, D. K.; Chanotiya, C. S.; Shanker, K.; Khan, F.; Negi, A. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3049.
34. Fang, L.; Liu, S.; Han, L.; Li, H.; Zhao, F.; *Organometallics* **2017**, *36*, 1217.
35. A resolução de indanonas por ATH está sendo investigada em nosso laboratório, e será aplicada à síntese de produtos naturais polioxygenados.
36. a) Costa, P. R. R.; Brum, J. O. C.; Calef, G. S.; Costa, A. T.; Domingos, J. L. O.; *Brazilian Meet. Org. Synth.* **2018**. b) Caleffi, G. S.; Demidoff, F. C.; Nájera, C.; Costa, P. R. R.; *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1165.



## COMPOSTOS ORGÂNICOS FUNCIONALIZADOS COM CALCOGÊNIO: SÍNTESE ASSIMÉTRICA E MATERIAIS ORGÂNICOS FUNCIONAIS

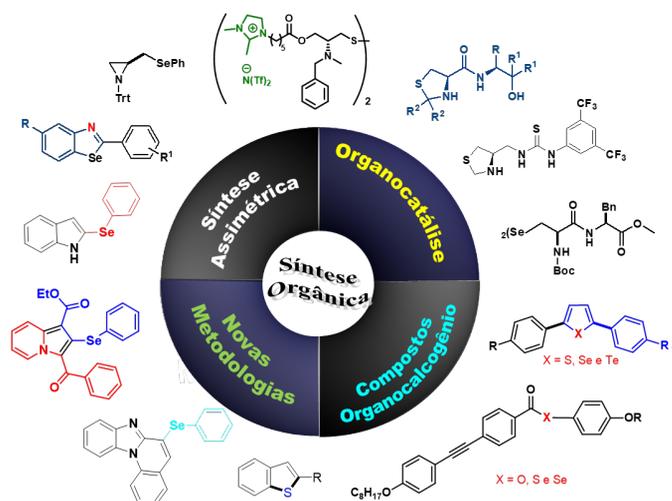
Paulo Henrique Schneider<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** compostos organocalcogênio; síntese assimétrica; heterociclos

### INTRODUÇÃO

Neste capítulo, como contribuição ao livro *Química Orgânica Sintética, Brasil 2021*, serão demonstradas de maneira sucinta as principais contribuições científicas do nosso grupo de pesquisa, realizadas no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. O nosso grupo de pesquisa teve início em maio de 2006, quando iniciei minha carreira independente, a partir do ingresso no quadro docente da UFRGS, inicialmente com dois alunos de iniciação científica. Os primeiros alunos de mestrado ingressaram no ano de 2007, e até o presente momento formamos 23 alunos de pós-graduação, 14 alunos de mestrado e 9 alunos de doutorado. Além disso, muitos pesquisadores também já fizeram parte do grupo de pesquisa em nível de pós-doutorado, assim como vários alunos de iniciação científica.

Em nosso grupo de pesquisa, os projetos estão focados no campo da síntese orgânica e catálise. Estamos interessados em novos conceitos da química orgânica sintética envolvendo organocatálise, catálise mediada por metais, bem como no desenvolvimento de novas metodologias de reação e de novas moléculas com propriedades de destaque. Com isso, temos obtido uma gama variada de compostos funcionalizados com átomos de calcogênio. Os compostos sintetizados possuem características específicas e desejadas, e por isso podem ser empregados como ligantes quirais, além de organocatalisadores. Da mesma forma, temos desenhado estruturas interessantes de compostos organocalcogênio, cuja caracterização espectroscópica e térmica permitiu a identificação de protótipos que são utilizados como Cristais Líquidos, Sensores Orgânicos, OLEDs, bem como fotossensibilizadores. A Figura 1 apresenta de maneira resumida os interesses de pesquisa e estruturas representativas de algumas classes de compostos sintetizados.



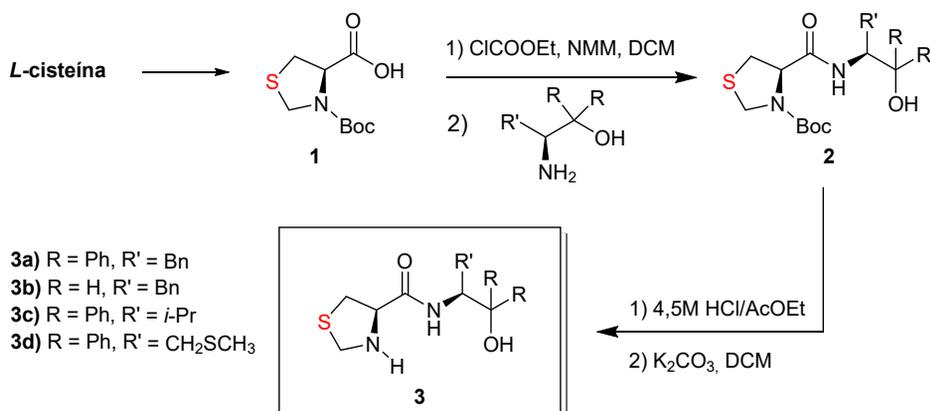
**Figura 1.** Principais interesses do grupo de pesquisa.

<sup>a</sup> Laboratório de Catálise Molecular, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Nosso interesse em compostos orgânicos contendo calcogênios reside no fato deles conferirem ao material que os contém características muito peculiares. Por exemplo, por terem eletronegatividade variada, de acordo com o tamanho do átomo, podem proporcionar às moléculas funcionalizadas com átomos de calcogênios diversas aplicações, além de comportamentos interessantes relacionados às propriedades espectroscópicas desses materiais. Alguns átomos de calcogênio são facilmente introduzidos e removidos de compostos orgânicos; estabilizam cargas negativas e positivas em alfa, o que proporciona importantes possibilidades em síntese orgânica.<sup>1</sup>

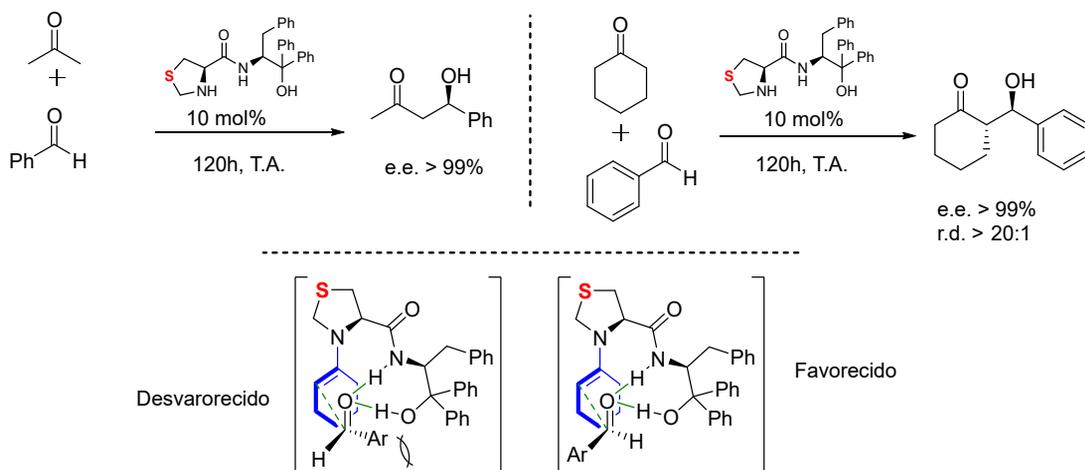
## SÍNTESE ASSIMÉTRICA

Um dos primeiros projetos desenvolvidos em nosso laboratório foi o desenho e a síntese de novos organocatalisadores quirais, utilizando heterociclos tiazolidínicos como modificadores quirais. Compostos contendo o heterociclo tiazolidina já haviam sido amplamente utilizados como ligantes quirais em reações de catálise assimétrica, como adição enantiosseletiva de dietilzinco a aldeídos,<sup>2</sup> porém ainda não haviam sido incorporados a estruturas de organocatalisadores. A sua síntese é de fácil execução, utilizando a *L*-Cisteína, e com a escolha adequada dos reagentes uma gama variada de heterociclos pode ser obtida. Dessa forma, em um primeiro momento sintetizamos quatro novos organocatalisadores em uma rota sintética simples, em bons rendimentos globais (Esquema 1).<sup>3</sup>



**Esquema 1.** Síntese dos organocatalisadores.

Os organocatalisadores foram então avaliados quanto a sua atividade catalítica e de indução de assimetria em reações de adição aldólica direta entre acetona e diferentes aldeídos (Esquema 2).

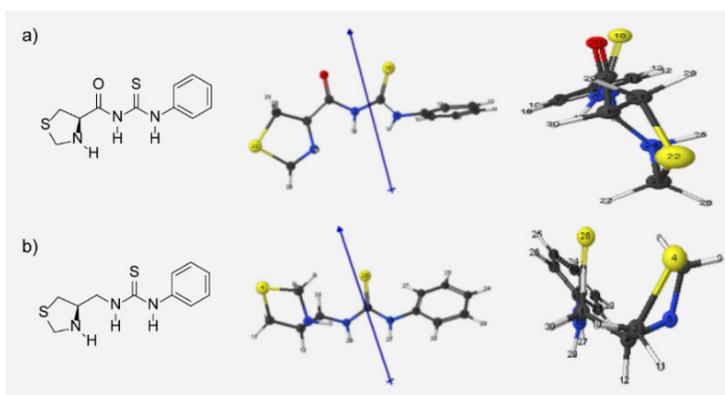
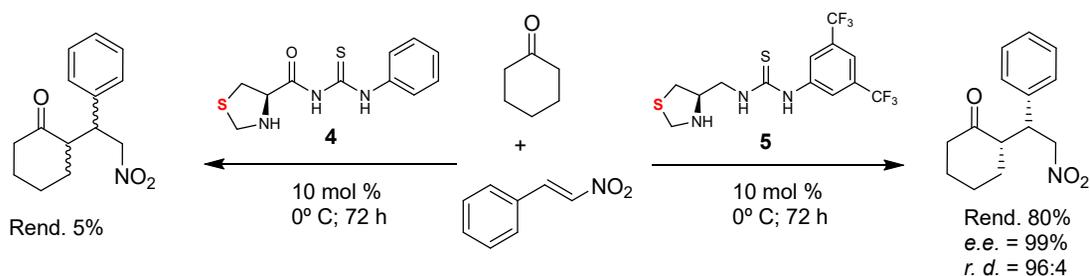


**Esquema 2.** Reação aldólica organocatalisada.

Todos os organocatalisadores se mostraram eficientes, sendo que o composto **3a** se mostrou superior levando aos produtos com ótimos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos, superiores a 99% do enantiômero *R*, demonstrando a importância de se planejar rotas sintéticas de maneira a se obter compostos com variação estrutural diversa, a fim de se identificar aquele com uma atividade superior. A partir dos primeiros resultados, o estudo foi estendido e novos organocatalisadores foram sintetizados. Todos os compostos foram avaliados, também na reação aldólica entre cetonas cíclicas e aldeídos, a fim de se observar sua capacidade em controlar a estereoquímica dos dois novos centros assimétricos formados.<sup>4</sup> Os resultados foram excelentes, levando a um controle completo da estereoquímica, com os produtos sendo obtidos com excessos enantioméricos superiores a 99% e uma razão diastereoisomérica superior a 20:1 (*anti/syn*). Cabe destacar ainda que as reações foram realizadas em soluções aquosas (Esquema 2).

A literatura mostra um grande número de trabalhos em que compostos quirais contendo um grupo tioureia são aplicados como organocatalisadores em diferentes reações assimétricas. Nesse contexto, algumas tioureias foram sintetizadas por nós contendo como modificador quiral o anel tiazolidínico. Em um primeiro momento pensamos em uma estratégia sintética muito simples, envolvendo um acoplamento entre a tiazolidina e *N*-feniltioureia, sob catálise de ácido bórico, e quatro novos compostos, com a estrutura geral **4** foram obtidos em ótimos rendimentos, em apenas uma etapa reacional (esquema 3).<sup>5</sup> Tendo os compostos em mãos, resolvemos aplicá-los como organocatalisadores na reação de Michael entre ciclo-hexanona com nitroestireno, uma reação ainda não explorada pelo nosso grupo. Infelizmente apenas traços de um produto racêmico foram obtidos utilizando 10 mol% do composto **4**, fato esse que nos causou surpresa, uma vez que tioureias já demonstraram grande eficiência em reações de Michael.

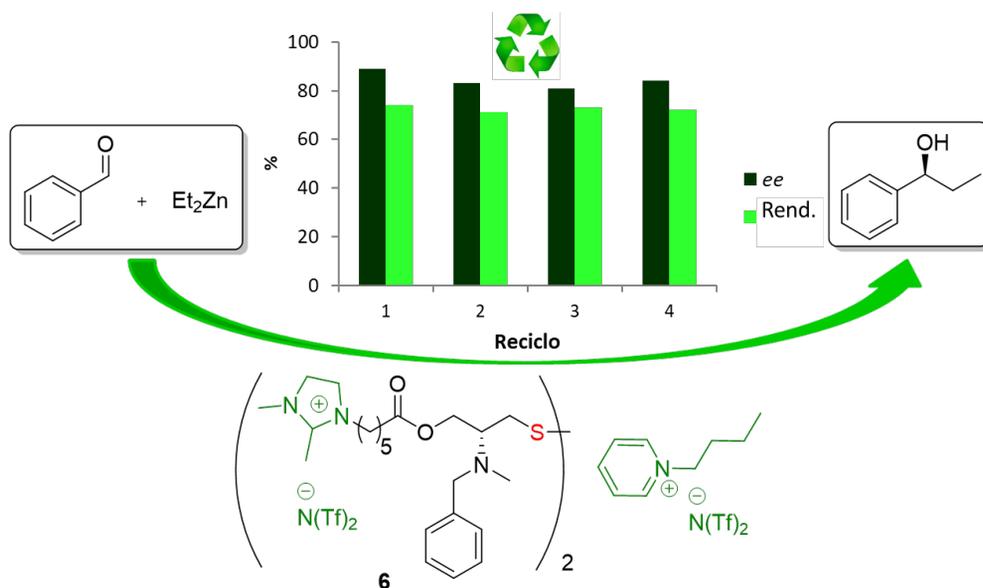
A fim de tentar elucidar o motivo pelo qual esses resultados insatisfatórios foram obtidos, realizamos alguns cálculos DFT (Esquema 3), onde estudos conformacionais foram feitos para avaliar o arranjo estrutural espacial do organocatalisador. Observando-se a figura a do Esquema 3, pode-se facilmente notar que o grupo carbonila presente no organocatalisador fornece uma estrutura mais planarizada, na qual as porções tiazolidina e tioureia ficam paralelas entre si. Essa conformação não proporciona uma boa aproximação dos substratos da reação, o que poderia explicar a ineficiência do composto na promoção da reação de Michael. Com esse resultado, resolvemos repetir os experimentos com um derivado não carbonilado, e na conformação proposta para esse composto (Esquema 3b), as ligações N-H da porção tioureia passaram a ser paralelas deslocando o anel tiazolidínico do plano



**Esquema 3.** Tiazolidinas quirais contendo tioureias como organocatalisadores nas reações de Michael.

da molécula. Esse cálculo sugere uma melhor conformação para a realização da reação, pois os dois substratos podem ser orientados pelo catalisador bifuncional em uma disposição favorável. Com esses resultados, desenhamos uma rota sintética para a obtenção de um análogo **5** do organocatalisador sem a presença da carbonila, e, como pode ser observado no Esquema 3, o composto foi capaz de levar a formação do produto de adição de Michael em ótimos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos e razões diastereoisoméricas.<sup>6</sup>

Outra importante contribuição para o campo da catálise assimétrica é descrita no Esquema 4, que mescla a busca por novos ligantes que possam fornecer alto desempenho em catálise assimétrica com foco na sustentabilidade. Novos líquidos iônicos quirais **6** foram sintetizados a partir do aminoácido *L*-cisteína em uma rota sintética eficiente. Com esses ligantes, desenvolvemos um sistema iônico quiral, que inclui os líquidos iônicos quirais sintetizados e sua imobilização em solventes iônicos, para fornecer uma estrutura supramolecular quiral. Esses novos sistemas catalíticos foram utilizados na adição enantiosseletiva de alquilzinco a aldeídos e mostraram-se bastante eficientes, capazes de fornecer álcoois secundários quirais em excelentes rendimentos e excessos enantioméricos. Esse sistema também permitiu a reciclagem do meio iônico e do ligante iônico por até quatro ciclos sem perda significativa da atividade catalítica.<sup>7</sup>



**Esquema 4.** Líquidos iônicos quirais como ligantes quirais recicláveis em síntese assimétrica.

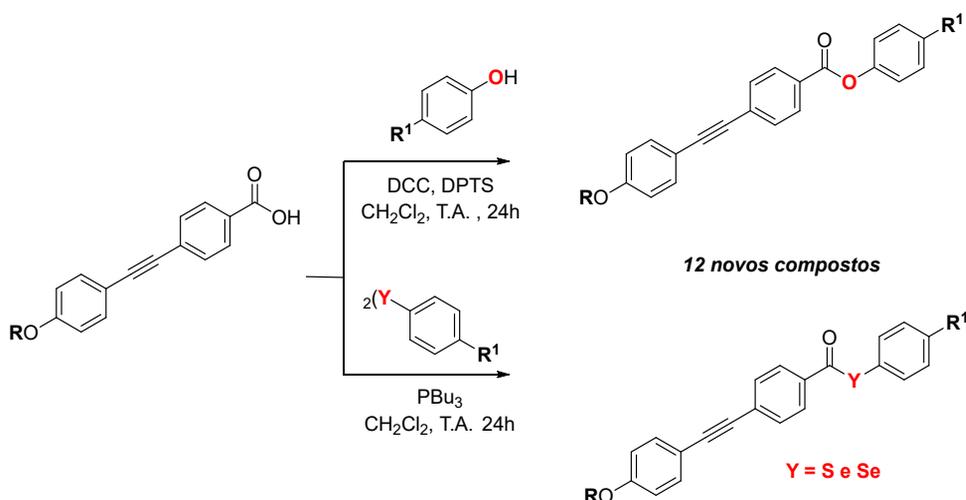
## SÍNTESE DE MATERIAIS FUNCIONAIS

Compostos orgânicos funcionalizados com enxofre, selênio ou telúrio têm atraído considerável atenção como promissores materiais orgânicos avançados, sendo aplicados como condutores, semicondutores, diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), transistores orgânicos por efeito de campo (OFETs), células solares, *lasers*, corantes, cristais líquidos, e muitos outros. Além disso, suas propriedades farmacológicas também têm sido descritas, impulsionando a busca pela síntese de novas moléculas contendo átomos de calcogênio.<sup>8</sup> Neste capítulo serão apresentados alguns exemplos, onde foram desenvolvidas metodologias sintéticas para a obtenção de compostos orgânicos funcionalizados com calcogênio, com potencial aplicação na área de materiais.

Um projeto interessante foi desenvolvido com o intuito de avaliar a potencial influência do átomo de calcogênio nas propriedades de um material orgânico que o contém. A proposta foi baseada na união de um grupo mesogênico a um calcogenol éster para avaliar a influência desse átomo de calcogênio nas propriedades líquido-cristalinas dos materiais sintetizados (Esquema 5). A estratégia sintética adotada foi uma abordagem convergente, em que inicialmente o fragmento mesogênico foi sintetizado,

utilizando reações clássicas já amplamente descritas na literatura. Os ésteres foram obtidos a partir de fenóis derivatizados e em condições de acoplamento com DCC, DPTS. Já para a síntese dos tioésteres e dos selenoésteres, primeiramente foram preparados os respectivos dissulfetos e disselenetos, que foram utilizados nas reações de obtenção dos produtos de interesse, com  $\text{PBu}_3$  (Esquema 5).<sup>9</sup>

Na investigação dos compostos quanto às suas propriedades líquido-cristalinas para nossa satisfação, todos os compostos apresentaram comportamento de cristal líquido, o que pode ser verificado nos exemplos dos termogramas de DSC da Figura 2. Tomando por exemplo o selenoéster, podemos observar no resfriamento 5 picos exotérmicos e 4 mesofases, sob uma ampla faixa de temperatura de 135 °C, mostrando que o Selênio pode induzir um rico polimorfismo no material. Além disso, esse composto apresentou um comportamento fotoluminescente quando submetido à radiação UV com  $\lambda = 365 \text{ nm}$ , revelando que esses compostos são cristais líquidos fotoluminescentes. Comparando-se os termogramas de DCS do éster e do tioéster, podemos observar que eles exibem um menor número de mesofases em relação ao selenoéster, e há uma variação significativa na faixa de temperatura de mesofase com a simples mudança do calcogênio. Esses exemplos corroboram o fato de que a introdução de um calcogênio pode influenciar diretamente nas propriedades de um material que os contém e, mais além disso, que a simples alteração do átomo de calcogênio na mesma estrutura também traz consequências consideráveis.<sup>9,10</sup>



Esquema 5. Síntese de calcogenoésteres.

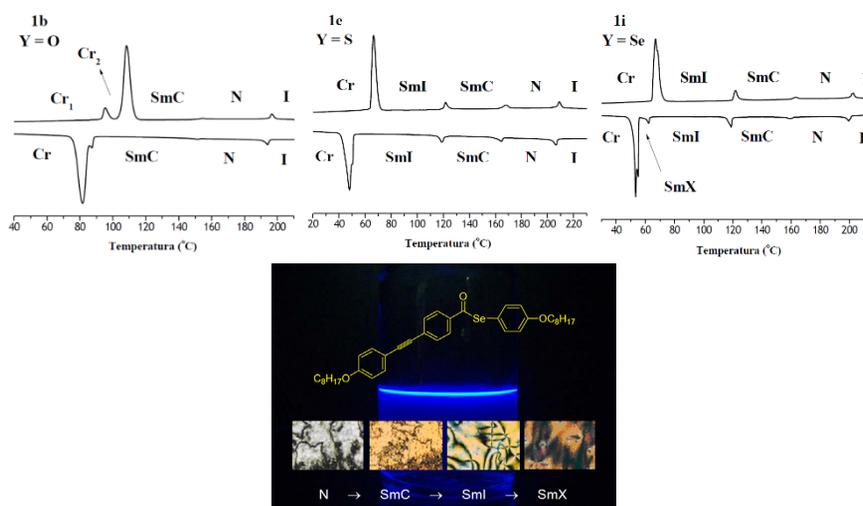
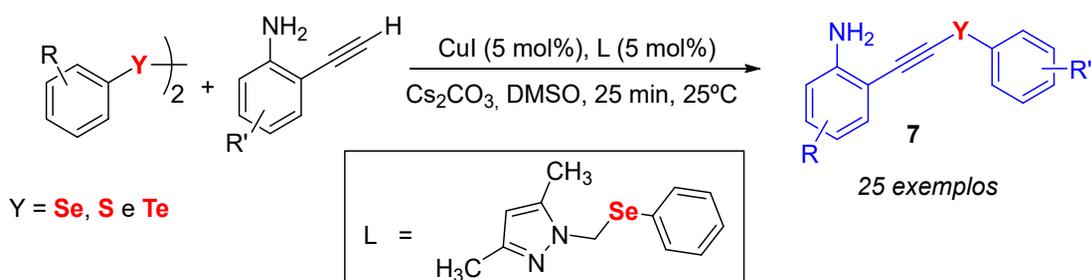


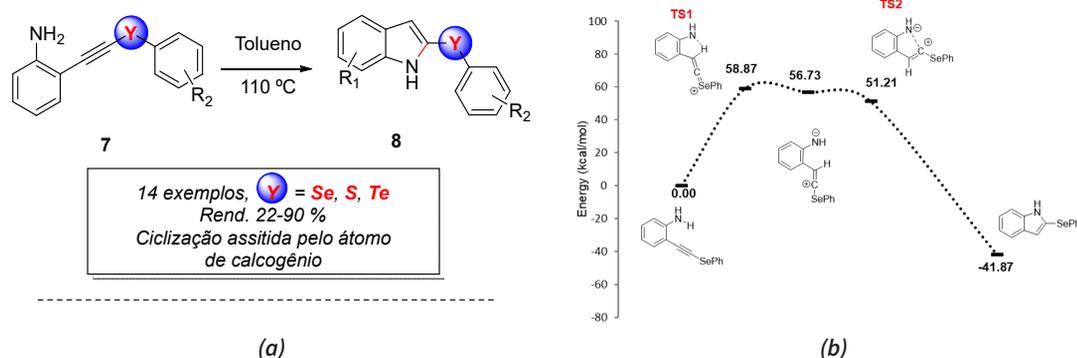
Figura 2. Cristal Líquido fotoluminescente de selenoéster. Termogramas de DCS dos calcogenoésteres.

Esses resultados nos impulsionaram a desenvolver novas metodologias para a síntese de novos compostos organocalcogênio, que possam ser aplicados em diferentes áreas de interesse.<sup>11</sup> Nesse contexto, núcleos indólicos têm nos chamado atenção, uma vez que são considerados um dos mais abundantes e importantes heterociclos na natureza. Encontrados em uma variedade de compostos naturais, que envolvem desde estruturas simples, como a serotonina, até alcaloides complexos, como a vinblastina e a mitomicina C, agentes anticancerígenos. Enquanto os primeiros relatos da síntese de sulfenilindóis datam de 1988, o primeiro trabalho que investigou diretamente a preparação de selenilindóis foi publicado em 2011. As rotas sintéticas dos indóis contendo selênio possuem, em comum, a utilização ou formação *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio e a funcionalização na posição 3 do núcleo indólico, porém raros são os exemplos de metodologias sintéticas para a síntese e/ou funcionalização de indóis com um átomo de calcogênio na posição 2. Isso nos levou a propor uma nova metodologia para a ciclização de substratos que pudessem levar a esses núcleos indólicos já funcionalizados com calcogênio na posição 2. A estratégia foi baseada em 2-((fenilcalcogenil)etil)anilinas **7**, previamente preparado através de uma nova metodologia baseada na utilização de ligantes do tipo selenil pirazóis para a formação de um eficiente sistema catalítico (Esquema 6).<sup>12</sup> Os ligantes com base em selênio se mostraram extremamente eficientes, com a formação dos produtos em apenas 25 minutos de reação, levando a uma ampla gama de compostos, incluindo exemplos com enxofre, selênio e telúrio.

Com os 2-((fenilselelanil)etil)anilinas em mãos centramos nossos esforços na síntese dos 2-calcofenilindóis, através de reações de ciclizações mediadas por metais, com base em relatos prévios da literatura. Várias tentativas de ciclizações foram realizadas, porém somente quando NaAuCl<sub>4</sub> foi utilizado, o produto correspondente foi obtido em rendimento muito baixo, apenas 35%, além de vários subprodutos. Com os resultados frustrados da primeira série de catalisadores testados, um relato da literatura trouxe uma nova abordagem para os testes de ciclização, em que Ishihara et al. reportaram a hidroaminação térmica de selenoacetenos.<sup>13</sup> Dessa forma, a tentativa de ciclização térmica do selenoacetenos **7** foi realizada em tolueno na temperatura de refluxo (120 °C), e após 18 horas de reação o 2-selenilindol **8** foi obtido com 90% de rendimento após purificação, salientando que a reação não empregou catalisador metálico, base ou qualquer outro aditivo (Esquema 7).<sup>14</sup>



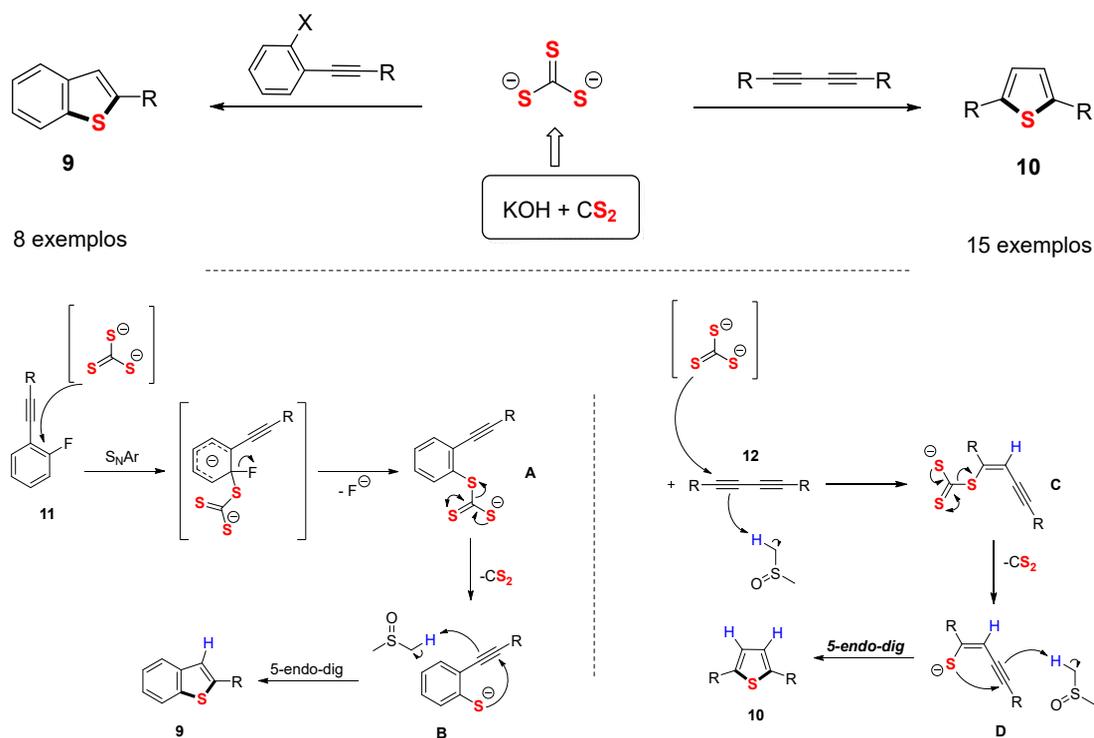
**Esquema 6.** Síntese de 2-aminocalcogenoacetenos utilizando ligantes do tipo selenil pirazóis.



**Esquema 7.** (a) Síntese de 2-calcofenilindóis via ciclização térmica; (b) Perfil de reação calculado (CAM-B3LYP/6-31G(d)) para a ciclização do selenoacetenos em indol. A energia do selenoacetenos foi tomada como referência (0 kcal.mol<sup>-1</sup>).

Embora calcogenilindóis contendo enxofre (rendimento de 22%) e telúrio (rendimento de 45%) pudessem ser preparados por essa metodologia, os derivados de selênio alcançaram rendimentos consideravelmente melhores. Assim, para compreender melhor o mecanismo da reação e a influência do átomo de calcogênio no curso da reação de ciclização do calcogenoacetileno um estudo computacional foi realizado. Conforme pode-se observar no Esquema 7b, a reação térmica se inicia pela transferência de um hidrogênio do grupo amino, formando um intermediário em que o selênio é responsável pela estabilização da carga positiva no carbono alfa. Como já mencionado na introdução, essa habilidade foi capaz de promover a ciclização, e os resultados experimentais corroboram essa informação, uma vez que quando utilizamos o tioacetileno, a formação do produto contendo enxofre foi em apenas 22% de rendimento. Além disso, quando substituímos o átomo de calcogênio por um átomo de carbono, no acetileno de partida, nenhum produto foi observado. Podemos com isso, estabelecer que a presença do átomo de calcogênio na estrutura do calcogenoacetileno é fundamental para que a ciclização térmica aconteça, uma vez que esse átomo é capaz de estabilizar o intermediário formado.

Recentemente destacamos a síntese de tiofenos e benzo[*b*]tiofenos, que são classes de compostos de crescente interesse, uma vez que apresentam várias aplicações, especialmente na estrutura central de cristais líquidos, oligotiofenos, semicondutores, politiofenos, diodos emissores de luz orgânicos (OLEDs) e transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs). O planejamento sintético foi baseado na utilização de um ânion tritiocarbonato ( $\text{CS}_3^{2-}$ ) como um novo equivalente sintético do sinton  $\text{S}^{2-}$ , gerado *in situ* a partir de  $\text{CS}_2$  e KOH em DMSO por um método simples. Esse equivalente sintético de baixo custo do sinton  $\text{S}^{2-}$  pode ser aplicado em reações de ciclização sem a presença de metal, de 1,3-butadienos e 2-haloalquinil benzenos, a fim de preparar tiofenos 2,5-dissubstituídos e benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos (Esquema 8).<sup>15</sup>

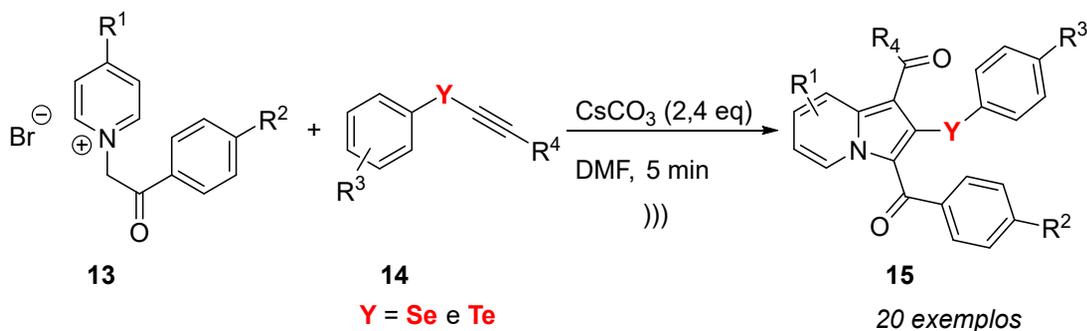


**Esquema 8.** Síntese de benzo[*b*]tiofenos e tiofenos.

A partir das condições ótimas estabelecidas, um amplo escopo de produtos foi obtido e a metodologia se mostrou eficiente e tolerante a vários grupos funcionais. Adicionalmente foram realizados alguns experimentos de controle e acompanhamento da reação por RMN de  $^1\text{H}$ , com a finalidade de coletar informações acerca dos prováveis mecanismos reacionais, uma vez que até o momento não havia relatos na literatura do envolvimento de  $\text{CS}_3^{2-}$  na adição nucleofílica à ligação tripla C-C ou em uma reação  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ . Para a síntese de benzo[*b*]tiofenos 2-substituídos, 2-fluoroalquinil (hetero) arenos

podem sofrer uma reação de  $S_NAr$  seguida por uma ciclização *5-endo-dig*. Dessa forma, propomos a formação do intermediário **A** a partir da reação entre  $CS_3^{2-}$  e o composto **11** por meio de um mecanismo de  $S_NAr$  (Esquema 8), que, após a perda de  $CS_2$ , produz o intermediário **B**. O produto esperado **9** é então gerado por uma ciclização desse intermediário. Para a síntese de tiofenos 2,5-dissubstituídos (Esquema 8), o  $CS_3^{2-}$  gerado *in situ* promove um ataque nucleofílico à ligação tripla C-C do 1,3-butanidino **12** seguido por desprotonação do solvente, corroborada por experimentos deuterados. Após a formação do intermediário **C**, a perda de  $CS_2$  gera o intermediário **D**, um (*Z*)-eniotiolato que é capaz de sofrer uma ciclização *5-endo-dig*, seguida por nova desprotonação de solvente, produzindo o composto **10**.

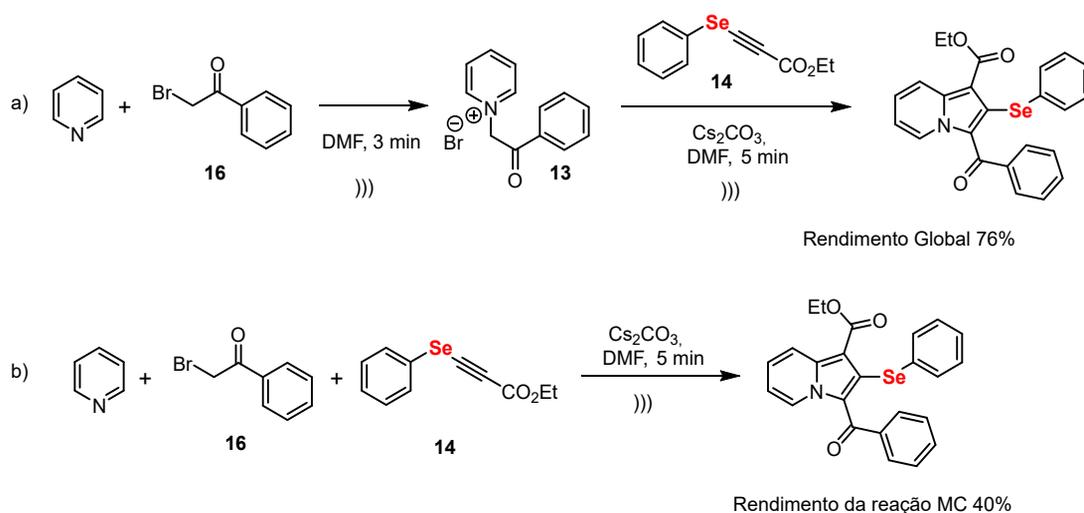
Considerando ainda a classe de *N*-heterociclos, o núcleo da indolizina apresenta um conjunto de propriedades interessantes, incluindo aromaticidade, planaridade, polaridade fisiologicamente compatível, sítio de protonação e fluorescência, o que permite uma gama diversificada de aplicações em química medicinal e de materiais.<sup>16</sup> Assim, propriedades ópticas desses núcleos, como o perfil de absorção/emissão, eficiência quântica de fluorescência e propriedades eletrônicas, já foram exploradas em materiais eletroluminescentes para dispositivos optoeletrônicos, corantes, sensores e biomarcadores, células solares sensibilizadas com corante e materiais fotorresponsivos.<sup>17</sup> Com base nesses relatos da literatura e em linha com nosso contínuo interesse na síntese de compostos de organocalcogênio, apresentamos uma abordagem inédita para a síntese regioseletiva de calcogenoindolizinas. A proposta se baseou na cicloadição 1,3-dipolar entre uma ilida de piridínio com um calcogenoacetileno. A reação foi conduzida inicialmente sob aquecimento convencional, em que o produto foi obtido em 97% de rendimento, após uma hora de reação. Com o intuito de aumentar a eficiência da reação e diminuir o tempo reacional, consideramos empregar ultrassom para a promoção da reação, e para nossa satisfação o produto foi obtido em 93% de rendimento em apenas cinco minutos de reação (Esquema 9).<sup>18</sup> Com essa nova metodologia, pudemos sintetizar 20 exemplos inéditos de calcogenoindolizinas, incluindo os primeiros derivados de teluroindolizina descritos na literatura.



**Esquema 9.** Síntese de calcogenoindolizinas promovidas por ultrassom.

Além disso, dois experimentos adicionais foram desenhados para realizar a síntese de um exemplo de selenoindolizina a partir da piridina e da bromoacetofenona **16** em uma abordagem *one-pot* e por reação multicomponente (MC) (Esquema 10).

No primeiro caso, a ilida foi preparada *in situ* a partir de piridina e acetofenona sob irradiação de ultrassom por três minutos e, em seguida, o selanilalcino **14** foi adicionado ao meio reacional, levando à selenoindolizina com rendimento global de 76% (Esquema 10a). Já a reação multicomponente entre piridina, derivado de acetofenona e selanilalcino levou à formação da mesma selenoindolizina em 40% de rendimento (Esquema 10b). Embora os rendimentos reacionais tenham sido um pouco inferiores, esses resultados mostram a eficiência e a versatilidade da nova metodologia proposta.



**Esquema 10.** (a) Síntese one-pot de calcogenoindolizinas promovidas por ultrassom; (b) Síntese multicomponente (MC) de calcogenoindolizinas promovidas por ultrassom.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste capítulo descrevemos brevemente a história do nosso grupo de pesquisa através da apresentação de alguns projetos de pesquisa representativos. Com isso esperamos transmitir ao leitor nossos esforços, no campo da química orgânica sintética, para o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de compostos com alto valor agregado. Convido a todos a visitarem a página eletrônica do nosso grupo de pesquisa para mais detalhes e informações sobre os resultados de nossos projetos relatados neste documento ([www.paulosresearchgroup.com](http://www.paulosresearchgroup.com)).

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Instituto de Química pelo apoio permanente, pela infraestrutura de laboratório e a Central Analítica concedida ao nosso grupo de pesquisa, além do Programa de Pós-Graduação em Química.

Agradeço aos órgãos de Fomento à Pesquisa, em especial a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Por fim, e mais importante, agradeço a todos os alunos de graduação, mestrado, doutorado e pós-doutorado que passaram ou que estão atualmente em nosso laboratório, contribuindo de forma definitiva para a consolidação do nosso grupo, com suas ideias, empenho e dedicação à execução dos projetos de pesquisa.

## REFERÊNCIAS

- (a) Devillanova, F. A.; du Mont, W. -W. *Handbook of Chalcogen Chemistry: New Perspectives in Sulfur, Selenium and Tellurium*, 2 ed. RSC: Cambridge, UK, 2013; (b) Wirth, T. In *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry*. Springer-Verlag: Heidelberg, 2000; (c) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018; p. 1-194.
- (a) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A.; *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1733; (b) Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Schneider, P. H.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira C. C.; Wessjohann, L. A.; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3291.
- Rambo, R. S.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2254.
- Rambo, R. S.; Silva, T. L.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 632; (b) Jacoby, C. G.; Vontobel P. H. V.; Bach, M. F.; Schneider, P. H.; *New J. Chem.* **2018**, *42*, 7416.
- Silva, T. L.; Miolo, L. M. F.; Sousa, F. S. S.; Brod, L. M. P.; Savegnago, L.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6674.
- Silva, T. L.; Rambo, R. S.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130874.
- Bach, M. F.; Griebeler, C. H.; Jacoby, C. G.; Schneider, P. H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *46*, 6997.
- (a) Ebata, H.; Miyazaki, E.; Yamamoto, T.; Takimiya, K.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4499; (b) Takimiya, K.; Ebata, H.; Sakamoto, K.; Izawa, T.; Otsubo, T.; Kunugi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12604.
- (a) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Bechtold, I. H.; Goncalves, P. F. B.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H.; *J. Mat. Chem.* **2010**, *20*, 715; (b) Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Gonçalves, P. F. B.; Lourega, R. V.; Merlo, A. A.; Schneider, P. H.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2100.
- Rampon, D. S.; Rodembusch, F. S.; Santos, F. S.; Descalzo, R. R.; Toldo, J. M.; Goncalves, P. F. B.; Schneider, P. H.; *J. Phys. Org.Chem.* **2014**, *27*, 336.
- (a) Radatz, C. S.; Rampon, D. S.; Balaguez R. A.; Alves, D.; Schneider, P. H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6945; (b) Radatz, C. S.; Alves, D.; Schneider, P. H.; *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1316; (c) Rampon, D. S.; Wessjohann, L. A.; Schneider P. H.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5987; (d) Borba, L. C.; Griebeler, C. H.; Bach, M. F.; Barbosa, C. A.; Nogara, P. A.; Rocha, J. B. T.; Amaral, S. S.; Rodembusch, F. S.; Schneider, P. H.; *J. Mol. Liq.* **2020**, *313*, 113525; (e) Dalberto, B. T.; Schneider, P. H.; *RSC Adv.* **2020**, *10*, 10502. (f) Radatz, C. S.; Coelho, F. L.; Gil, E. S.; Santos, F. S.; Schneider, J. M. F. M.; Gonçalves, P. F. B.; Rodembusch, F. S.; Schneider, P. H.; *J. Mol Struct.* **2020**, *1207*, 127817.
- Coelho, F. L.; Dresch, L. C.; Stieler, R.; Campo, L. F.; Schneider, P. H.; *Catal. Comm.* **2019**, *121*, 19.
- Koketsu, M.; Kanoh, M.; Itoh, E.; Ishihara, H.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4099.
- Coelho, F. L.; Gonçalves, P. F. B.; Gil, E. S.; Campo, L. F.; Schneider, P. H.; *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8157.
- Paixão, D. B.; Rampon, D. S.; Salles, H. D.; Soares, E. G. O.; Bilheri F. N.; Schneider, P. H.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12922.
- (a) Sadowski, B.; Klain, J.; Gryko, D. T.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7804; (b) Elattar, K. M.; Youssef, I.; Fadda, A. A.; *Synth. Comm.* **2016**, *46*, 719.
- (a) Song, R.; Lim, C. W.; Kim, T. W.; *Luminescence* **2015**, *31*, 364; (b) Wan, J.; Zheng, C. J.; Fung, M. K.; Liu, X. K.; Lee, C. S.; Zhang, X. H.; *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4502; (c) Huckaba, A. J.; Giordano, F.; McNamara, L. E.; Dreux, K. M.; Hammer, N. I.; Tschumper, G. S.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K.; Delcamp, J. H.; *Adv. Energy Mater.* **2015**, *5*, 1401629.
- Vieira, M. M.; Dalberto, B. T.; Coelho, F. L. Schneider, P. H.; *Ultrason. Sonochem.* **2020**, *68*, 105228.

## SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE FEROMÔNIOS DE INSETOS

Diogo Montes Vidal<sup>a</sup> e Paulo Henrique Gorgatti Zarbin<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** ecologia química; síntese estereosseletiva; compostos bioativos

### INTRODUÇÃO

Em 2019 foi comemorado o aniversário de 60 anos da publicação do primeiro artigo de identificação da estrutura química de um feromônio sexual de inseto.<sup>1</sup> A partir desse momento inicial, diversos grupos de pesquisa voltaram seus esforços para a identificação e síntese das moléculas responsáveis pela comunicação química desses organismos, uma vez que sua aplicabilidade em metodologias de controle biorracional de pragas é grande.<sup>2,3</sup> Entre as numerosas e diversas estruturas químicas, identificadas como parte do sistema de comunicação de invertebrados,<sup>2,3</sup> há grande variedade de compostos assimétricos, cuja estereoquímica possui papel fundamental na variabilidade das respostas biológicas.<sup>4</sup>

Este capítulo aborda com maior enfoque o desenvolvimento de sínteses totais estereosseletivas de feromônios produzidos por nosso grupo desde o final da década de 1990, sendo muitos deles relacionados à comunicação química de importantes insetos-praga na agricultura brasileira. As pesquisas do grupo nessas décadas foram focadas majoritariamente em duas ordens dentro da classe Insecta: Coleoptera (besouros) e Heteroptera (percevejos).

Na ordem Coleoptera, podemos destacar a síntese enantiosseletiva do (1*R*,2*R*,6*S*)-homalinol, além de três compostos correlatos, componentes do feromônio de sexo-agregação de *Homalinotus depressus*, praga majoritária na cultura de coco no Brasil.<sup>5</sup> Outro exemplo de destaque é a síntese do acetato de (*R*)-fuscumila e do (*R*) e (*S*)-fuscumol, componentes do feromônio sexual produzido por *Hedypathes betulinus*, praga primária da cultura de erva-mate.<sup>6</sup> Com relação à ordem Heteroptera, destacam-se as sínteses de lipídios de cadeia aberta, com ramificações metílicas como: 2,6,10-trimetiltridecanoato de metila (*Euschistus heros*),<sup>7</sup> 4,8,12-trimetilpentadecanoato de metila (racematos e estereosseletiva, *Edessa mediatubunda*),<sup>8</sup> 5,9,17-trimetilheicosano (*Phthia picta*),<sup>9</sup> (6*R*,10*S*)-pallantiona (*Pallantia macunaima*)<sup>10</sup> e 2,4,8,13-tetramiltetradecan-1-ol (*Pellaea stictica*).<sup>11</sup> Além de alguns dos exemplos citados acima, são abordadas sínteses de outros componentes feromoniais liberados por espécies variadas da fauna brasileira.<sup>12-15</sup>

### ***Sphenophorus levis* (COLEOPTERA: CURCULIONIDAE)<sup>14, 15</sup>**

*Sphenophorus levis* (Coleoptera: Curculionidae), conhecido popularmente como bicudo-da-cana-de-açúcar, é um besouro que ocorre na Argentina, no Paraguai e no Brasil, sendo uma praga de importância econômica para o cultivo de cana-de-açúcar.

Análises comparativas de voláteis emitidos por *S. levis* em GC-MS indicaram a existência de um composto emitido especificamente por machos. Esse composto foi identificado como 2-metil-4-octanol (composto que é utilizado na comunicação de outras espécies de curculionídeos<sup>16</sup>), cujo racemato foi sintetizado pela reação entre brometo de butilmagnésio e isovaleraldeído em 86% de rendimento.

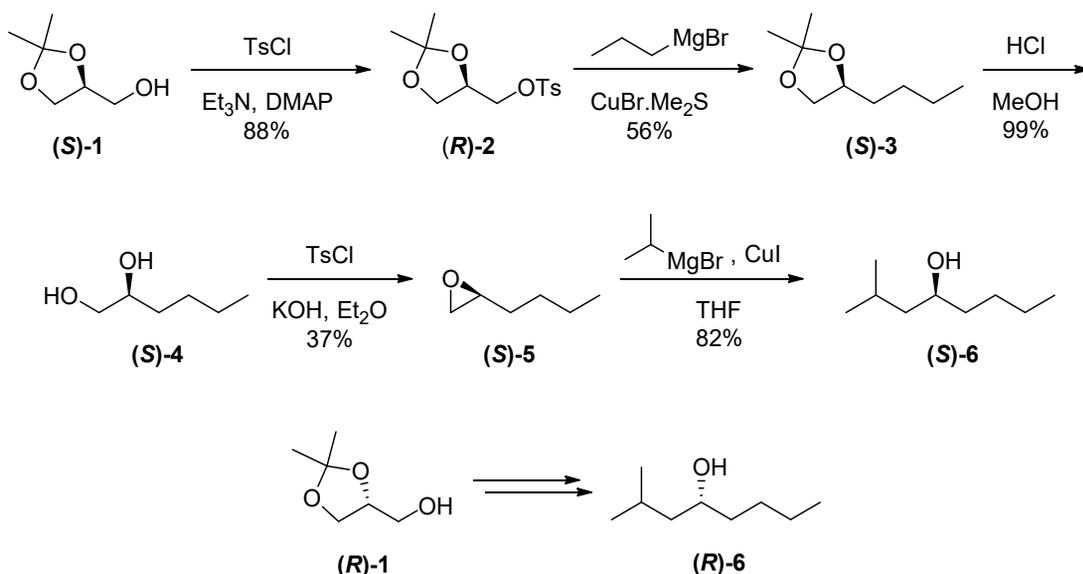
A configuração absoluta do composto natural foi então determinada como (*S*)-, através da síntese de (*R*)- e (*S*)-2-metil-4-octanol (**6**) enriquecidos enantiomericamente, seguida de resolução em cromatografia gasosa em fase quiral e comparação com os dados obtidos a partir do composto natural. (*R*)- e (*S*)-2-metil-4-octanol (**6**) foram sintetizados em 93 e 92% de excesso enantiomérico, respectivamente, em cinco etapas (Esquema 1).

a Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais

b Departamento de Química, Universidade Federal do Paraná

Inicialmente, (*S*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol ((*S*)-**1**) foi transformado no respectivo tosilato ((*R*)-**2**) em 88% de rendimento. O acoplamento de Fouquet-Schlosser entre o brometo de *n*-propilmagnésio e o tosilato (*R*)-**2**, catalisado por CuBr·Me<sub>2</sub>S, foi realizado em 56% de rendimento. A seguir, o cetal (*S*)-**3** foi hidrolisado (82% de rendimento) gerando o diol (*S*)-**4**, que foi tratado com KOH e cloreto de tosilato, fornecendo o epóxido (*S*)-**5** em 37% de rendimento.

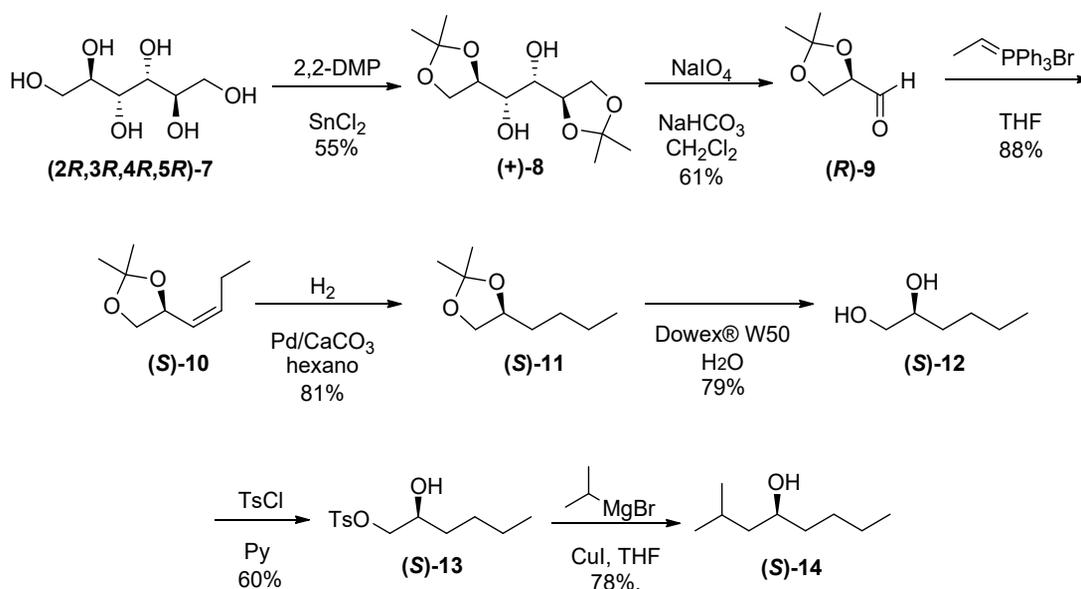
A seguir, o (*S*)-2-metil-4-octanol ((*S*)-**6**) foi obtido em 82% de rendimento pelo acoplamento do epóxido (*S*)-**5** com brometo de isopropilmagnésio, catalisado por CuI. De maneira semelhante, o (*R*)-2-metil-4-octanol ((*R*)-**6**) foi obtido pela mesma estratégia, partindo do (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanol ((*R*)-**1**).



**Esquema 1.** Síntese de (*S*)-(+)- e (*R*)-(-)-2-metil-4-octanol ((*S*)-**6**) e (*R*)-**6**.

Uma nova metodologia foi proposta posteriormente no grupo, utilizando D-manitol ((*2R,3R,4R,5R*)-**7**) como fonte de quiralidade, resultando no (*S*)-2-metil-4-octanol ((+)-**8**) com 99,5% de excesso enantiomérico em sete etapas, conforme ilustrado no Esquema 2.

Partindo-se do D-manitol ((*2R,3R,4R,5R*)-**7**), foi possível obter o (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldeído ((*R*)-**9**) após duas etapas, iniciando por uma cetalização dupla (55% de rendimento), seguida por clivagem oxidativa (61% de rendimento). A reação do aldeído (*R*)-**9** com o reagente de Wittig derivado do bromoetano gerou o alceno (*S*)-**10** em 88% de rendimento, com formação preferencial do estereoisômero *Z*. A hidrogenação do alceno (*S*)-**10** catalisada por Pd/C em atmosfera de H<sub>2</sub> gerou o composto (*S*)-**11**, que foi hidrolisado na sequência, em 79% de rendimento. A tosilção seletiva da hidroxila primária do diol (*S*)-**12** levou ao composto (*S*)-**13** (60% de rendimento), que foi o precursor direto do (*S*)-2-metil-4-octanol ((*S*)-**14**), obtido em 78% de rendimento, após reação com brometo de isopropilmagnésio catalisada por Cu(I). Essa síntese representou uma alternativa à rota utilizada anteriormente, usando um material de partida mais viável economicamente.



**Esquema 2.** Rota alternativa para a síntese de (S)-(+)-2-metil-4-octanol ((S)-14).

### ***Homalinotus depressus* (COLEOPTERA: CURCULIONIDAE)<sup>5</sup>**

*Homalinotus depressus* (Coleoptera: Curculionidae) é uma espécie cuja população tem crescido constantemente na região norte do Brasil, ocasionando prejuízos econômicos de grandes proporções na produção brasileira de coco. Observações comportamentais de *H. depressus* sugerem a existência de um feromônio de agregação produzido pelos machos, que modula o comportamento da espécie. Análises em GC de extratos obtidos por *headspace* dinâmico revelaram a presença de quatro compostos macho-específicos. A análise de dados espectroscópicos e cromatográficos dos produtos naturais e de derivados sintéticos permitiu a elucidação estrutural dos componentes, confirmados como isoforona (15), epóxi-isoforona (16), 4,4,6-trimetil-7-oxa-biciclo[4.1.0]heptan-2-ol (homalinol) (18) e 2-hidróxi-isoforona.

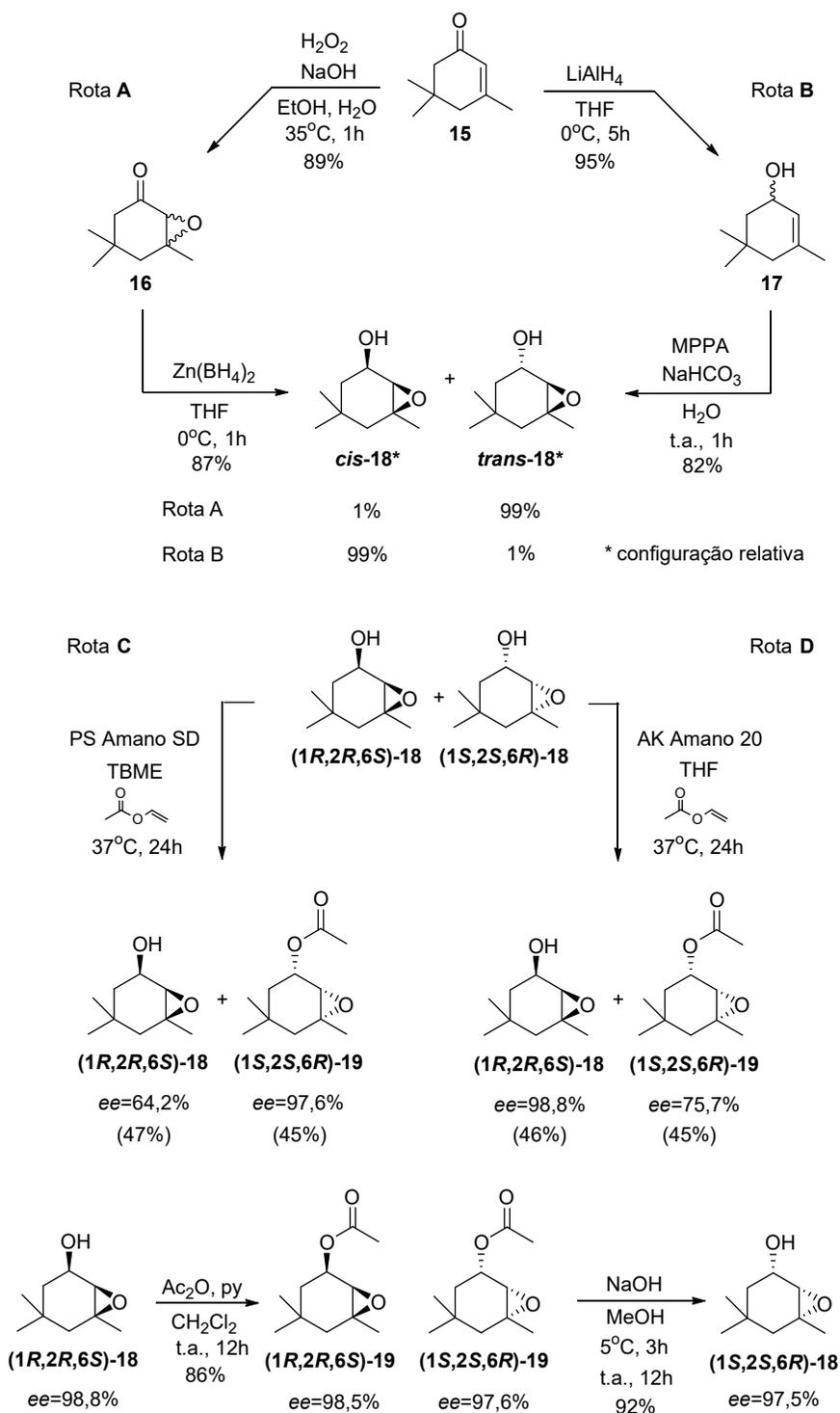
A estrutura do componente minoritário foi confirmada através da utilização de um padrão sintético da isoforona (15) disponível comercialmente. A isoforona (15) foi utilizada como material de partida para a síntese da epóxi-isoforona (16) através da oxidação em  $H_2O_2$  com 89% de rendimento (esquema 3, Rota A). Uma mistura dos quatro estereoisômeros possíveis do homalinol (18) (3:1 – *trans:cis*) foi obtida a partir de uma redução livre de solvente, utilizando uma mistura de  $NaBH_4$  e ácido bórico, em 85% de rendimento (não ilustrado). O estudo da configuração relativa do homalinol (18) iniciou pela redução da epóxi-isoforona (16) com boroidreto de zinco, resultando no *trans*-homalinol (*trans*-18) em 87% de rendimento (99:1 – *trans:cis*) (Esquema 3, Rota A). O racemato *cis*-18 foi sintetizado a partir da redução da isoforona (15) a isoforol (17) com  $LiAlH_4$  em 95% de rendimento, seguida da epoxidação com ácido monoperftálico (MPPA), gerando *cis*-18 (99:1 – *trans:cis*) (Esquema 3, Rota B). A análise em GC utilizando fase estacionária quiral permitiu a resolução dos quatro estereoisômeros do homalinol (18), permitindo a determinação da configuração relativa do produto natural como *cis* (não ilustrado). Um escaneamento das condições ideais para a síntese enantiosseletiva de (1R,2R,6S)-18 e (1S,2S,6R)-18 via resolução cinética enzimática demonstrou bons resultados utilizando PS “Amano” SD (Esquema 3, Rota C) e AK “Amano” 20 (Esquema 3, Rota D), com excelentes excessos enantioméricos. A partir do acetato (1S,2S,6R)-19, obtido a partir da Rota C, foi possível obter o álcool (1S,2S,6R)-18.

Análises cromatográficas empregando fase estacionária quiral demonstraram claramente que o composto natural ocorre como um único enantiômero, que elui com o mesmo tempo de retenção do composto (1R,2R,6S)-18, indicando essa como a configuração absoluta do componente majoritário do feromônio. Análises semelhantes demonstraram que o grupo epóxido da epóxi-isoforona (16) possui

a mesma orientação do componente majoritário, sendo sua configuração absoluta determinada como 1*S*,6*S*.

Um quarto componente da mistura foi identificado como 2-hidróxi-isoforona, que foi sintetizada a partir da epóxi-isoforona em metodologia livre de solvente (não ilustrado).

Bioensaios em olfatómetro-Y e em campo demonstraram que o componente majoritário sintético puro ou em mistura com os demais compostos macho-específicos é atrativo para *H. depressus*.



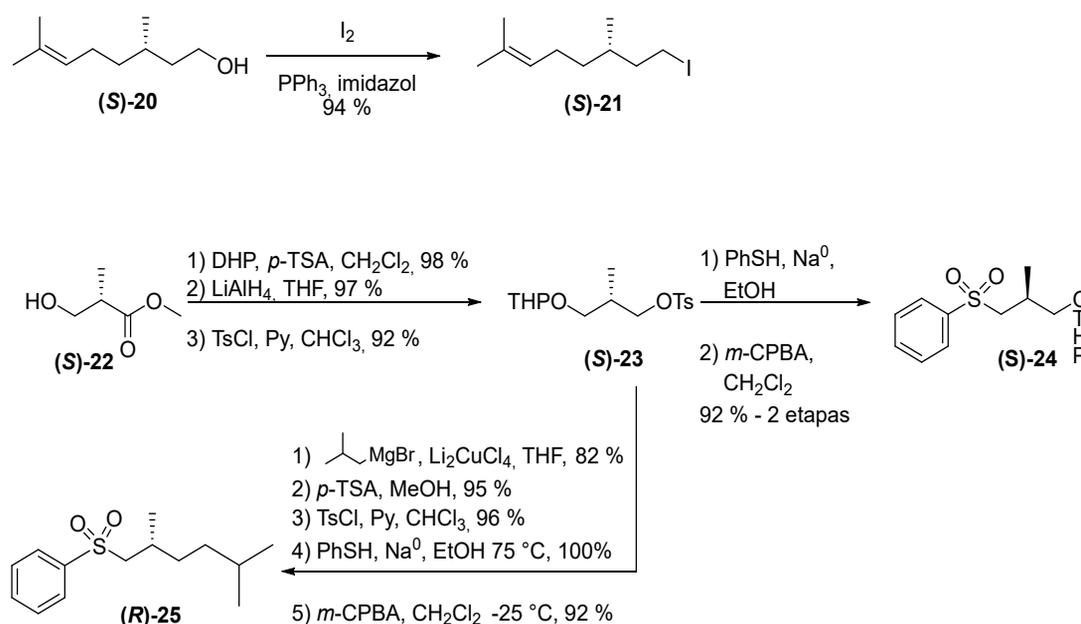
**Esquema 3.** Sínteses diastereo- e enantiosseletiva de homalinol (**18**) e compostos relacionados.

**Pallantia macunaima (HETEROPTERA: PENTATOMIDAE)**<sup>10, 17, 18</sup>

*Pallantia macunaima* é uma espécie que faz parte de um complexo de percevejos que causam prejuízos aos cultivares de soja no Brasil. A análise de voláteis emitidos por insetos da espécie em cromatografia gasosa revelou a existência de um composto macho-específico, que demonstrou ser bioativo em antenas de fêmeas. A estrutura desse composto foi proposta com base na análise de dados obtidos por GC-MS e GC-FTIR a partir do composto natural, de produtos de derivatização e de padrões sintéticos como 6,10,13-trimetiltetraadecan-2-ona (**27**), nomeada como pallantiona. Inicialmente, uma mistura dos racematos do composto **27** foi sintetizada partindo da geranilacetona, em seis etapas, tendo uma reação de Wittig como etapa-chave para a construção da cadeia carbônica desejada (rota sintética não ilustrada).

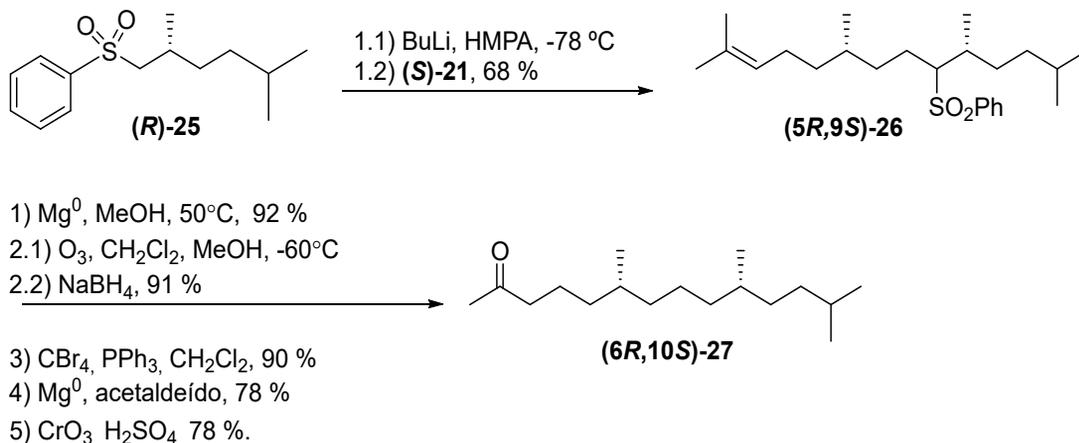
Visando à determinação da configuração absoluta do produto natural, foi realizada a síntese dos quatro possíveis estereoisômeros da pallantiona (**27**). Duas sínteses foram descritas até o momento, sendo a primeira baseada no acoplamento de dois blocos de construção quirais sintetizados a partir dos óxidos de (*S*)- e (*R*)-propileno, através da aplicação da inversão da configuração de tosيلاتos secundários como etapa-chave,<sup>18</sup> a segunda e mais recente estratégia é baseada no acoplamento de dois blocos de construção quirais, partindo do (*R*)- ou (*S*)-citronelol (**20**) (definidor da estereoquímica em C6) e do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropionato de metila ((*S*)-**22**) (definidor da estereoquímica em C10) como fonte de quiralidade no material de partida. O primeiro intermediário-chave sintetizado foi o iodeto (**S**)-**21**, obtido a partir do (*S*)-citronelol ((*S*)-**20**) (99 % *ee*) comercial, através da reação com iodo, trifenilfosfina e imidazol, obtido em 94% de rendimento (Esquema 4). A síntese do segundo bloco de construção, a sulfona (**R**)-**25**, foi iniciada partindo da proteção da hidroxila do (*S*)-3-hidróxi-2-metilpropionato de metila ((*S*)-**22**) com DHP, em 98% de rendimento. A seguir, foi realizada a redução do éster resultante com LiAlH<sub>4</sub>, sucedida pela conversão do álcool resultante em tosionato, resultando no composto (**S**)-**23**.

A reação do brometo de 2-metilpropilmagnésio com o tosionato (**S**)-**23** catalisada por Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> resultou no aumento da cadeia carbônica, com a presença de ramificação metílica na posição ω-1. A remoção do grupo protetor THP foi realizada em metanol, com catálise ácida, gerando o álcool correspondente. A seguir, esse álcool foi convertido ao respectivo tosionato, que sofreu substituição após tratamento com tiofenol e sódio metálico, gerando um sulfeto benzílico, que foi então oxidado à sulfona (**R**)-**25** com 69% de rendimento para as cinco etapas (Esquema 4).



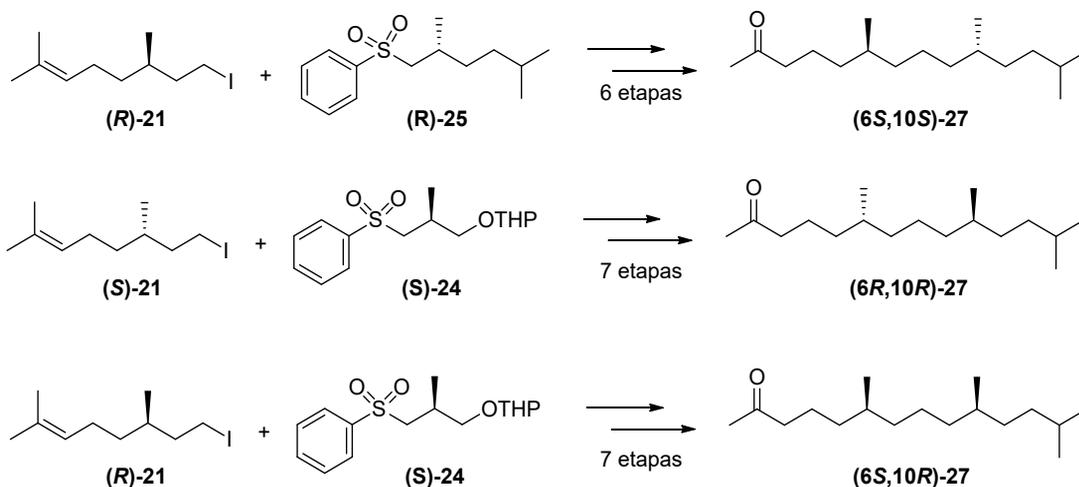
**Esquema 4.** Síntese dos blocos de construção (**S**)-**21**, (**R**)-**25** e (**S**)-**24**.

Conforme ilustrado no Esquema 5, a etapa seguinte, referente ao acoplamento entre o iodeto (**(S)**-21 e o ânion de lítio derivado da sulfona (**(R)**-25 em HMPA, resultou no composto (**(5R,9S)**-26, em 68% de rendimento. A seguir, foi realizada a remoção do grupo sulfona pela reação do (**(5R,9S)**-26 com magnésio metálico em metanol. A ligação dupla do hidrocarboneto resultante da etapa anterior foi então ozonolisada com *workup* redutivo, produzindo o (**(4R,8S)**-4,8,11-trimetildodecan-1-ol que foi então submetido à reação de Appel para gerar o brometo correspondente ((**(4R,8S)**-1-bromo-4,8,11-trimetildodecano). A seguir, acetaldeído foi adicionado ao reagente de Grignard derivado do (**(4R,8S)**-1-bromo-4,8,11-trimetildodecano, levando ao álcool secundário precursor direto da (**(6R,10S)**-27. A etapa final foi uma oxidação de Jones resultando na (**(6R,10S)**-pallantiona ((**(6R,10S)**-27) em 46% de rendimento para as cinco etapas (Esquema 5).



**Esquema 5.** Rota sintética empregada na preparação da (**(6R,10S)**-pallantiona ((**(6R,10S)**-27).

A síntese da (**(6S,10S)**-pallantiona ((**(6S,10S)**-27) foi realizada a partir da mesma rota sintética descrita acima, partindo do iodeto (**(R)**-21 e da sulfona (**(R)**-25 (Esquema 6). Entretanto, uma estratégia diferente teve de ser utilizada para a síntese dos estereoisômeros (**(6R,10R)**-27 e (**(6S,10R)**-27. Nesse caso, foi necessária a preparação da sulfona (**(S)**-24, que foi obtida em duas etapas a partir do tosilato (**(S)**-23 em 92% de rendimento (Esquema 4). O acoplamento entre o ânion de lítio derivado da sulfona (**(S)**-24 e o iodeto (**(S)**-21 ou (**(R)**-21 seguido de seis etapas metodológicas semelhante às descritas acima, gerou (**(6R,10R)**-27 ou (**(6S,10R)**-27, respectivamente (Esquema 6).

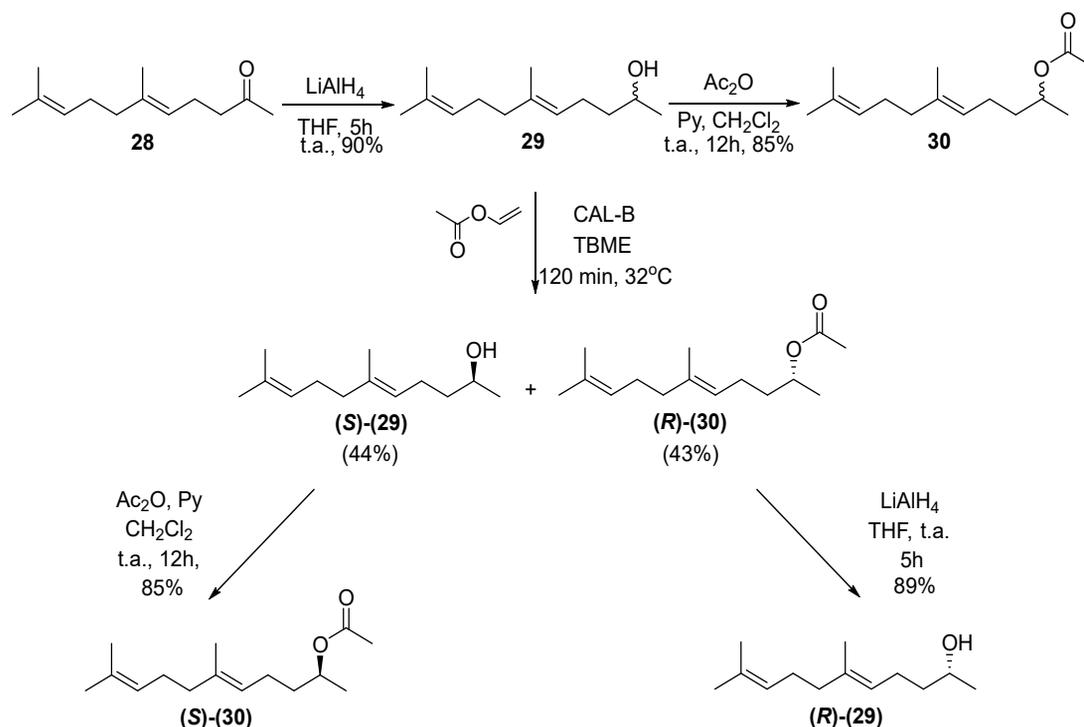


**Esquema 6.** Blocos de construção utilizados na preparação de (**(6S,10S)**-27, (**(6R,10R)**-27 e (**(6S,10R)**-27.

### *Hedypathes betulinus* (COLEOPTERA: CERAMBYCIDAE)<sup>6, 19</sup>

O estudo da ecologia química de *Hedypathes betulinus* (Coleoptera: Cerambycidae) (popularmente conhecido como broca-da-erva-mate ou corintiano), a praga mais importante da cultura da erva-mate (*Ilex paraguariensis*), revelou uma mistura de geranilacetona (**28**), (*E*)-6,10-dimetil-5,9-undecadien-2-ol (fusicumol) (**29**), e acetato de (*E*)-6,10-dimetil-5,9-undecadien-2-ila (acetato de fusicumila) (**30**) como feromônio de sexo-agregação produzido por machos. A redução da geranilacetona com  $\text{LiAlH}_4$  resultou em fusicumol (**29**) com excelente rendimento (Esquema 7). O componente majoritário da mistura feromonal, acetato de fusicumila (**30**) foi obtido a partir de fusicumol (**29**), com 85% de rendimento (Esquema 7). A síntese enantiosseletiva de fusicumol (**29**) e acetato de fusicumila (**30**) foi realizada através de uma abordagem biocatalítica, visando determinar a configuração absoluta dos compostos liberados por *H. betulinus*.<sup>19</sup> Fusicumol (**29**) foi submetido a uma resolução cinética enzimática com CAL-B (Novozymes 435®) em TBME e acetato de vinila, gerando acetato de (*R*)-fusicumila ((*R*)-**30**) e (*S*)-fusicumol ((*S*)-**29**) em excelentes excessos enantioméricos (Esquema 7). A partir desses compostos foram obtidos acetato de (*S*)-fusicumila ((*S*)-**30**) e (*R*)-fusicumol ((*R*)-**29**) por acetilação e redução, respectivamente (Esquema 7). A configuração absoluta dos compostos naturais foi determinada por cromatografia gasosa, utilizando uma fase estacionária baseada em  $\beta$ -ciclodextrina. Essas análises revelaram os componentes naturais como acetato de (*R*)-fusicumila ((*R*)-**30**) e uma mistura de (*R*)- e (*S*)-fusicumol (**29**) em uma proporção de 8:2, aproximadamente.

Posteriormente, nosso grupo observou que fusicumol (**29**) e acetato de fusicumila são biossintetizados no protórax de *H. betulinus*, a partir da geranilacetona, um componente abundante do óleo essencial de *I. paraguariensis*.<sup>20</sup> Atualmente, sabe-se que o fusicumol (**29**) e o acetato de fusicumila (**30**) são atrativos gerais para muitas espécies de besouros da família Cerambycidae.<sup>21</sup> Além disso, há evidências descobertas pelo grupo de pesquisa que mostram a existência de compostos cuticulares presentes em fêmeas que modulam o reconhecimento de contato entre indivíduos da espécie.<sup>22</sup>



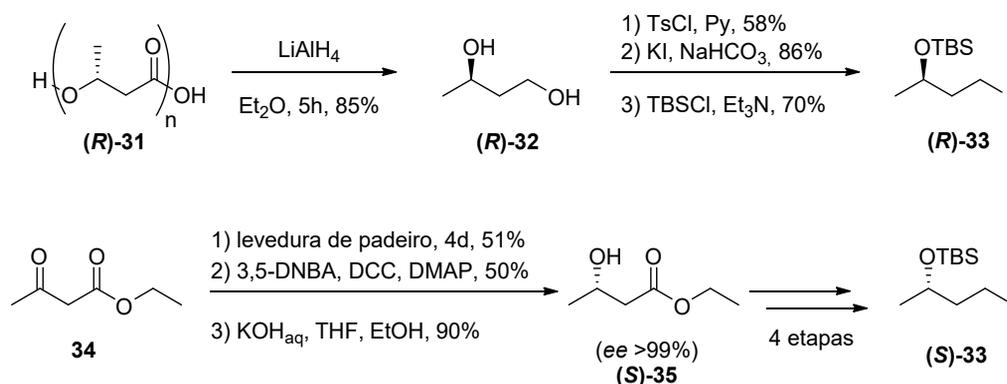
**Esquema 7.** Síntese estereosseletiva de fusicumol (**29**) e acetato de fusicumila (**30**).

### *Vespula vulgaris* (HYMENOPTERA: VESPIDAE)<sup>13</sup>

O espiroacetal 2-metil-1,6-dioxaspiro[4.5]decano (**39**) é um dos componentes feromonais que mediam o comportamento da vespa comum, *Vespula vulgaris* (Hymenoptera: Vespidae).<sup>23</sup> O plano sintético diastereosseletivo apresentado pelo grupo foi baseado no uso de um bloco de construção ((**R**)-**33** e (**S**)-**33**) que controla a estereoquímica em C2, com o controle da estereosseletividade em C5 realizado pela etapa de espirocetalização. Os blocos de construção (**R**)-**33** e (**S**)-**33** foram obtidos a partir de PHB ((**R**)-**31**) e de acetoacetato de etila (**34**), respectivamente (Esquema 8).

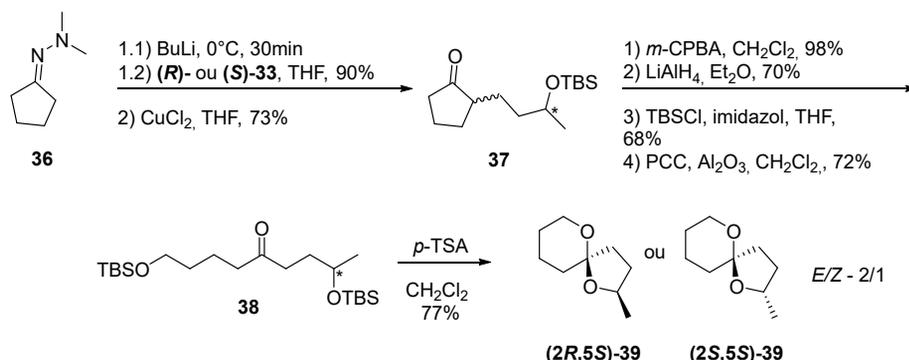
Inicialmente, a redução de (**R**)-**31** com hidreto de lítio e alumínio produziu o diol (**R**)-**32** em 85% de rendimento. A tosilação seletiva da hidroxila primária do diol (**R**)-**32**, seguida da substituição com iodo e da proteção da hidroxila secundária com TBSCl, resultou no iodeto (**R**)-**33** com 35% de rendimento para as três etapas e 99% de excesso enantiomérico.

O álcool (**S**)-**35** foi gerado através da redução biocatalítica do acetoacetato de etila (**34**) (*ee* <94%), seguida de recristalização do respectivo 3,5-dinitrobenzoato, visando ao enriquecimento da pureza óptica (*ee* >99%). A seguir, o (**S**)-**35** foi reduzido ao diol, monotossilado, halogenado e protegido com TBSCl, assim como descrito para o (**R**)-**33**, resultando no iodeto (**S**)-**33** (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntese estereosseletiva dos iodetos (**R**)-**33** e (**S**)-**33**.

Os iodetos (**R**)-**33** e (**S**)-**33** foram então utilizados como agentes alquilantes ao ânion de lítio formado a partir da *N,N*-dimetilhidrazona (**36**) (Esquema 9). O tratamento do produto de acoplamento, com  $\text{CuCl}_2$  resultou na cetona **37** em 73% de rendimento. A lactonização de Baeyer-Villiger, seguida da redução com  $\text{LiAlH}_4$  gerou um diol (estrutura não ilustrada), que teve sua hidroxila primária protegida com TBSCl seguida da oxidação da secundária com PCC, resultando na cetona **38** em 34% para as quatro etapas. A última etapa do processo foi a remoção dos grupos protetores sob condição ácida, levando ao processo de cetalização intramolecular, gerando os espiroacetais (**2R,5S**)-**39** ou (**2S,5S**)-**39**, dependendo do iodeto (**33**) de partida, em uma mistura dos isômeros *Z* e em uma razão de 1:2. Essa síntese diastereosseletiva representou uma alternativa convergente e de simples manejo operacional diante das demais sínteses reportadas previamente para os espiroacetais (**2R,5S**)-**39** ou (**2S,5S**)-**39**.



**Esquema 9.** Síntese diastereosseletiva dos espiroacetais (**2R,5S**)-**39** e (**2S,5S**)-**39**.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho revisamos algumas sínteses realizadas no Laboratório de Semioquímicos da UFPR, relacionadas a feromônios assimétricos de insetos, motivadas pela perspectiva de obter um melhor entendimento das relações ecológicas e pela intenção de desenvolver métodos de controle de pragas com responsabilidade ambiental.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao INCT – Semioquímicos na Agricultura, CAPES, CNPq e Fundação Araucária, pelo suporte financeiro no desenvolvimento dos diferentes projetos discutidos no capítulo.

## REFERÊNCIAS

1. Butenandt, A.; Beckmann, R.; Stamm, D.; Hecker, E.; *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem., Biochem., Biophys., Biol.* **1959**, *14*, 283.
2. Francke, W.; Schulz, S. Em *Pheromones of Terrestrial Invertebrates*; Mander, L.; Lui, H., eds; Elsevier, Oxford, **2010**; Vol. 4. pp 153.
3. Zarbin, P. H. G.; Vidal, D. M. Em *The Chemistry of Insect Pheromones*; Hung-Wen, L., Tadhg P. B., **2020**; pp179.
4. Mori, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7505.
5. Vidal, D. M.; Moreira, M. A. B.; Coracini, M. D. A.; Zarbin, P. H. G.; *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 776.
6. Fonseca, M. G.; Vidal, D. M.; Zarbin, P. H. G.; *J. Chem. Ecol.* **2010**, *36*, 1132.
7. Zarbin, P. H. G.; Reckziegel, A.; Plass, E.; Borges, M.; Francke, W.; *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 2737.
8. Zarbin, P. H. G.; Favaro, C. F.; Vidal, D. M.; Rodrigues, M. A. C. M.; *J. Chem. Ecol.* **2012**, *38*, 825.
9. Soldi, R. A.; Rodrigues, M. A.; Aldrich, J. R.; Zarbin, P. H.; *J. Chem. Ecol.* **2012**, *38*, 814.
10. Favaro, C. F.; Soldi, R. A.; Ando, T.; Aldrich, J. R.; Zarbin, P. H. G.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1822.
11. Favaro, C. F.; Millar, J. G.; Zarbin, P. H.; *J. Chem. Ecol.* **2015**, *41*, 859.
12. Zarbin, P. H.; Oliveira, A. R.; Simonelli, F.; Villar, J. A.; Delay Jr, O.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7399.
13. Zarbin, P. H.; de Oliveira, A. R.; Delay, C. E.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6849.
14. Zarbin, P. H.; Princival, J. L.; Santos, A. A. d.; de Oliveira, A. R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 331.
15. Zarbin, P. H.; Arrigoni, E. D. B.; Reckziegel, A.; Moreira, J. A.; Baraldi, P. T.; Vieira, P. C.; *J. Chem. Ecol.* **2003**, *29*, 377.
16. Ambrogi, B. G.; Vidal, D. M.; Zarbin, P. H. G.; Rosado-Neto, G. H.; *Quim. Nova* **2009**, *32*, 2151.
17. Soldi, R. A.; Szczerbowski, D.; Zarbin, P. H. G.; *Tetrahedron* **2018**, *74*, 88.
18. Muraki, Y.; Taguri, T.; Yamamoto, M.; Zarbin, P. H.; Ando, T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2209.
19. Vidal, D. M.; Fonseca, M. G.; Zarbin, P. H. G.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6704.
20. Zarbin, P. H.; Fonseca, M. G.; Szczerbowski, D.; Oliveira, A. R.; *J. Chem. Ecol.* **2013**, *39*, 358.
21. Millar, J. G.; Mitchell, R. F.; Mongold-Diers, J. A.; Zou, Y.; Bográn, C. E.; Fierke, M. K.; Ginzl, M. D.; Johnson, C. W.; Meeker, J. R.; Poland, T. M.; *Journal Econ. Entomol.* **2018**, *111*, 252.
22. Andrade, S. M.; Szczerbowski, D.; Vidal, D. M.; Allison, J. D.; Zarbin, P. H.; *J. Insect Behav.* **2019**, *32*, 120.
23. Francke, W.; Hindorf, G.; Reith, W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 862.



## PROCESSOS CONTÍNUOS COMO UMA FERRAMENTA PARA SÍNTESE DE INGREDIENTES FARMACÊUTICOS ATIVOS

Rodrigo O. M. A. de Souza<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** intensificação de processos; ingredientes farmacêuticos ativos; desenvolvimento de processos

### INTRODUÇÃO

A síntese orgânica nos laboratórios acadêmicos vem sendo realizada principalmente em balões de vidro desde os tempos de Justus Liebig, tendo avançado significativamente nas últimas décadas através da aplicação de técnicas tradicionais de batelada no desenvolvimento de novas metodologias reacionais e descoberta de novas transformações químicas. Nos últimos anos, muita atenção tem sido dada aos protocolos de fluxo contínuo e as vantagens da química de fluxo são bem documentadas por várias revisões publicadas na literatura recente, livros sobre o tema e também pela existência desde 2011 de um jornal dedicado a essa área de aplicação denominado *Journal of Flow Chemistry*.<sup>1-9</sup> Curiosamente, enquanto os principais avanços na ciência em geral são transferidos da academia para a indústria, a tecnologia de fluxo contínuo fez a transição inversa na área de química orgânica, onde a indústria precisava do apoio da academia para desenvolver melhores equipamentos, protocolos etc.

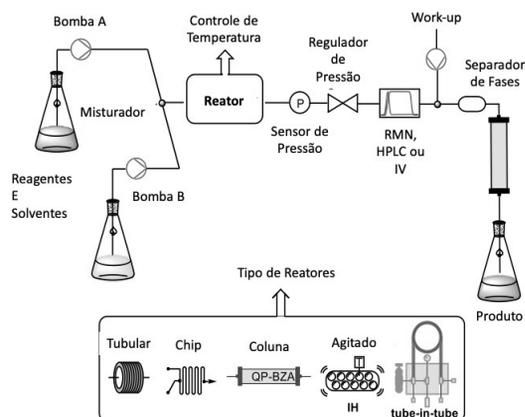
Os ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) sempre foram sintetizados em plantas convencionais e depois enviados para outros locais onde são convertidos em uma forma que pode ser dada aos pacientes, como comprimidos, soluções ou suspensões de medicamentos. Esse sistema oferece pouca flexibilidade para responder a picos de demanda e é suscetível a interrupções severas se uma das plantas tiver que ser desligada. Em todo o mundo, uma variedade de empresas, como Novartis, GSK, Lilly, Lonza e outras, estão investigando a fabricação contínua de IFAs, a fim de reduzir seus custos de fabricação e fornecer maneiras mais robustas e versáteis de produzir as moléculas desejadas. É importante observar que, apesar de a comunidade de química orgânica classificar esses processos contínuos como uma tecnologia emergente, a indústria petroquímica vem utilizando essa tecnologia há muitos anos (desde a década de 1960) com vários exemplos de sucesso, principalmente na escala de toneladas.<sup>1,4</sup>

Essa tecnologia permite que um fluxo contínuo de reagentes atravessasse o reator levando à formação das moléculas desejadas. Esse reator pode apresentar diferentes configurações, permitindo o uso de reagentes imobilizados, suspensões e gases, fazendo com que o processo ocorra sob condições altamente controladas. Realizar uma reação sob condições contínuas em escala de laboratório pode ter vantagens, como tempos de reação mais rápidos, condições mais seguras e otimizações de condições reacionais mais eficientes,<sup>3,5,8,9</sup> visto que tempos de reação, temperatura, reagentes, pressão e taxas de fluxo podem ser variados rapidamente para atingir as melhores condições, tendo seus resultados avaliados em tempo real através de diferentes ferramentas de análise como RMN, HPLC, IV, entre outras (Figura 1).

Uma das vantagens já descritas anteriormente é a capacidade de se configurar o reator contínuo de maneira customizada, a fim de atender às demandas específicas do processo e aos requisitos de processamento contínuo. A construção do reator é frequentemente modular, sendo montada a partir de vários componentes especializados, mas facilmente integrados, como zonas de aquecimento e resfriamento, micromisturadores, bombas de infusão, separadores e unidades de diagnóstico/análise. Esse fluxo de trabalho não apenas permite a automação fácil e a operação contínua de tais processos, mas também permite que o químico execute transformações mais potencialmente perigosas e proibidas de uma forma mais segura e confiável.<sup>10,12</sup> As principais diferenças entre reações em batelada e processo de fluxo contínuo dizem respeito ao tempo de reação e ao rendimento. Na produção em batelada, o tempo da reação é determinado pelo tempo que o frasco reacional é mantido a uma dada temperatura,

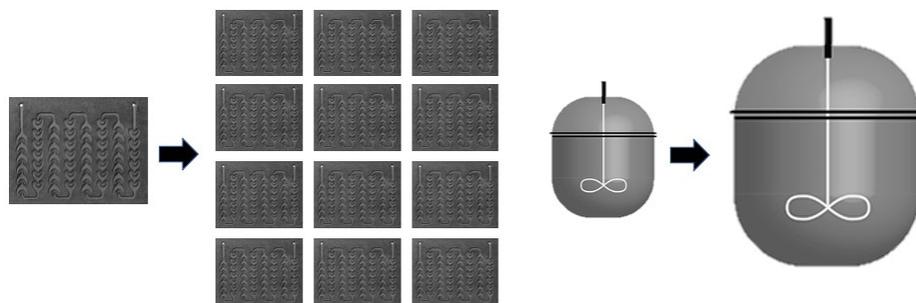
<sup>a</sup> Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro

enquanto no processo de fluxo o volume do reator e o fluxo empregado serão determinantes para mensuração do tempo reacional. A estequiometria, quando trabalhamos em reatores de fluxo, também é feita de maneira diferente, sendo definida pela concentração dos reagentes e a razão entre a sua taxa de fluxo. A capacidade de otimizar as condições de reação de forma eficiente pelo controle cuidadoso do tempo de residência e experimentação rápida também adicionam valor a essa tecnologia, encurtando os prazos de desenvolvimento e de produção.



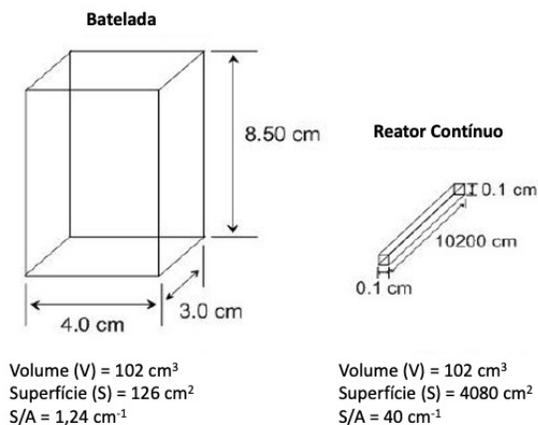
**Figura 1.** Reator contínuo.

Vale destacar que processos em batelada podem apresentar sérios riscos operacionais, especialmente com o uso de reagentes altamente reativos ou que necessitem de área reservada (compostos de alta potência – HPD) e podem ter seus riscos evitados através da sua adaptação ao sistema de fluxo contínuo devido ao aumento do controle das condições reacionais, especialmente de temperatura e tempo de reação (Figura 1).<sup>10</sup> Além disso, quando comparados aos processos em batelada, os processos sob condições de fluxo contínuo apresentam problemas reduzidos de aumento de escala. Isso se deve ao fato de que, em vez de aumentar a escala para produção em massa, através do aumento do tamanho do reator como nos processos em batelada, uma estratégia utilizada pode ser a do aumento de produção pela introdução de mais reatores em paralelo (*numbering-up*), mantendo dessa forma as características iniciais do processo. A redução do tamanho da planta com conseqüente aumento da produção é conhecida como intensificação do processo (Figura 2).



**Figura 2.** Aumento de escala.

É importante ressaltar que a regulação e eficiência de muitos parâmetros, como transferência de calor e massa, é muito melhorada em relação aos processos em batelada. Isso se deve porque a mistura, responsável por descrever como duas fases se unem e se tornam interligadas, é bastante beneficiada pelo tamanho reduzido dos canais tubulares dos reatores contínuos, principalmente devido à elevada relação superfície/volume. Essa melhora nos parâmetros de mistura, também chamada de *micromixing*, permite uma homogeneização mais rápida e eficiente na mistura dos componentes reacionais quando da utilização desses microrreatores.



**Figura 3.** Microrreatores X Reatores de batelada.

Reatores de batelada e contínuos exibem diferentes mecanismos de mistura, em que reatores tubulares têm inerentemente tempos de difusão muito menores e alcançam a mistura de forma muito mais rápida do que em batelada, o que em combinação com a cinética de reação determinará se as condições de fluxo são benéficas. As reações nas quais os fenômenos de mistura de reagentes não influenciam os processos podem ainda se beneficiar das condições de fluxo contínuo pela utilização de altas temperaturas e pressões para redução do tempo de reação através da exploração de novas janelas de processo.

No que diz respeito a reações exotérmicas, as pequenas dimensões dos reatores tubulares aumentam o desempenho dessas reações não apenas com uma melhor mistura, mas também com uma transferência de calor mais eficiente. Em relação à dependência das reações com a temperatura, ela é tipicamente expressa usando a lei de Arrhenius, derivada da observação de que a taxa de reação aumenta exponencialmente conforme a temperatura absoluta é aumentada. Uma vez que é derivado empiricamente, ele ignora as considerações mecanísticas e leva em consideração apenas a energia de ativação do processo. Em contraste, a teoria do estado de transição fornece a equação de Eyring, que analisa uma transformação de etapa única e é útil na determinação de parâmetros de ativação, como  $\Delta G^\ddagger$ ,  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$ . Embora essas equações descrevam dois fenômenos fundamentalmente diferentes, ambas ilustram uma relação direta entre a temperatura absoluta e a constante de velocidade da reação (k). Portanto, o aquecimento pode acelerar reações que são proibitivamente lentas à temperatura ambiente.<sup>11</sup>

Além das vantagens de processo citadas até o momento, a melhora da segurança operacional também pode ser citada principalmente no que diz respeito ao manuseio de quantidades reduzidas de produtos químicos perigosos e seu monitoramento em tempo real, levando à rápida identificação de problemas e à criação de protocolos de desligamento seguro automatizado. Além disso, o uso de purificação em linha e técnicas de análise podem ser implementados, gerando assim uma sequência de reação mais simplificada e enriquecida com informações.<sup>2,7,13-15</sup> As características mencionadas em conjunto com os conceitos que regem a “quarta revolução industrial” ou “Indústria 4.0”, caracterizada por sistemas ciberfísicos e de comunicação direta máquina a máquina através da Internet das Coisas, podem mudar o paradigma da síntese de IFAs dramaticamente. Já é consenso que uma ação fundamental a ser tomada é a adoção de novos padrões para “Dispositivos Industriais Inteligentes”, a fim de garantir que os dispositivos e sistemas sejam projetados para se comunicarem entre si.

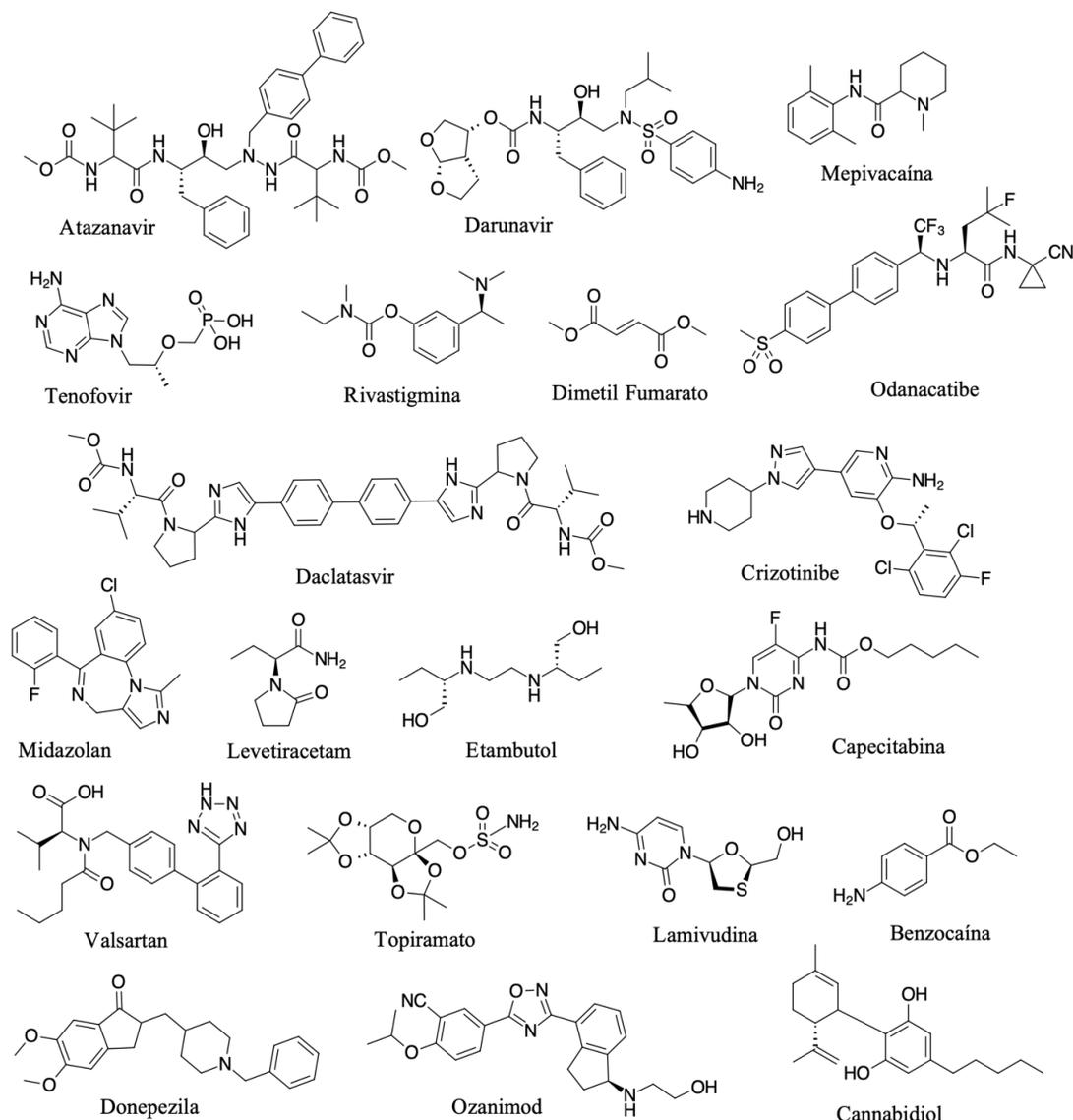
Na academia, uma iniciativa liderada pelo Prof. Frank Gupton na Universidade da Virgínia, em colaboração com a Fundação Bill e Melinda Gates, chamada Medicamentos para todos, busca maneiras mais baratas e eficientes de fabricar medicamentos, particularmente aqueles necessários para tratar o HIV e a AIDS em países em desenvolvimento. A ideia principal por trás de sua estratégia era começar com materiais de partida que tivessem preços de *commodities*, a fim de torná-la viável para economias em desenvolvimento. No entanto, essas estratégias não foram totalmente aplicadas na indústria.<sup>16</sup> Outra iniciativa financiada pela Agência de Projetos de Pesquisa Avançada de Defesa (DARPA) e pesquisadores do MIT construiu um pequeno dispositivo transportável adequado para a síntese em pequena

escala (2.000 doses/dia) de determinados IFAs<sup>17</sup>, como Benadryl, Lidocaína, Valium e Prozac. Usando um aparelho de fluxo contínuo do tamanho de um refrigerador [1,0 m (largura) x 0,7 m (comprimento) x 1,8 m (altura), ~100 kg], eles são capazes de síntese complexa em várias etapas, purificações múltiplas em linha, processamento pós-síntese e manuseio, cristalização, monitoramento de processo em tempo real e, por fim, formulação de medicamentos de alta pureza.

Apesar das iniciativas, ainda serão necessários esforços conjuntos da academia e da indústria de maneira a tornar esta tecnologia amplamente utilizada no desenvolvimento de processos. Este desafio existe principalmente para as empresas baseadas na Europa e América do Norte, pois elas possuem ampla capacidade instalada para processos em batelada. Como tal, de uma perspectiva financeira, a força motriz é usar melhor a infraestrutura existente, em vez de investir em novas tecnologias. Em países menos desenvolvidos, por exemplo, há muito poucos fabricantes de produtos químicos e, como tal, muito pouca infraestrutura existente. Consequentemente, se as empresas estiverem interessadas em estabelecer capacidade produtiva, elas têm a liberdade de revisar qual tecnologia (batelada ou fluxo) é melhor do ponto de vista de custo e desempenho. Mas, no final das contas, a questão é sempre a mesma: podemos fazer isso com um preço competitivo em relação ao mercado asiático? Para superar esses desafios, os países em desenvolvimento precisam ser inteligentes na escolha de candidatos a medicamentos para protocolo de fluxo contínuo com foco em medicamentos de pequeno volume e alto valor. Genéricos, além do enorme mercado que chegou a \$ 30 bilhões de dólares no Brasil em 2017 por exemplo, são em geral de alto volume e baixo preço, onde o retorno do investimento em fluxo contínuo pode não parecer atrativo em um primeiro momento, mas, no entanto, pode agregar bastante valor do ponto de vista da cadeia de abastecimento, a fim de garantir o acesso aos medicamentos.

Outra questão importante, que deve ser abordada, é o fato de que, na maioria dessas economias em desenvolvimento, a indústria de química fina, que sustenta as empresas de manufatura, é sub-desenvolvida e, em alguns casos, escassa. A falta de apoio das indústrias de química fina nacionais torna as empresas de manufatura nesses países perigosamente vinculadas, e às vezes dependentes, ao mercado de intermediários da Ásia/Europa. A dependência aqui citada tem um efeito incrível no preço final de fabricação, mas também na escolha da rota sintética. Dessa forma, a escolha do candidato a medicamento para fabricação contínua nas economias em desenvolvimento é crítica e deve ser baseada em diferentes aspectos: moléculas/mercados de alto valor; volume de medicamento necessário para atender o mercado; moléculas onde o *know-how* sintético ainda não foi estabelecido internamente; disponibilidade de intermediários/materiais de partida; número de etapas traduzidas para fabricação contínua; possibilidade de verticalização da síntese; benefícios obtidos em relação ao processo em batelada; instalações multipropósito.

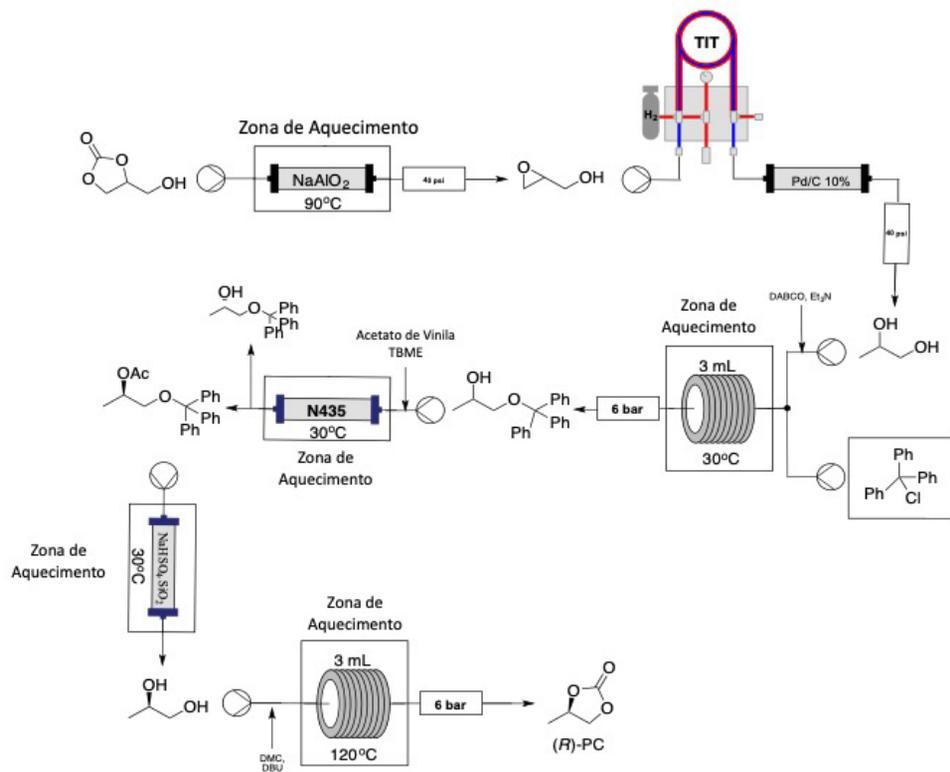
Seguindo essa tendência nosso grupo trouxe o primeiro equipamento de síntese em fluxo para o Brasil no ano de 2010 e a partir dessa data dedicou-se, principalmente, ao desenvolvimento de processos para a síntese de IFAs de relevância para o sistema único de saúde (SUS), tais como atazanavir,<sup>18,19,21</sup> darunavir,<sup>20,21</sup> odanacatibe,<sup>22</sup> tenofovir,<sup>23</sup> crizotinibe,<sup>24</sup> daclatasvir,<sup>25</sup> valsartan,<sup>26</sup> mepivacaína,<sup>27</sup> capecitabina,<sup>28</sup> dimetil fumarato,<sup>29</sup> cannabidiol,<sup>30</sup> benzocaína,<sup>31</sup> levetiracetam,<sup>32</sup> etambutol,<sup>32</sup> rivastigmina, topiramato, lamivudina, donepezila e ozanimod (Figura 4).<sup>33</sup>



**Figura 4.** IFAs sintetizados no Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica nos últimos anos.

## DESENVOLVIMENTO DE IFAs EM TERRA BRASILIIS

O primeiro exemplo apresentado aqui refere-se à síntese do (R)-carbonato de propenila ((R)-PC), intermediário-chave na síntese do tenofovir (Esquema 1). A estratégia pensada por nós partiu da ideia de utilizarmos materiais de partida baratos para síntese de moléculas de alto valor agregado. Assim, vislumbramos que o arcabouço de três carbonos presente na molécula de glicerol, poderia ser um material de partida interessante para a síntese desse importante intermediário. Nesse sentido, utilizamos uma metodologia desenvolvida para o beneficiamento de glicerol através da síntese de carbonato de glicerila, como uma oportunidade para a produção de glicidol, material de partida comumente encontrado nas rotas de síntese para o tenofovir. A partir do glicidol, uma reação de hidrogenólise mediada por Pd/C 10% através de um reator *tube-in-tube*, permitiu obtermos 1,2-propanodiol em ótimos rendimentos e tempos de reação bastante reduzidos. No entanto, o produto obtido é racêmico e a quiralidade é fundamental para o intermediário utilizado na síntese do tenofovir. Dessa maneira, utilizamos nossa experiência no desenvolvimento de processos biocatalíticos para realizar uma resolução cinética e assim, obtermos o enantiômero necessário do 1,2-propanodiol para síntese do (R)-PC.<sup>23</sup>

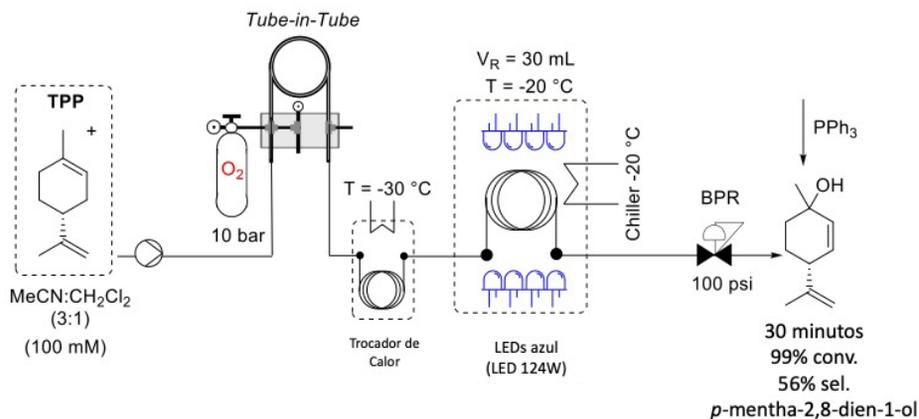


**Esquema 1.** Processo contínuo para síntese do (R)-carbonato de propenila, intermediário-chave na síntese do Tenofovir.

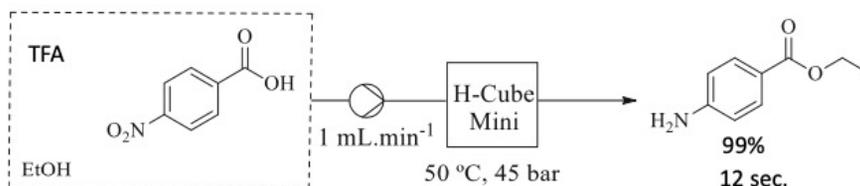
Ainda no intuito de utilizar materiais de partida de baixo custo para o desenvolvimento de processos contínuos, exploramos a oportunidade de trabalhar com o limoneno para síntese de moléculas de alto valor agregado. Nossa abordagem, que contou com a colaboração do Prof. Kleber T. de Oliveira e do Prof. Timothy Brockson, ambos da Universidade Federal de São Carlos, vislumbrou a utilização dos benefícios que podem ser obtidos pela utilização de fotocatalise em sistemas contínuos para transformamos em uma única etapa o limoneno no intermediário *p*-mentha-2,8-dien-1-ol, molécula-chave para síntese do cannabidiol (CBD). Estratégias similares, em sistemas de batelada, já haviam sido utilizadas previamente na literatura, porém sem sucesso. Outro detalhe importante é a dificuldade de se escalar esse tipo de metodologia em sistemas de batelada, o que pode ser resolvido pelo sistema contínuo. Vale aqui destacar que o preço de limoneno encontra-se na casa de dezenas de dólares por tonelada, enquanto o *p*-mentha-2,8-dien-1-ol está na casa de milhares de dólares por quilograma, fazendo com que o desenvolvimento dessa tecnologia possa agregar valor ao processo e ao material de partida (Esquema 2).<sup>30</sup>

Os benefícios da utilização desses reatores podem ser obtidos também para reações extremamente simples, como por exemplo a síntese da benzocaina, que compreende uma reação de redução de grupo nitro e uma esterificação de Fisher. Nesse processo, mostramos como a tecnologia de fluxo contínuo pode reduzir drasticamente o tempo de reação através do desenvolvimento de processos em cascata com tempos de residência na casa de segundos, para duas etapas (Esquema 3).<sup>31</sup>

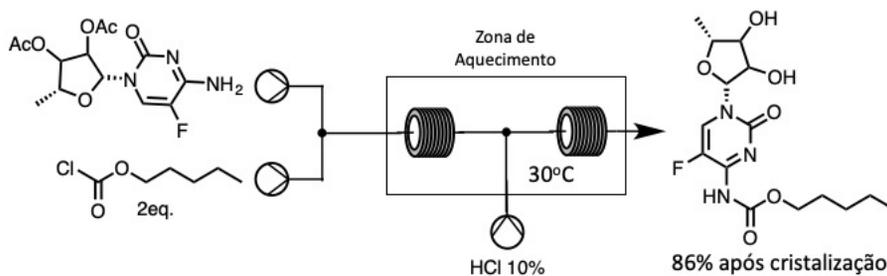
Outro exemplo em que a redução do número de etapas, através do desenvolvimento de processos em cascata contínuos, foi mostrada por nosso grupo em uma colaboração com o grupo Nortec Química onde trabalhamos na síntese da capecitabina. O processo tradicional em batelada envolve duas etapas: formação do carbamato e hidrólise dos acetatos, em que os rendimentos de cada etapa ficam em torno de 70%, sendo o produto final obtido com 62% após a recristalização. Nossa abordagem fez uso da metodologia de Schotten-Baumann para ser capaz de realizar ambos os processos em apenas uma etapa, sendo o grande desafio o estabelecimento do solvente da reação para garantir a eficiência do processo e obter o produto desejado com 92% de conversão e 86% após cristalização (Esquema 4).<sup>28</sup>



**Esquema 2.** Processo contínuo para síntese do Cannabidiol.



**Esquema 3.** Processo contínuo em cascata para síntese da Benzocaína.



**Esquema 4:** Processo contínuo em cascata para síntese da Capecitabina.

## PERSPECTIVAS

A intensificação de processos pela implementação de reatores contínuos é uma realidade e precisa ser abordada pelas indústrias químicas brasileiras para que não fiquemos mais uma vez deficientes de tecnologia para o processamento de matérias-primas. Ainda, em tempos de pandemia, o desenvolvimento de tais processos podem garantir vantagem competitiva e assim diminuir a dependência do sistema farmacêutico/farmoquímico brasileiro da importação de moléculas de alto valor agregado de mercados como Índia e China. Vale lembrar que os reatores contínuos não podem ser utilizados para quaisquer reações e sua adoção deve ser feita sempre em comparação com o processo em batelada, levando sempre em consideração não apenas aspectos técnicos, mas também econômicos.

## AGRADECIMENTOS

O autor agradece o apoio financeiro de CAPES, CNPq, FAPERJ e FINEP.

## REFERÊNCIAS

1. Gutmann, B.; Cantillo, D.; Kappe, C. O.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688.
2. Britton, J.; Raston, C. L.; *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250.
3. Reizman, B. J.; Jensen, K. F.; *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1786.
4. Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2016**, *20*, 2.
5. Kobayashi, S.; *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 425.
6. Cambie, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noel, T.; *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276.
7. Mandity, I. M.; Otvos, S. B.; Fulop, F.; *Chemistryopen* **2015**, *4*, 212.
8. Wiles, C.; Watts, P.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 55.
9. Vaccaro, L.; Lanari, D.; Marrocchi, A.; Strappaveccia, G.; *Green Chem.* **2014**, *16*, 3680.
10. Movsisyan, M.; Delbeke, E. I. P.; Berton, J.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V.; *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892.
11. M. B. Plutschack; B. Pieber; K. Gilmore; Seeberger, P. H.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796.
12. Hessel, V.; Kralisch, D.; Kockmann, N.; Noel, T.; Wang, Q.; *ChemSusChem* **2013**, *6*, 746.
13. Munirathinam, R.; Huskens, J.; Verboom, W.; *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1093.
14. Baxendale, I. R.; *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2013**, *88*, 519.
15. Webb, D.; Jamison, T. F.; *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675.
16. A. R. Longstreet; S. M. Opalka; B. S. Campbell; B. F. Gupton; McQuade, D. T.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2570.
17. Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J. C.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P.; *Science* **2016**, *352*, 61.
18. Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1555.
19. Dalla-Vechia, L.; Reichart, B.; Glasnov, T.; Miranda, L. S. M.; Kappe, C. O.; de Souza, R. O. M. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6806.
20. Leão, R. A. C.; Lopes, R. O.; Bezerra, M. A. M.; Muniz, M. N.; Casanova, B. B.; Gnoatto, S. C. B.; Gosmann, G.; Kocsis, L.; de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *J. Flow Chem.* **2015**, *5*, 216.
21. de Miranda, A. S.; Simon, R. C.; Grischek, B.; de Paula, G. C.; Horta, B. A. C.; de Miranda, L. S. M.; Kroutil, W.; Kappe, C. O.; de Souza, R. O. M. A.; *ChemCatChem* **2015**, *7*, 984.
22. de Oliveira Lopes, R.; de Miranda, A. S.; Reichart, B.; Glasnov, T.; Kappe, C. O.; Simon, R. C.; Kroutil, W.; Miranda, L. S. M.; Leal, I. C. R.; de Souza, R. O. M. A.; *J. Mol. Catal. B* **2014**, *104*, 101.
23. Suveges, N. S.; de Souza, R. O. M. A.; Gutmann, B.; Kappe, C. O.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *23*, 2931.
24. de França, A. S.; Silva, M. V. M.; Neves, R. V.; de Souza, S. P.; Leão, R. A. C.; Monteiro, C. M.; Rocha, A.; Afonso, C. A. M.; de Souza, R. O. M. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *26*, 1333.
25. Carneiro, P. F.; Gutman, B.; de Souza, R. O. M. A.; Kappe, C. O.; *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 3445.
26. Estrada, G. O. D.; Blanco, A. L. P.; da S, J. F. M.; Alonso, C. G.; Fernandes-Machado, N. R. C.; Cardozo-Filho, L.; de Souza, R. O. M. A.; Miranda, L. S. M.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1089.
27. Suveges, N. S.; de Souza, R. O. M. A.; Gutmann, B.; Kappe, C. O.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *44*, 6511.
28. Carneiro, P. F.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.; Leão, R. A. C.; Pedraza, S. F.; de Carvalho, O. V.; de Souza, S. P.; *Org. Proc. Dev.* **2019**, *23*, 2516.
29. Lima, M. T.; Finelli, F. G.; de Oliveira, A. V. B.; Kartnaller, V.; Cajaiba, J. F.; Leão, R. A. C.; de Souza, R. O. M. A.; *RSC Adv.* **2020**, *10*, 2490.
30. Aguillon, A. R.; Leão, R. A. C.; de Oliveira, K. T.; Brockson, T. J.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A.; *Org. Proc. Dev.* **2020**, *24*, 2017.
31. França, A. S.; Leão, R. A. C.; de Souza, R. O. M. A.; *J. Flow Chem.* **2020**, *10*, 563.
32. Aguiar, R. M.; Mata, A.; Cantillo, D.; Kappe, C. O.; Miranda, L. S. M.; Leão, R. A. C.; de Souza, R. O. M. A.; *Org. Proc. Dev.* **2019**, *17*, 1552.
33. de Souza, R. O. M. A. *Resultados não publicados.*

## UMA JORNADA DE 25 ANOS PELA QUÍMICA ORGÂNICA SINTÉTICA

Ronaldo A. Pilli<sup>a</sup> e Marcela Campelo R. Silva<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** síntese de produtos naturais; alcaloides; policetídeos

*Não importa o que eu fizer, a minha maior contribuição à Ciência será através de meus ex-alunos (parafra-seando Eric Lander, Broad Institute, EUA)*

### INTRODUÇÃO

A década de 1985-1994 marcou o início de minhas atividades de pesquisa no Instituto de Química da UNICAMP, depois de meu retorno de um estágio de pós-doutorado transformador no grupo do professor Clayton H. Heathcock, na Universidade da Califórnia, em Berkeley. O trabalho desenvolvido visando a síntese da aglicona do antibiótico eritromicina A havia me ensinado muito mais do que metodologias, estratégias e gerenciamento de projetos. A preocupação em descortinar novos horizontes, apontar os desafios e incentivar os alunos a superá-los foram ensinamentos valiosos que trouxe quando de meu regresso à Campinas.

Naqueles anos, iniciei a implantação de um grupo de pesquisa que tinha como objetivos: 1) atrair jovens talentos para a área de Síntese Orgânica; 2) instruí-los sobre o estado da arte da Síntese Orgânica; 3) motivá-los a buscar o desenvolvimento de metodologias sintéticas e aplicações à síntese de produtos naturais; e 4) fazê-los acreditar que, no futuro, poderiam suplantam todo o ensinamento recebido. Sou imensamente grato aos primeiros integrantes do grupo que se juntaram a mim naquele ano de 1985, Maria Marcia Murta, Dennis Russowsky e Maria Alice Böckelmann, por terem acreditado em um sonho e abraçado o desafio quando as condições de trabalho estavam longe das ideais.

Demos início a nossa jornada, elegendo a síntese de feromônios, de alcaloides pirrolizidínicos, quinolizidínicos e indolizidínicos, bem como a síntese estereosseletiva de macrolídeos, interesse herdado de minha experiência de pós-doutorado. Uma síntese dos resultados alcançados nesse primeiro decênio de atividades de pesquisa pode ser encontrada no livro *Organic Synthesis in Brazil: an Overview*, editado por J. V. Comasseto e J. Tércio B. Ferreira.<sup>1</sup>

Foram fundamentais para o sucesso da empreitada: 1) uma atuação motivadora nas disciplinas básicas de Química Orgânica na graduação; 2) a reestruturação da disciplina de Sínteses Orgânicas para a pós-graduação, que passou a tratar do estado da arte da metodologia sintética e suas aplicações à síntese de produtos naturais; e 3) a implantação de um programa regular de reuniões de grupo, mantido até hoje, nas quais discutimos, de forma conjunta, os resultados de pesquisa, encontramos soluções para a maioria dos problemas e vislumbramos novos horizontes para nossos projetos.

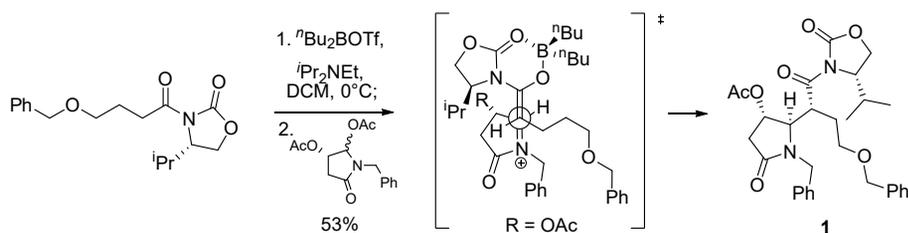
Lembro-me com grande satisfação de experiências vividas dentro do laboratório, em um momento em que eu ainda desenvolvia atividades experimentais, como quando conseguíamos reunir todos os dados necessários para a submissão de uma publicação, ou quando pessoalmente finalizei a purificação de um alcaloide e registrei o espectro de RMN para a conclusão de uma tese de Doutorado, ou ainda, quando concluímos a síntese da ( $\pm$ )-serricornina, feromônio sexual de *L. serricorne* e, antes mesmo que tivéssemos a análise de RMN do produto obtido, recebemos a visita de vários indivíduos da espécie *L. serricorne* atraídos pelo produto sintetizado. Foi um sábado inesquecível!

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

A partir dessa primeira década, o trabalho foi se consolidando, atraindo um número maior de estudantes, ao mesmo tempo que a vida ia oferecendo seus ensinamentos que foram sendo absorvidos e utilizados também para o direcionamento de novos projetos de pesquisa. Dessa forma, este capítulo abordará os trabalhos publicados no período de 1995-2020 que envolvem estudos metodológicos com íons *N*-acilimínios e a síntese de produtos naturais, particularmente aqueles que podem ser encontrados em espécies endêmicas ou exóticas existentes em nosso território (ver capítulo, “Sínteses de produtos naturais de ocorrência no Brasil realizadas por grupos brasileiros”, por Marcela Campelo R. Silva, Roberto G. S. Berlinck e Ronaldo A. Pilli) visando não somente o estabelecimento de uma rota sintética viável para fins de confirmação estrutural inequívoca, mas também apoiar estudos de atividade biológica.

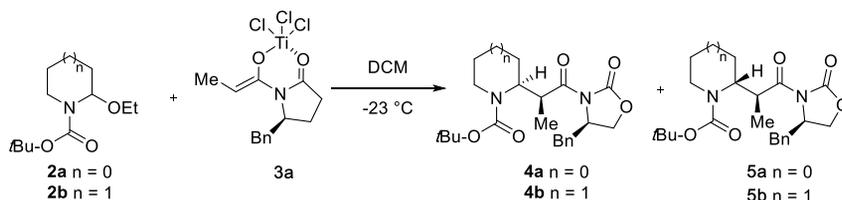
## ASPECTOS ESTEREOQUÍMICOS DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE NUCLEÓFILOS A ÍONS *N*-ACILIMÍNIO E OXOCARBÊNIO CÍCLICO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

Em 1996, descrevemos o primeiro exemplo de adição diastereosseletiva de enolatos de boro quirais, preparados a partir de derivados *N*-acilados de oxazolidin-2-onas, a íon *N*-acilimínio quiral derivado do ácido (*R*)-málico. Uma aproximação antiperiplanar do enolato de boro ao íon *N*-acilimínio gerado *in situ* foi proposta para explicar a formação preferencial do intermediário sintético **1** que foi convertido a (+)-hastanecina (Quadro 1), uma base necínica encontrada em vários alcaloides pirrolizidínicos de ocorrência em *ca.* de 5% das Angiospermas (Esquema 1).<sup>2</sup>



**Esquema 1.** Adição de enolato de boro de oxazolidinona quiral a íon *N*-acilimínio cíclico quiral.

A discriminação facial em reações de enolatos de titânio (IV) derivados acilados de *N*-acil oxazolidin-2-onas quirais com íons *N*-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros foi também investigada observando-se bons rendimentos e diastereosseletividades faciais para as reações dos íons com anéis de 5 membros em que o nitrogênio encontrava-se protegido pelo grupo *tert*-butoxicarbonila enquanto baixas seletividades foram encontradas para os grupos de proteção benziloxycarbonila ou carbometoxila. A preferência facial observada foi explicada através de uma topologia *lk* envolvendo as faces *Re* do enolato e do íon *N*-acilimínio favorecendo a formação de **4a** e **4b** (Esquema 2).<sup>3,4</sup>

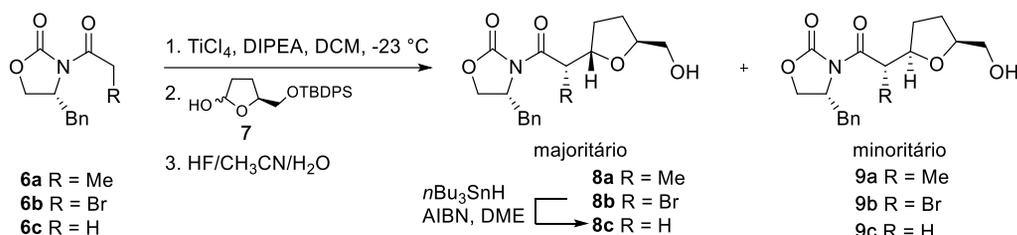


**Esquema 2.** Adição de enolato de titânio de oxazolidinona quiral a íon *N*-acilimínio cíclico aquiral.

A aplicação dessa metodologia para a síntese do fragmento amino indolizidínico presente nas esteletamidas, isoladas de esponjas do gênero *Stelletta*, foi descrita empregando-se os enolatos de titânio(IV) de oxazolidin-2-onas quirais<sup>5</sup> enquanto para a síntese do (+)-isoretronecanol, base necínica encontrada na natureza na forma de seus ésteres, e da (+)-5-*epi*-tashiromina empregou-se o enolato de titânio de uma 1,3-tiazolidin-2-tiona quiral uma vez que a remoção do auxiliar quiral, após a etapa de

adição do enolato ao íon *N*-acilimínio cíclico de 5 membros, só foi possível realizar de forma eficiente quando se empregou este último auxiliar quiral (Quadro 1).<sup>6</sup>

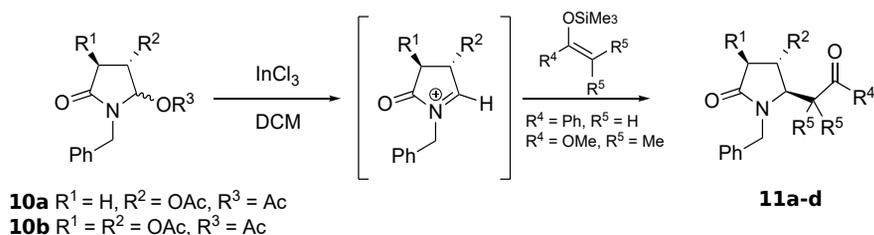
A estratégia de dupla estereodiferenciação na reação entre enolatos de titânio(IV) derivados de oxazolidin-2-onas quirais e um íon oxocarbênio quiral, gerado a partir do ácido (*S*)-glutâmico, permitiu a obtenção de tetraidrofuranos *trans*-2,5-dissubstituídos derivados dos intermediários **8a-c** (Esquema 3).<sup>7,8</sup>



**Esquema 3.** Adição de enolato de titânio de oxazolidinona quiral a íon oxocarbênio cíclico quiral.

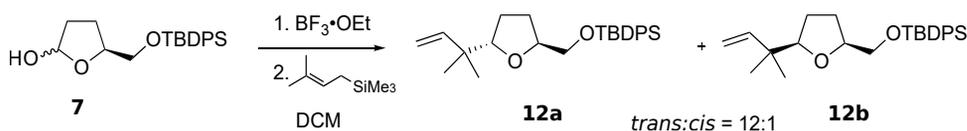
Em colaboração com meu ex-aluno Dennis Russowsky, agora docente no Instituto de Química, UFRGS, exploramos a reação de nucleófilos de silício, promovida por tricloreto de índio, com precursores de íons *N*-acilimínios derivados dos ácidos (*S*)-málico e (*S,S*)-tartárico observando-se bons rendimentos e excelentes diastereosseletividades em favor da adição *trans* nos casos de adição do éter enólico de silício da acetofenona e do sililceteno acetal derivado do isobutirato de metila ao íon *N*-acilimínio derivado do ácido málico (boa diastereosseletividade foi também observada na adição do sililceteno acetal do isobutirato de metila ao íon *N*-acilimínio derivado do ácido tartárico, Esquema 4).<sup>9</sup>

A alilação de íons *N*-acilimínios derivados dos ácidos (*S*)-málico e (*R,R*)-tartárico também foi descrita como uma rota eficiente de síntese de pirrolizidinas mono e di-hidroxiladas como a (-)-lentiginosina (Quadro 1).<sup>10</sup>



**Esquema 4.** Adição de nucleófilos de silício a íons *N*-acilimínios derivados dos ácidos (*S*)-málico e (*S,S*)-tartárico.

A adição intermolecular de organossilanos nucleofílicos a íons oxocarbênios quirais derivados do ácido (*S*)-glutâmico, bem como a de reagentes organolítio, permitiu a obtenção de 2,5-*trans*-tetraidrofuranos em bons rendimentos e diastereosseletividades enquanto a estereoquímica 2,5-*cis* foi favorecida quando a transferência do grupo alila ocorreu de forma intramolecular (Esquema 5).<sup>11</sup>



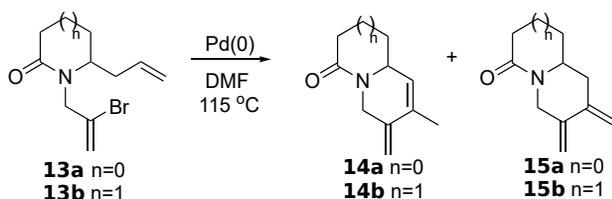
**Esquema 5.** Adição de alilssilano a íon oxocarbênio cíclico quiral.

Nosso interesse no potencial sintético desses intermediários eletrofílicos nos levou a explorar diferentes condições reacionais visando evitar o uso de solvente,<sup>12</sup> empregar solventes não convencionais recicláveis,<sup>13</sup> ou mesmo meio aquoso, além de diferentes nucleófilos e espécies ácidas para gerar as espécies eletrofílicas.<sup>14,15</sup>

O potencial de uso de lactamas de 5 e 6 membros como precursoras de íons *N*-acilimínios foi investigado no âmbito da reação de alquilação no C- $\alpha$  ao nitrogênio de enolatos derivados de *N*-Boc

$\gamma$ -butirolactamas e *N*-Boc- $\delta$ -valerolactamas, obtendo-se rendimentos moderados e excelentes diastereosseletividades *trans* na alquilação de ambas com iodeto de metila e brometos de alila e benzila.<sup>16</sup> A *N*-Boc-2-piperidinona 3,6-*trans* dissustituída contendo um grupo alila na posição 3 foi empregada como precursora do íon *N*-acilimínio correspondente em reação de alilação com aliltrimetilsilano que ocorreu com excelente diastereosseletividade 2,3-*trans*. O produto alilado nas posições 2 e 3 do anel piperidínico foi empregado para preparar a *trans*-2-metil deca-hidroquinolina através da reação de fechamento de anel por metátese de olefinas (Quadro 1).<sup>17</sup>

Em 2002, demonstramos que *N*-[(2'-bromoalil)]-5-alilpirrolidinonas e as correspondentes piperidinonas, como **13a** e **13b**, preparadas via adição de aliltrimetilsilano aos íons *N*-acilimínios derivados das lactamas correspondentes, funcionavam como precursoras das indolizidinonas e quinolizidinonas (**14a,b** e **15a,b**) através de uma reação de Heck intramolecular (Esquema 6).<sup>18</sup>

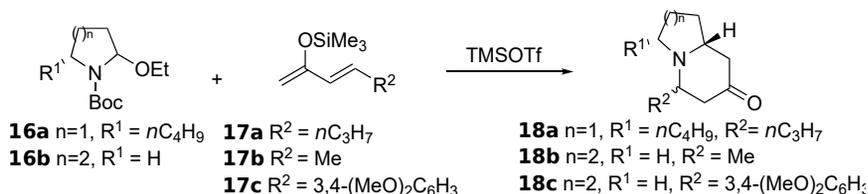


**Esquema 6.** Síntese de indolizidinonas e quinolizidinonas através de reação de Heck intramolecular.

A criação de centros estereogênicos quaternários a partir da reação de íons *N*-acilimínios derivados de *N*-alil e *N*-benzil imidas preparadas a partir do ácido tartárico, também foi alcançada com diastereosseletividades moderadas a excelentes, através da adição de aliltributilestanho às hidroxilactamas obtidas por adição de organometálico às imidas, na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .<sup>19</sup> Estudo análogo foi realizado para a reação de íons *N*-acilimínios derivados do ácido (*S*)-málico.<sup>20</sup>

Nosso interesse na síntese de alcaloides nos levou a explorar a adição de nucleófilos sililados a íons *N*-acilimínios cíclicos contendo carbamatos quirais derivados do (1*R*,2*S*)-*trans*-2-fenilciclohexanol e (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenilmentol. Nesses estudos, os precursores dos íons *N*-acilimínios foram gerados por processo eletroquímico (oxidação anódica) a partir dos carbamatos cíclicos correspondentes. Bons rendimentos e diastereosseletividade moderada ( $rd = 6:1$ ) foram observados no caso do íon *N*-acilimínio de 5 membros derivado do (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenilmentol enquanto baixa diastereosseletividade ( $rd = 3:1$ ) foi obtida para o íon *N*-acilimínio de 6 membros com o mesmo auxiliar quiral. A mistura de diastereoisômeros obtida nesse último caso foi convertida em uma mistura escalêmica do alcaloide (*S*)-coniina (Quadro 1).<sup>21</sup>

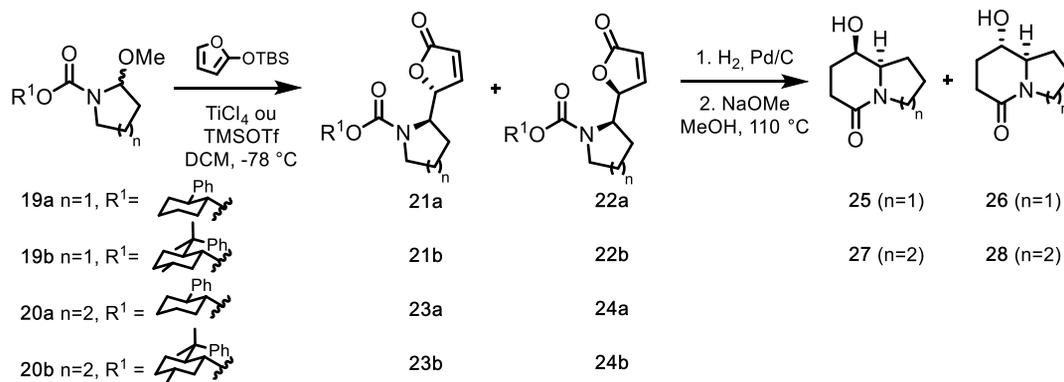
O emprego de um processo *one-pot*, em que a adição de sililoxídios a íons *N*-acilimínios cíclicos era seguida de desproteção do nitrogênio e reação de Michael intramolecular, forneceu de forma eficiente a indolizidinona **18a** e as quinolizidinonas **18b,c** que foram, posteriormente, transformadas nos alcaloides (-)-indolizidina 223AB, ( $\pm$ )-mirtina e ( $\pm$ )-lasubina II (Quadro 1).<sup>22</sup>



**Esquema 7.** Síntese *one-pot* de indolizidinona e quinolizidinonas via adição de sililoxídios a íons *N*-acilimínios cíclicos.

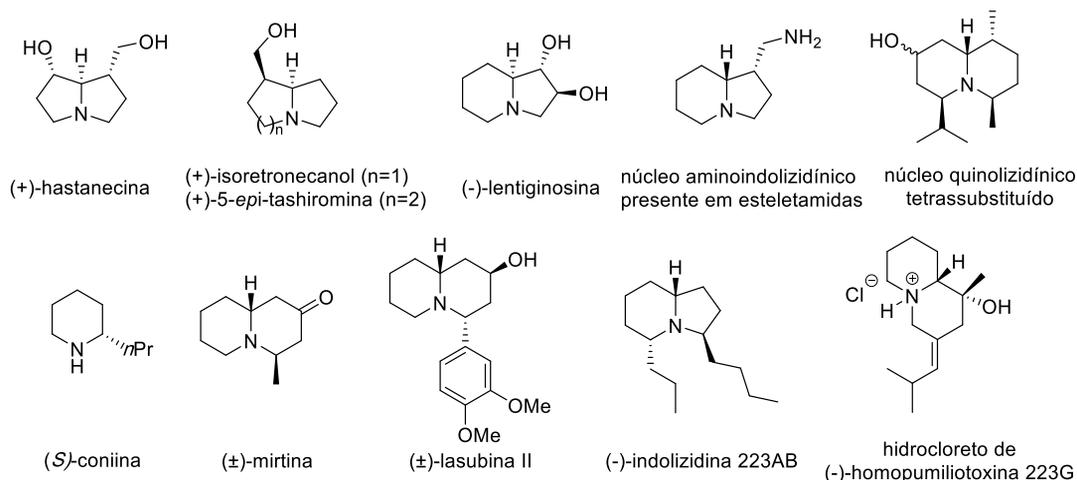
A adição de Mannich viniloga de 2-*tert*-butildimetilsililóxi furano a íons *N*-acilimínios cíclicos de 5, 6 e 7 membros, promovida por quantidades catalíticas de trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (TMSOTf), mostrou que a diastereosseletividade em favor do isômero *threo* (**21a,b** e **23a,b**) era dependente da natureza do carbamato empregado. Os melhores resultados foram obtidos para os carbamatos de *tert*-butoxicarbonila, quando comparados aos de metoxila e benziloxicarbonila.<sup>23</sup> Esses estudos ampararam nossa proposta de síntese do alcaloide quinolizidínico (+)-homopumiliotoxina 223

G (Quadro 1) para a qual investigamos a adição do 2-*tert*-butildimetilsililóxi furano a íons *N*-acilimínios cíclicos de 5 e 6 membros contendo um carbamato derivado do (1*R*,2*S*)-*trans*-2-fenilciclohexanol e também do (1*R*,2*S*,5*R*)-8-fenilmentol.<sup>24</sup> A adição exclusiva à face *Si* dos íons *N*-acilimínios ocorreu em bom rendimento e com diastereosseletividade em favor do isômero *threo* que variou de baixa a moderada. Após hidrogenação e remoção do auxiliar quiral, as indolizidinonas **25** e **26** e as quinolizidinonas **27** e **28** foram obtidas em excelente rendimento (Esquema 8).<sup>25</sup>



**Esquema 8.** Adição de Mannich viníloga de sililoxifurano a íons *N*-acilimínios quirais.

**Quadro 1.** Alcaloides ou intermediários sintéticos preparados no período 1995-2020 empregando-se íons *N*-acilimínios em etapas-chave



## A SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS RELACIONADOS À VIA DOS POLICETÍDEOS

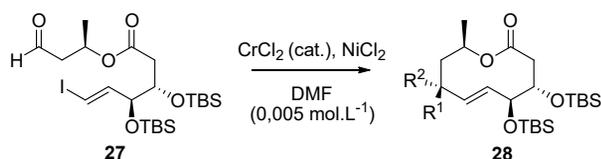
A via dos policetídeos é responsável pela existência na Natureza de um vasto conjunto de produtos naturais de estrutura diversificada e, em geral, altamente oxigenados. Essa rota biossintética envolve um conjunto de enzimas conhecidas como policetídeo sintases (PKS, em língua inglesa) que utilizam condensações de Claisen de malonil coenzima A ou tioésteres relacionados para produzir  $\beta$ -cetoésteres e, para tal, contam com três domínios catalíticos indispensáveis para seu funcionamento: cetosintase, acil transferase e a proteína carreadora de grupos acilas. Exemplos de produtos naturais dessa família incluem os antibióticos macrolídicos, como as eritromicinas, e também os da família das tetraciclinas, éteres policíclicos tóxicos, como as ciguatoxinas, e agentes citotóxicos, como o discodermolídeo.

Nosso envolvimento com a família dos policetídeos decorreu do trabalho desenvolvido durante o estágio de pós-doutorado, no qual ferramentas de controle estereoquímico, particularmente as

reações aldólicas estereosseletivas, foram empregadas para controle do arranjo tridimensional do se-coácido precursor da eritromicina A. Para dar o impulso inicial aos trabalhos independentes nessa área, voltamos nossa atenção, a partir de 1985, para a síntese de alguns feromônios de insetos que foram inicialmente preparados em suas formas racêmicas, sendo que para alguns, posteriormente, desenvolvemos versões enantiosseletivas.<sup>26-30</sup>

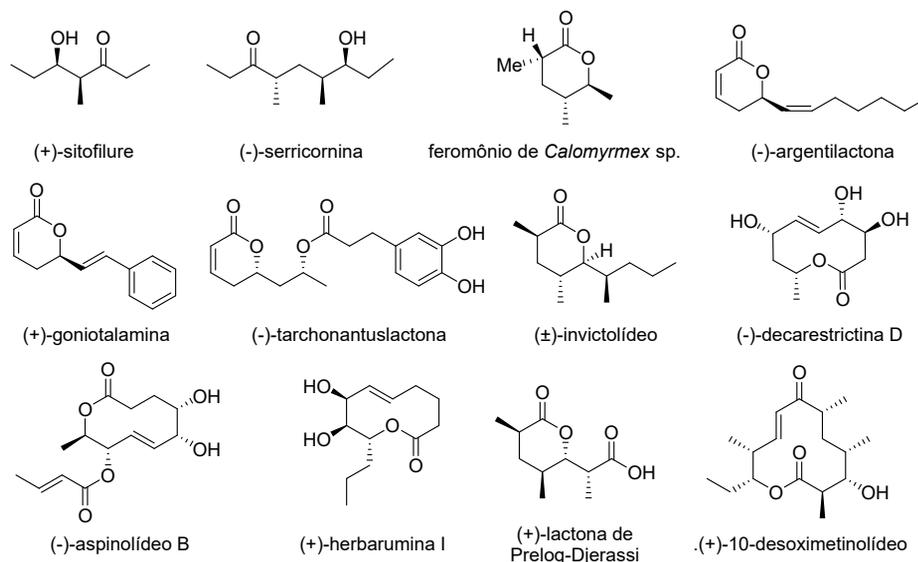
Para amparar estudos de estruturas x atividade citotóxica, desenvolvemos a síntese assimétrica das  $\delta$ -lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (+)-goniotalamina, (-)-argentilactona, (-)-tarchonantuslactona (Quadro 2) e também da piplartina, imida isolada de espécies do gênero *Piper*.<sup>31-33</sup>

A partir da experiência acumulada na síntese de feromônios de insetos, voltamos nossa atenção para a síntese de lactonas naturais de 10 membros e, para tal, o uso da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi entre um aldeído e um iodeto vinílico mediada por Cr(II) foi investigada em sua versão intramolecular (Esquema 9), e permitiu alcançar a síntese da (-)-decarestrictina D, lactona isolada de *Penicillium simplicissimum* e *P. corylophilum*, que mostrou capacidade de inibição da biossíntese de colesterol em ensaios *in vivo* com ratos normolipidêmicos (Quadro 2). O (-)-aspinolídeo B, isolado de *Aspergillus ochraceous*, fungo de pós-colheita na lavoura do café, foi outra lactona de 10 membros preparada através de reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular (Quadro 2).<sup>34-38</sup>



**Esquema 9.** Reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intramolecular e a síntese de lactona de 10 membros.

**Quadro 2.** Produtos naturais relacionados à via dos policetídeos sintetizados no período 1995-2020



A síntese da fitotoxina (+)-herbarumina I teve como etapa-chave uma reação de Nozaki-Hiyama-Kishi intermolecular que forneceu majoritariamente o produto Felkin assegurando a estereoquímica *cis* dos álcoois secundários presentes na estrutura do produto natural (Quadro 2).<sup>39</sup>

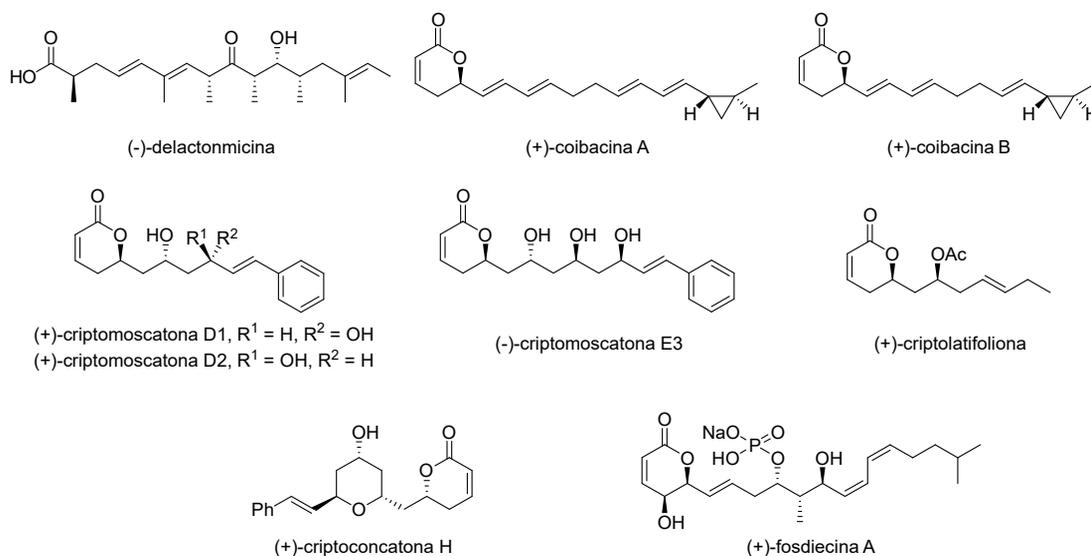
O (+)-10-desoximetinolídeo, aglicona do antibiótico macrolídico 10-desoximetimicina, foi preparado em 11 etapas a partir de um equivalente sintético da lactona de Prelog-Djerassi que, por sua vez, foi sintetizado em 7 etapas a partir do éster de Roche comercial de configuração *S*. A etapa de fechamento da macrolactona de 12 membros envolveu também a versão intramolecular da reação de Nozaki-Hiyama-Kishi (Quadro 2).<sup>40,41</sup>

## A SÍNTESE TOTAL E A CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL DE PRODUTOS NATURAIS

Ao longo das últimas décadas, a elucidação estrutural de produtos naturais tem se baseado extensivamente no arsenal de técnicas oferecidas pela espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear, em alguns casos complementada pelo uso de métodos computacionais. Os progressos alcançados, no entanto, tornaram a comunidade que se dedica à elucidação estrutural de produtos naturais superconfiante no uso dessa técnica, ainda que a possibilidade de erros de interpretação esteja sempre presente. De fato, mesmo com toda a sofisticação disponível, ainda ocorrem casos de erros de atribuição estrutural que variam de sutis (aspectos estereoquímicos) a grosseiros (conectividade).<sup>42</sup>

Nos anos recentes, voltamos nossa atenção para o uso de ferramentas sintéticas para a elucidação ou confirmação estrutural de policetídeos, particularmente aqueles encontrados em espécies brasileiras, sejam elas endêmicas ou exóticas, resgatando o papel histórico desempenhado pela Síntese Orgânica (Quadro 3). A nossa primeira incursão nessa arena envolveu a elucidação estrutural da delactonmicina, um policetídeo produzido pela cepa de *Streptomyces* A92-308902 e que apresentou potente ação inibitória da translocação núcleo-citoplasma da proteína regulatória Rev do vírus HIV (Quadro 3).<sup>43</sup>

**Quadro 3.** Produtos naturais sintetizados no período 1995-2020 para fins de elucidação ou confirmação estrutural



Nosso interesse intensificou-se quando um conjunto de produtos naturais, a maioria portando um anel  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado e isolados da biodiversidade brasileira, teve suas estruturas determinadas ou confirmadas por síntese total. Dessa forma, as sínteses das (+)-coibacinas A e B, policetídeos isolados da cianobactéria *Oscillatoria* sp. encontrada no litoral pernambucano, foram alcançadas em nosso laboratório,<sup>44</sup> assim como as das criptomoscatonas D1, D2 e E3, isoladas de *Cryptocarya mandioccanna* por A. J. Cavalheiro e M. Yoshida (Quadro 3).<sup>45</sup> A síntese dessa última envolveu a utilização de ferramentas computacionais, em colaboração com A. M. Sarotti, da Universidade Nacional de Rosário, na Argentina, para prever a estereoquímica mais provável do produto natural com base em probabilidades combinadas para os dados de <sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-RMN calculadas pelo método GIAO,<sup>46</sup> abordagem também empregada para amparar as elucidações estruturais da (+)-criptolatifoliona<sup>47</sup> e (+)-criptoconcatona H (Quadro 3).<sup>48,49</sup>

A mais recente incursão de nosso laboratório na determinação estrutural por via sintética refere-se à confirmação da estereoquímica da (+)-fosdiecina A (Quadro 3), policetídeo fosforilado descrito por Thomasi *et al.* da cepa de *Streptomyces* SS99BA-2, coletada no litoral de São Paulo, pertencente à família da fostriecina, também isolada da biodiversidade brasileira (*S. pulveraceus*). A síntese lançou mão de cálculos DP4+ que validaram a configuração relativa proposta pelos autores de seu isolamento e que foi eleita como a configuração de escolha para os trabalhos sintéticos. A síntese empregou a metodologia desenvolvida por M. J. Krische *et al.* de acoplamento reductivo e enantiosseletivo entre

álcoois e acetatos alílicos catalisado por espécies quirais de Ir(I)<sup>50</sup> que permitiu confirmar, sem ambiguidade, a estereoquímica da (+)-fosdiecina A através da síntese mais eficiente, até então, para um representante dessa família de inibidores de fosfatases (18 etapas totais e 13 etapas para a sequência linear mais longa).<sup>51</sup>

## INCURSÕES PELA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE PRODUTOS NATURAIS E NÃO NATURAIS

O fascínio pela Síntese Orgânica decorre de suas múltiplas conexões com a inquietação do ser humano no que se refere ao entendimento dos fenômenos naturais. Tendo se originado como uma ponte entre o mundo inanimado e o mundo biológico, ela se tornou uma das abordagens para confirmação estrutural, para entender e interferir em processos biológicos, produzir em maior escala produtos naturais relevantes cujo acesso a partir de fontes naturais é limitado e criar objetos estranhos à Natureza, mas que apresentam vantagens para a sobrevivência humana, permitindo assim que os mistérios ainda preservados pelo mundo natural sejam desvendados.

A complexidade estrutural geralmente associada ao universo dos metabólitos secundários não é, necessariamente, condição *sine qua non* para sua utilização como agentes quimioterápicos e, frequentemente, as estruturas encontradas na Natureza não apresentam o melhor perfil farmacológico para sua utilização como ingredientes farmacêuticos ativos, necessitando de modificações estruturais.

Desde 2003, iniciamos um programa voltado para preparar em escala de laboratório alguns produtos naturais, encontrados em nossa biodiversidade, bem como derivados passíveis de escalonamento para amparar programas de avaliação *in vitro* e *in vivo* de suas atividades farmacológicas. O primeiro desses produtos naturais foi a (*R*)-goniotalamina, isolada de várias espécies de *Cryptocarya* dentre elas a *C. mandioccanna*, que foi sintetizada em 2003 em três etapas, empregando-se a reação de alilação catalítica e assimétrica de Maruoka, seguida de acilação e de reação de metátese de olefinas para construção do anel lactônico.<sup>31,52</sup> Esse processo amparou o desenvolvimento de vários estudos em colaboração sobre a atividade citotóxica *in vitro* contra diversas linhagens de células tumorais,<sup>53-57</sup> bem como vários estudos *in vivo*.<sup>58-65</sup>

A metodologia foi também estendida para a preparação de análogos da (*R*)-goniotalamina para fins de estudos de estrutura x atividade citotóxica<sup>33,66-70</sup> e, recentemente, um processo envolvendo reações em fluxo contínuo foi descrito para a preparação da forma racêmica da goniotalamina.<sup>52</sup> Outras atividades farmacológicas dessa família e de compostos relacionados também foram investigadas.<sup>71-75</sup>

Em colaboração com ex-membros de nosso grupo, a reação de Biginelli foi empregada na síntese do agente citotóxico monastrol, de híbridos e de análogos para avaliação de suas atividades antiproliferativas diante das várias linhagens de células tumorais.<sup>76-78</sup>

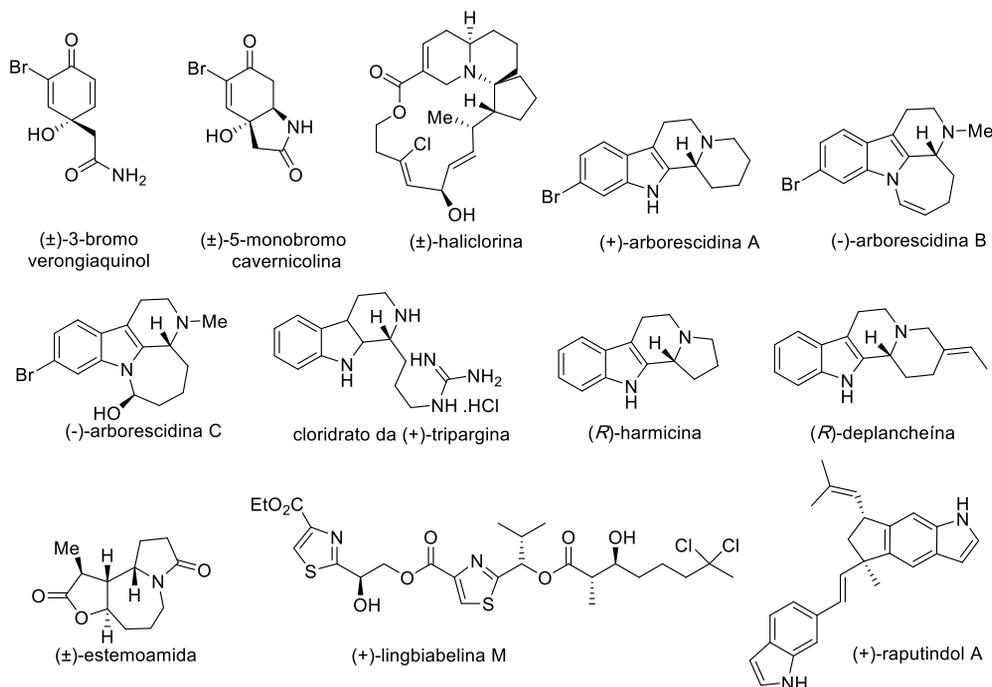
As proteínas da família das fosfatases compreendem um grupo diverso de enzimas com importante papel no microambiente tumoral, interferindo em processos como tumorigênese, angiogênese, supressão imunológica e resistência a quimioterápicos. A atividade antitumoral observada nos estudos acima nos levou a estudar a ação de compostos naturais e sintéticos sobre a atividade de algumas fosfatases como a proteína tirosina-fosfatase de baixo peso molecular (LMW-PTP), que está envolvida na agressividade da leucemia mieloide crônica.<sup>79,80</sup> Vários produtos naturais da família das fostriecinas são inibidores seletivos das serina/treonina fosfatases PP1 e PP2A que estão envolvidas na diferenciação celular, apoptose, entre outros, e apresentam em sua estrutura um anel  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado que atua como um aceptor de Michael para resíduos de cisteína e serina, além de grupos fosfatos que são transferidos para resíduos de aminoácidos nucleofílicos. Esse conjunto de características estruturais nos levou a buscar métodos de fosforilação de álcoois<sup>81</sup> visando ao seu emprego na síntese de compostos que pudessem atuar como inibidores de fosfatases.<sup>51,82</sup>

De forma complementar, recentemente demos início a estudos em colaboração com o Centro de Química Medicinal (CQMed, UNICAMP) para desenvolver sondas químicas visando estudar a função biológica de algumas quinases, uma família de enzimas com papel importante na proliferação, crescimento e diferenciação, além de apoptose e migração celulares. Ainda que mais estudadas que as fosfatases e contando com inibidores em uso na terapia do câncer, como o imatinibe (Gleevec®), as quinases são numerosas e, a maioria delas, ainda não foi objeto de estudo mais amplo. Para tal, desenvolvemos



presente no produto natural foi preparada empregando-se um processo sequencial (*one-pot*) envolvendo uma adição Michael/alquilação do enolato intermediário, seguida de ciclização de Dieckmann e rearranjo de Beckmann (Quadro 5).<sup>95</sup>

**Quadro 5.** Produtos naturais diversos sintetizados no período 1995-2020



Em 2004, em uma colaboração com Viresh Rawal, da Universidade de Chicago, nos Estados Unidos, desenvolvemos as sínteses dos alcaloides  $\beta$ -carbolínicos (+)-arborescidina A e (-)-arborescidina B e C empregando a metodologia de Noyori (complexo de Ru(II)-TsDPEN quiral) na etapa de transferência assimétrica de hidrogênio<sup>96</sup> que também foi empregada na síntese da (+)-tripargina e de seu enantiômero.<sup>97</sup> Posteriormente, em colaboração com os ex-alunos C. K. Z. de Andrade e L. S. Santos, descrevemos as sínteses dos alcaloides (+)-harmicina e da (+)-deplancheína empregando um método supramolecular para a redução assimétrica de iminas que utiliza PdCl<sub>2</sub>,  $\beta$ -ciclodextrina e Et<sub>3</sub>SiH (Quadro 5).<sup>98</sup>

O interesse nos alcaloides da família Estemona levou-nos à síntese formal da (±)-estemoamida (Quadro 5) através de uma reação em cascata sob condições de hidrogenação de uma  $\gamma$ -butirolactama *trans*-4,5-dissubstituída, que foi eficientemente preparada através de uma reação de Mukaiyama-Michael organocatalisada do 2-trimetilsililoxi furano à acroleína, seguida de uma reação de Michael de um nitroéster.<sup>99,100</sup>

A primeira síntese da (+)-lingbiabelina M, metabólito de origem marinha isolado da cianobactéria *M. bouillonii*, confirmou a estrutura inicialmente proposta por analogia a outros metabólitos relacionados e empregou o acoplamento entre dois fragmentos tiazólicos, um deles preparado a partir da (*S*)-cisteína e o outro a partir da (*S*)-valina, e um ácido *anti*- $\alpha$ -metil- $\beta$ -hidroxi carboxílico preparado através de reação aldólica empregando-se o auxiliar de Masamune (Quadro 5).<sup>101</sup>

Recentemente, concluímos a síntese total do alcaloide bis-indólico (+)-raputindol A, isolado de *Raputia simullans kalunki* coletada na Amazônia peruana. Esse projeto, iniciado pelo saudoso Luiz Fernando Silva Jr. no IQ-USP, teve sua conclusão alcançada no IQ-Unicamp empregando-se, como etapa-chave, uma reação de ciclização do derivado *N*-tosilado do ácido 5-formil-6-indolil borônico com isopreno, catalisada por Ir(I), para formar o triciclo linear característico dessa família de alcaloides (Quadro 5).<sup>102</sup>

## CODA

Desejo aqui expressar minha gratidão a todos que se juntaram a mim nesta jornada. Aprendi um pouco com cada um de vocês e espero que também tenham levado lições para suas vidas desse convívio. Agradeço, em especial, a todos os colaboradores externos ao nosso laboratório que se interessaram em compartilhar seus conhecimentos, a fim de que pudéssemos entender melhor o mecanismo das reações estudadas, o papel biológico de compostos sintetizados e agregar conhecimentos sobre metodologias catalíticas e assimétricas. Ainda que, por razões de espaço, não tenha sido possível incluir neste capítulo citação a todos, a contribuição de cada um foi fundamental para a formação dos estudantes e pós-doutores, bem como para o redirecionamento de algumas de nossas linhas de pesquisa.

Foram anos de muito envolvimento, dedicação, realizações e amadurecimento profissional. A Química permite que vejamos a vida sob a perspectiva científica e nos impulsiona a buscar conhecimentos além de suas fronteiras (se é que elas existem). Afinal, é esse o sentido de nossa jornada...

Quero deixar um agradecimento muito especial à Paula, minha esposa e companheira de quase 50 anos. Sem o seu apoio e compreensão, nada disso teria sido possível!

## REFERÊNCIAS

- Organic Synthesis in Brazil: an overview <https://online.pubhtml5.com/kvfs/wwdz/>. Acessada em fevereiro 2021.
- Pilli, R. A.; Russowsky, D.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.
- Pilli, R. A.; Alves, C. de F.; Böckelmann, M. A.; Mascarenhas, Y. P.; Nery, J. G.; Vencato, I.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2891.
- Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Alves, C. D. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634.
- Pilli, R. A.; Zanotto, P. R.; Böckelmann, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003.
- Pereira, E.; De Fátima Alves, C.; Böckelmann, M. A.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2691.
- Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; Vencato, I.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 53.
- Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 583.
- Russowsky, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.
- Klitzke, C. F.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605.
- Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3675.
- de Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853.
- Pilli, R. A.; Robello, L. G.; Camilo, N. S.; Dupont, J.; Moreira Lapis, A. A.; da Silveira Neto, B. A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1669.
- Camilo, N. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821.
- Pilli, R. A.; Robello, L. G.; *Synlett* **2005**, 2297.
- Maldaner, A. O.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13321.
- Maldaner, A. O.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7843.
- Santos, L. S.; Pilli, R. A.; *Synthesis (Stuttg.)* **2002**, *2002*, 87.
- Schuch, C. M.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 753.
- Schuch, C. M.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1973.
- D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Pardini, V. L.; Curi, D.; Comminos, F. C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 507.
- Pilli, R. A.; Dias, L. C.; Maldaner, A. O.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717.
- de Oliveira, M. da C. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6995.
- Santos, L. S.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6999.
- D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709.
- Pilli, R. A.; Murta, M. M.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 338.
- Pilli, R. A.; De Andrade, C. K. Z.; *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 233.
- Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 571.
- Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1999**, *10*, 363.
- Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Del Corso, A.; *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 355.
- De Fátima, Â.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.
- Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Vendramini-Costa, D. B.; Caixeta, V.; Longato, G. B.; Monteiro, P. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2725.

33. de Souza, G.; Novaes, L.; Avila, C.; Nascimento, L.; Velloso, L.; Pilli, R.; *Molecules* **2015**, *20*, 5038.
34. Pilli, R. A.; Victor, M. M.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4421.
35. Pilli, R. A.; Victor, M. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 373.
36. Riatto, V. B.; Pilli, R. A.; Victor, M. M.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2279.
37. Pilli, R. A.; Victor, M. M.; De Meijere, A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5910.
38. Pilli, R. A.; Victor, M. M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2815.
39. Sabino, A. A.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2819.
40. Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z. de; Souto, C. R. O.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 279.
41. Pilli, R. A.; de Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; de Meijere, A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7811.
42. Della-Felice, F.; Pilli, R.; Sarotti, A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 1041.
43. Corrêa, I. R.; Pilli, R. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3017.
44. Carneiro, V. M. T.; Avila, C. M.; Balunas, M. J.; Gerwick, W. H.; Pilli, R. A.; *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 630.
45. Novaes, L. F. T.; Drekenner, R. L.; Avila, C. M.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6467.
46. Novaes, L. F. T.; Sarotti, A. M.; Pilli, R. A.; *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12027.
47. Novaes, L. F. T.; Sarotti, A. M.; Pilli, R. A.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 53471.
48. Della-Felice, F.; Sarotti, A. M.; Pilli, R. A.; *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9191.
49. Della-Felice, F.; de Assis, F.; Sarotti, A.; Pilli, R. A.; *Synthesis* **2019**, 1545.
50. Brito, G. A.; Della-Felice, F.; Luo, G.; Burns, A. S.; Pilli, R. A.; Rychnovsky, S. D.; Krische, M. J.; *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4144.
51. Della-Felice, F.; Sarotti, A. M.; Krische, M. J.; Pilli, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13778.
52. Pastre, J. C.; Murray, P. R. D.; Browne, D. L.; Brancaglioni, G. A.; Galaverna, R. S.; Pilli, R. A.; Ley, S. V.; *ACS Omega* **2020**, *5*, 18472.
53. de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5437.
54. De Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; De Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2927.
55. de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 622.
56. de Fátima, Â.; Zambuzzi, W. F.; Modolo, L. V.; Tarsitano, C. A. B.; Gadelha, F. R.; Hyslop, S.; Carvalho, J. E. de; Salgado, I.; Ferreira, C. V.; Pilli, R. A.; *Chem. Biol. Interact.* **2008**, *176*, 143.
57. Raitz, I.; de Souza Filho, R. Y.; de Andrade, L. P.; Correa, J. R.; Neto, B. A. D.; Pilli, R. A.; *ACS Omega* **2017**, *2*, 3774.
58. Vendramini-Costa, D. B.; Castro, I. B. D. De; Ruiz, A. L. T. G.; Marquissolo, C.; Pilli, R. A.; De Carvalho, J. E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6742.
59. Kido, L. A.; Montico, F.; Vendramini-Costa, D. B.; Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; Cagnon, V. H. A.; *Eur. J. Cancer* **2014**, *50*, S80.
60. Kido, L. A.; Montico, F.; Sauce, R.; Macedo, A. B.; Minatel, E.; Costa, D. B. V.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; Cagnon, V. H. A.; *Endocr. Relat. Cancer* **2016**, *23*, 235.
61. Vendramini-Costa, D. B.; Alcaide, A.; Pelizzaro-Rocha, K. J.; Talero, E.; Ávila-Román, J.; Garcia-Mauriño, S.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E.; Motilva, V.; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2016**, *300*, 1.
62. Vendramini-Costa, D. B.; Francescone, R.; Posocco, D.; Hou, V.; Dmitrieva, O.; Hensley, H.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; Grivennikov, S. I.; *Carcinogenesis* **2017**, *38*, 51.
63. Kido, L. A.; Montico, F.; Vendramini-Costa, D. B.; Pilli, R. A.; Cagnon, V. H. A.; *Prostate* **2017**, *77*, 838.
64. Silva, R. S.; Kido, L. A.; Montico, F.; Vendramini-Costa, D. B.; Pilli, R. A.; Cagnon, V. H. A.; *Cell Biol. Int.* **2018**, *42*, 1006.
65. Braga, C. B.; Kido, L. A.; Lima, E. N.; Lamas, C. A.; Cagnon, V. H. A.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2020**, *6*, 2929.
66. Marquissolo, C.; Fátima, Â. de; Kohn, L. K.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E. de; Pilli, R. A.; *Bioorg. Chem.* **2009**, *37*, 52.
67. Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3635.
68. Bruder, M.; Vendramini-Costa, D. B.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 5107.
69. Novaes, L. F. T.; Martins Avila, C.; Pelizzaro-Rocha, K. J.; Vendramini-Costa, D. B.; Pereira Dias, M.; Barbosa Trivella, D. B.; Ernesto de Carvalho, J.; Ferreira-Halder, C. V.; Pilli, R. A.; *ChemMedChem* **2015**, *10*, 1687.
70. Meirelles, M. A.; Braga, C. B.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; *ChemMedChem* **2019**, *14*, 1403.
71. de Fátima, Â.; Marquissolo, C.; de Albuquerque, S.; Carraro-Abrahão, A. A.; Pilli, R. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, *41*, 1210.
72. Fatima, A.; Martins, C. V.; de Resende, M.; Ferreira Magalhaes, T.; Santiago Lima, B.; Watanabe, G.; Gois Ruiz, A.; de Carvalho, J.; Pilli, R. A.; *Lett. Drug Des. Discov.* **2008**, *5*, 74.

73. Martins, C. V. B.; de Resende, M. A.; da Silva, D. L.; Magalhães, T. F. F.; Modolo, L. V.; Pilli, R. A.; de Fátima, Â.; *J. Appl. Microbiol.* **2009**, *107*, 1279.
74. Vendramini-Costa, D. B.; Monteiro, K. M.; Iwamoto, L. H.; Jorge, M. P.; Tinti, S. V.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E.; *Chem. Biol. Interact.* **2014**, *224*, 206.
75. Vendramini-Costa, D. B.; Spindola, H. M.; de Mello, G. C.; Antunes, E.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E.; *Life Sci.* **2015**, *139*, 83.
76. Russowsky, D.; Canto, R. F. S.; Sanches, S. A. A.; D'Oca, M. G. M.; de Fátima, Â.; Pilli, R. A.; Kohn, L. K.; Antônio, M. A.; de Carvalho, J. E.; *Bioorg. Chem.* **2006**, *34*, 173.
77. Vendrusculo, V.; de Souza, V. P.; M. Fontoura, L. A.; M. D'Oca, M. G.; Banzato, T. P.; Monteiro, P. A.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E.; Russowsky, D.; *Medchemcomm* **2018**, *9*, 1553.
78. de Souza, V. P.; Santos, F. S.; Rodembusch, F. S.; Braga, C. B.; Ornelas, C.; Pilli, R. A.; Russowsky, D.; *New J. Chem.* **2020**, *44*, 12440.
79. Ferreira, P. A.; Ruela-de-Sousa, R. R.; Queiroz, K. C. S.; Souza, A. C. S.; Milani, R.; Pilli, R. A.; Peppenbosch, M. P.; Hertog, J. den; Ferreira, C. V.; *PLoS One* **2012**, *7*, e44312.
80. Fonseca, E. M. B.; Trivella, D. B. B.; Scorsato, V.; Dias, M. P.; Bazzo, N. L.; Mandapati, K. R.; de Oliveira, F. L.; Ferreira-Halder, C. V.; Pilli, R. A.; Miranda, P. C. M. L.; Aparicio, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 4462.
81. Lira, L. M.; Vasilev, D.; Pilli, R. A.; Wessjohann, L. A.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1690.
82. Carneiro, V. M. T.; Trivella, D. B. B.; Scorsato, V.; Beraldo, V. L.; Dias, M. P.; Sobreira, T. J. P.; Aparicio, R.; Pilli, R. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 42.
83. de Toledo, I.; Grigolo, T. A.; Bennett, J. M.; Elkins, J. M.; Pilli, R. A.; *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14187.
84. de Assis, F. F.; Huang, X.; Akiyama, M.; Pilli, R. A.; Meggers, E.; *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10922.
85. Pilli, R. A.; Böckelmann, M. A.; Patentes BR-9900417-A; BR9900417-B1.
86. Lapis, A. A. M.; de Fátima, Â.; Martins, J. E. D.; Costa, V. E. U.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 495.
87. Fátima, Â. de; Lapis, A. A. M.; Pilli, R. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 495.
88. Pilli, R. A.; Lapis, A. A. M.; de Fátima, A.; Patente BR200306243-A.
89. Pilli, R. A.; Lapis, A. A. M.; Costa, V. U.; Patentes BR200306242-A, BR200306242-B1.
90. Shankaraiah, N.; Pilli, R. A.; Santos, L. S.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5098.
91. Pilli, R. A. ; Silva, L. S.; Patentes BR200302250-A; BR200302250-B1.
92. Pilli, R. A.; Robello, L. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 938.
93. Pilli, R. A.; Robello, L. G.; Patentes; BR-200301281-B1; BR200301281-A. .
94. Godoy, L. A. F. de; Pilli, R. A.; *Quim. Nova* **2010**, *33*, 2042.
95. de Sousa, A. L.; Pilli, R. A.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1617.
96. Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H.; *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283.
97. Pilli, R. A.; Rodrigues Jr, M. T.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1434.
98. da Silva, W. A.; Rodrigues, M. T.; Shankaraiah, N.; Ferreira, R. B.; Andrade, C. K. Z.; Pilli, R. A.; Santos, L. S.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238.
99. Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 185.
100. Brito, G. A.; Sarotti, A. M.; Wipf, P.; Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6664.
101. Pirovani, R.; Brito, G.; Barcelos, R.; Pilli, R. A.; *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 3309.
102. Regueira, J. L. L. F.; Silva, L. F.; Pilli, R. A.; *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6262.



## **LABSINTO UFMG-20 ANOS: UMA INCURSÃO NA QUÍMICA DE CARBOIDRATOS, SAIS DE PIRIDÍNIO, FULERENO E HETEROCICLOS. E AFINAL, QUEM É ROSE E QUEM É ROSSI?**

**Rosemeire Brondi Alves<sup>a</sup> e Rossimiriam Pereira de Freitas<sup>a</sup>**

**Palavras-chave:** carboidratos; sais de piridínio; heterociclos

### **INTRODUÇÃO**

No final dos anos 1980, a Professora Alaíde Braga de Oliveira liderava sozinha um importante grupo de pesquisa no setor de Química Orgânica do Departamento de Química da UFMG (DQ-UFMG). Seu grupo contava com muitos professores colaboradores que, juntos, ocupavam alguns laboratórios do conhecido “corredor da orgânica”. O grupo de pesquisa era forte no isolamento e identificação de substâncias naturais, mas várias modificações químicas desses produtos eram realizadas. Alguns professores, membros do grupo, também já faziam incursões no campo da síntese, sob a tutela da Professora Alaíde, sem dúvida uma das pioneiras na área no nosso estado. Naquele ambiente de formação, duas estudantes se cruzaram na monitoria da disciplina de Química Orgânica Experimental: Rosemeire Brondi Alves, fazendo sua graduação em Química (1983-1987), e Rossimiriam Freitas, fazendo o curso de Farmácia (1984-1988). Um fato histórico traumático marcou aqueles anos das duas monitoras: um incêndio sem vítimas, em 1987, destruiu todos os laboratórios de ensino do DQ-UFMG onde trabalhavam, levando as aulas para instalações provisórias que foram mantidas durante muitos anos no Campus Pampulha. Esse período marcou também as duas alunas por uma coisa que viria a acompanhá-las por toda a vida: a paixão pelas reações orgânicas e por moléculas que podem ser construídas.

Durante a pós-graduação no “corredor da orgânica”, Rosemeire fez mestrado na área de produtos naturais, mas seguiu, sob indicação da Professora Alaíde, para a França, para seu doutoramento pleno (1991-1995) em síntese orgânica no grupo do Dr. Simeon Arseniyadis, no renomado Instituto de Química de Substâncias Naturais, na pequena Gif-sur-Yvette, a 40 km de Paris, dirigido então pelo reputado Dr. Pierre Potier. Rossimiriam, tendo começado o mestrado com a Professora Alaíde trabalhando com a modificação química da lincomicina, passou direto para o doutorado, seguindo para um estágio sanduíche (1992-1993) no mesmo laboratório do Dr. Arseniyadis. Era a corrida de ouro para a síntese total do taxol e o grupo do Dr. Arseniyadis estava no circuito, recebendo estudantes de várias partes do mundo. Além de acesso à mais rica infraestrutura que já tinham conhecido, frequentavam os grandes nomes da época, em Gif-sur-Yvette. Nos seminários semanais encontravam com Sir Derek Barton, Barry Sharpless, Samuel Danishefsky, Robert Holton, Amos Smith III, K. C. Nicolau entre tantos e tantos outros que as marcaram profundamente. Em um ambiente multicultural e frenético com a ciência contemporânea, as duas estudantes da UFMG trabalharam juntas na síntese de subunidades importantes dos taxoides, o que resultou em diversas publicações de impacto. Esse período, riquíssimo em aquisições científicas e culturais, culminou com grandes resultados para ambas. Em 1996, Rosemeire tornou-se professora adjunta na Universidade Federal de Minas Gerais e, em 1997, após um ano de pós-doutoramento com o Professor André Charette, na Universidade de Montreal, foi a vez de Rossimiriam tornar-se professora adjunta na mesma Universidade. Rosemeire e Rossimiriam receberam então a sala 242 do Departamento de Química da UFMG, que dividem até hoje, quase 25 anos depois.

Nos últimos 20 anos, o Laboratório de Síntese Orgânica (LABSINTO), coordenado pelas duas professoras Rose/Rossi (um desafio de identificação para muitos), formou 22 doutores e 14 mestres em química orgânica, além de ter contribuído, na forma de coorientações, com a formação de mais 5

<sup>a</sup> Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais

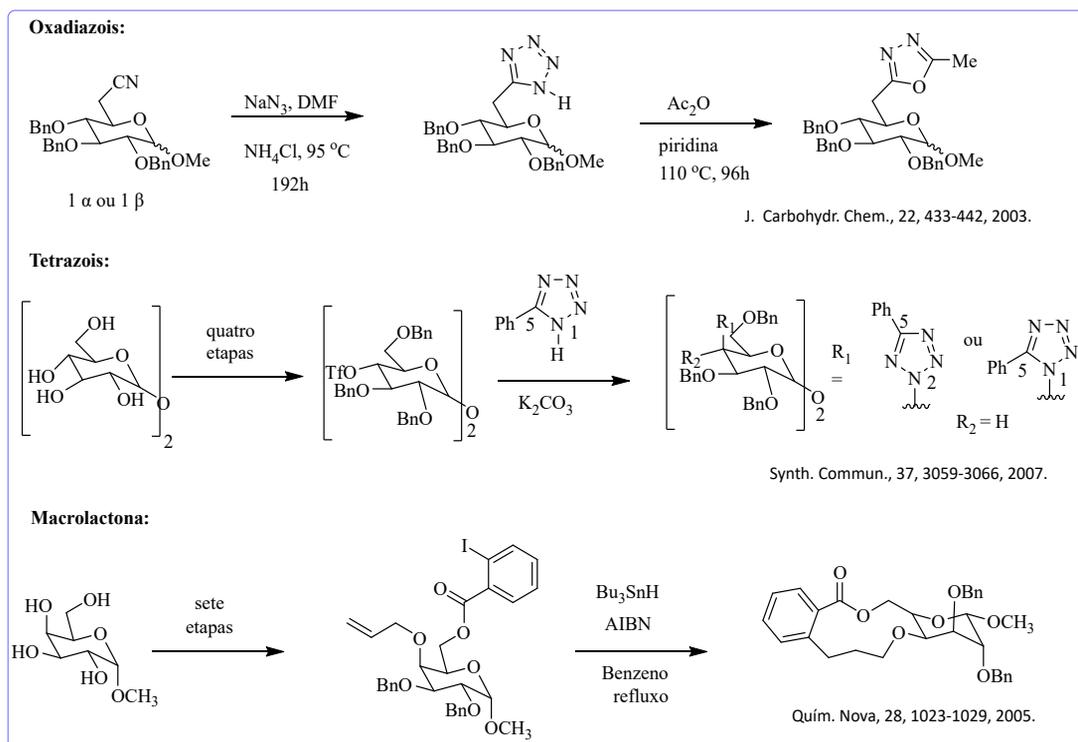
doutores e 4 mestres. Alguns dos pontos da química desenvolvida ao longo desses anos serão revisados neste capítulo.

## O INÍCIO: CARBOIDRATOS E SAIS DE PIRIDÍNIO

O financiamento para pesquisa no final dos anos 1990 e início dos anos 2000 conheceu uma fase extremamente difícil no país. A agência de fomento local (FAPEMIG) não era atuante e os órgãos nacionais não tinham nenhuma política de apoio a jovens pesquisadores. Os primeiros anos foram difíceis e as duas, então jovens pesquisadoras, foram apoiadas pelos professores colaboradores do grupo da Professora Alaíde, que havia nessa época se transferido para a Faculdade de Farmácia. Délio Soares Raslan, Maria Amélia Diamantino Boaventura e José Dias de Souza Filho foram grandes suportes no início das carreiras das duas. Além do suporte financeiro, foram apoiadas por esses professores politicamente para terem seus próprios laboratórios. Com o início das orientações e aprovações dos primeiros projetos, por volta do ano 2000, começaram os primeiros trabalhos de síntese como pesquisadoras independentes.

A escolha das linhas de pesquisa é feita, geralmente, não pelo que se sonha no início da carreira, mas muito mais pelos recursos que são disponíveis e, com o passar do tempo, elas vão sendo moldadas. Dessa forma, o caminho natural para a construção de uma carreira são as colaborações que são feitas durante todo o trajeto. Em 2000, juntamente com os professores Maria Auxiliadora Fontes Prado, Ricardo José Alves e José Dias de Souza Filho, que classicamente trabalhavam em química de carboidratos, a Professora Rosemeire envereda para a obtenção de derivados tetrazólicos e oxadiazólicos da D-glicose, trabalho desenvolvido por Maria Teresa Capanema Pedrosa, primeira aluna de doutorado. Esse trabalho marca também o início das primeiras colaborações visando à aplicação das novas moléculas sintetizadas em química medicinal: foram realizados testes biológicos contra o bacilo da tuberculose, com a Professora Ana Olívia de Souza da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Além desse teste, os compostos obtidos foram também avaliados quanto à atividade sobre células tumorais no Instituto Nacional da Saúde – Instituto Nacional do Câncer – Estados Unidos. Isso foi importante, pois alguns compostos apresentaram atividade citotóxica,<sup>1</sup> o que impulsionou a continuidade dos trabalhos com essa classe de compostos, o que fica claro pelos trabalhos publicados naquele período. Assim, tetrazóis e oxadiazóis regioisoméricos formados a partir da  $\alpha,\alpha$ -trealose foram também sintetizados por Leandro José dos Santos em seu mestrado.<sup>2</sup> Paralelamente a esses trabalhos, ainda com os colaboradores supracitados, foram investigadas também reações de macrociclições visando à obtenção de macrolactonas e o estudo da carbociclicização radicalar promovida por hidreto de tributilestano, com o doutorando Ildefonso Binatti. Na Figura 1 estão representadas de forma simplificada as rotas para a obtenção desses compostos. No caso das carbociclições, elas se mostraram complicadas e conduziram à lactona final com baixo rendimento (10%), além de produtos de hidrogenólise e de derivados de estanho.<sup>3</sup>

Enquanto a Professora Rosemeire inicia suas primeiras orientações na química de carboidratos, a Professora Rossimiriam começa a colaboração com o Dr. Christian Marazano, do ICSN, França, especialista em síntese de alcaloides, a partir de sais de piridínio quirais. Seu primeiro interesse foi o desenvolvimento de uma metodologia para a síntese total e assimétrica da catarantina, subunidade importante dos alcaloides vimblastina e vincristina. Sua primeira orientanda, Daniela Santos, trabalhou na síntese de isoquinuclidinas quirais, usando a reação de Zincke (Figura 2). Essa antiga reação envolve o uso de sais de piridínio altamente eletrofílicos (sais de *N*-2,4-dinitrofenilpiridínio), preparados via  $S_NAr$  a partir da piridina (ou derivados) e 2,4-dicloronitrobenzeno, e de amina primárias. O sal eletrofílico sofre ataque na posição C-2 do núcleo piridínico pela amina primária gerando um novo sal de piridínio, obtido por uma reação de transanelação.<sup>4</sup> Em resumo, o átomo de nitrogênio da amina primária é incorporado ao núcleo piridínico sem quebra da ligação C-N. A reação é particularmente útil para a síntese de sais de piridínio quirais (cuja preparação normalmente envolve risco de racemização em estratégias comuns de alquilação), sais *N*-arilpiridínicos e em casos de síntese de macrociclos bis-piridínicos assimétricos.

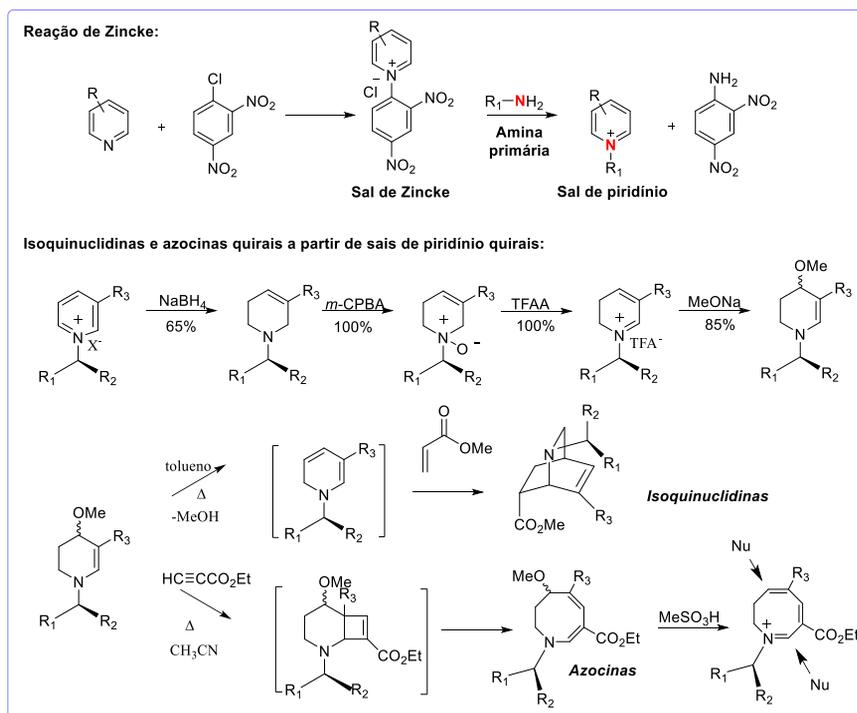


**Figura 1.** Exemplos de obtenção de tetrazóis, oxadiazóis e macrolactona a partir de carboidratos.

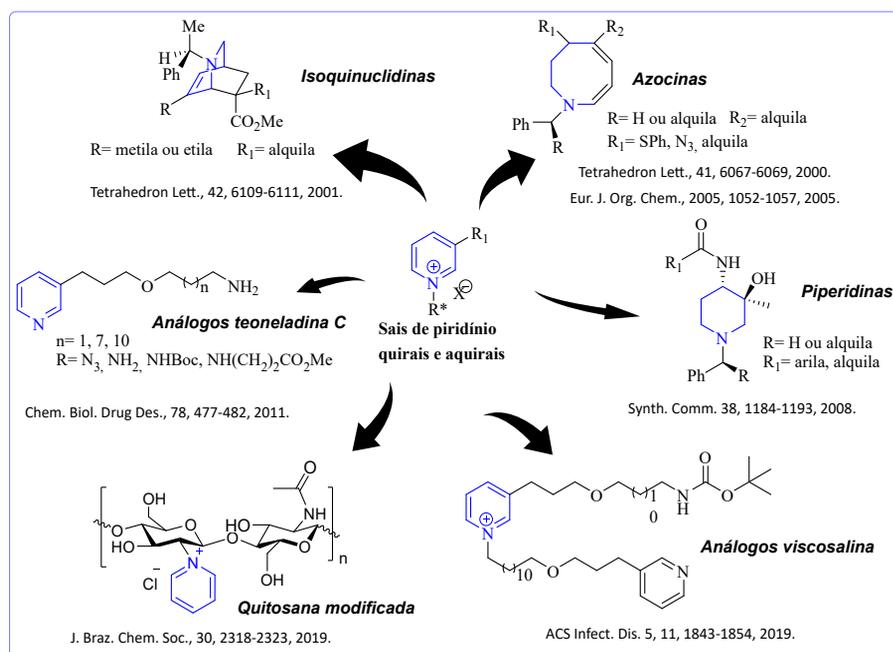
Nas nossas mãos, sais de piridínio quirais foram convertidos em tetra-hidropiridinas metoxiladas em cinco etapas (Figura 2). Redução dos sais de partida com boridreto de sódio levou à formação de tetra-hidropiridinas que, ao serem oxidadas com ácido *meta*-cloroperbenzóico, resultaram nos *N*-óxidos correspondentes. Esses, ao serem tratados com anidrido trifluoroacético, por meio de uma reação de Polonovski-Potier, forneceram sais di-hidropiridínicos que sofreram ataques de íons metóxidos, produzindo as tetra-hidropiridinas metoxiladas.<sup>5</sup> Elas são bastante instáveis e, em função das condições de reação, deram origem a dois tipos de heterociclos: sob aquecimento com tolueno formavam di-hidropiridinas que reagem por cicloadição com acrilatos de alquila, produzindo isoquinuclidinas quirais com bons excessos diastereoisoméricos e excelente seletividade *endo*.<sup>5</sup> As mesmas tetra-hidropiridinas metoxiladas, quando aquecidas em acetonitrila na presença de propionato de etila, davam origem a ciclos nitrogenados de oito membros, as chamadas azocinas.<sup>6</sup> Acredita-se que a formação delas envolve uma cicloadição [2+2] inicial entre a enamina e o propionato, fornecendo um intermediário ciclobuteno que sofre abertura eletrocíclica do anel produzindo o sistema azocínico. Uma extensão da metodologia explorada por nosso grupo envolveu a conversão das azocinas obtidas, nos imínios correspondentes, e reações com diferentes nucleófilos (duros e moles), resultando em adições regioseletivas a esse tipo de sistema (Figura 2).<sup>7</sup>

A formação de isoquinuclidinas e azocinas quirais e aquirais foi explorada nos trabalhos de doutorado de Daniela Santos, Alessandra Maia, Ângela Andrade, e de mestrado de Laureana Fonseca. Além disso, o uso da reação de Zincke na preparação de análogos oxigenados de alcaloides marinhos bis-piridínicos, como a viscosalina e outros alcaloides 3-alkilpiridínicos estruturalmente mais simples, como a teoneladina C,<sup>8</sup> também foi realizado em nossos laboratórios por Flaviane Francisco Hilário e Gustavo Henrique Viana em seus trabalhos de doutorado. De forma geral, todos esses análogos de alcaloides marinhos mostraram-se bastante efetivos em testes para avaliação de atividade biológica citotóxica ou como antimaláricos, por exemplo, no trabalho realizado em parceria com o Professor Fernando Pilla Varotti (UFSJ). Um *overview* dos trabalhos relacionados a essa química e às estruturas de algumas moléculas sintetizadas é apresentado na Figura 3. Importante ressaltar que uma substância enviada há cerca de dez anos para um colaborador na França, Dr. Yung Sing Wong, mostrou-se recentemente um *hit* para a produção de compostos que interferem na virulência da bactéria

patogênica *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>9</sup> Ainda, recentemente a reação de Zincke foi usada no LABSINTO para alterar a estrutura da quitosana, em uma estratégia inédita de modificação desse biopolímero.<sup>10</sup> A modificação de biopolímeros também foi explorada nos nossos laboratórios no doutorado de Bruno Christiano Ferreira.



**Figura 2.** Representação geral da reação de Zincke e obtenção de isoquinuclidinas e azocinas a partir de sais de piridínio quirais.



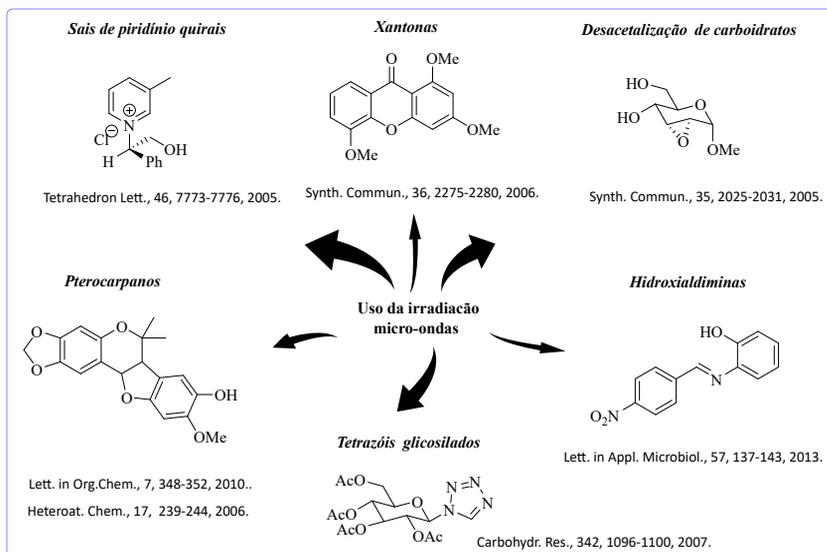
**Figura 3.** Overview dos trabalhos relacionados ao uso de sais de piridínio e da reação de Zincke no LABSINTO nos últimos anos.

## “NAS” MICRO-ONDAS DO CAMINHO

No meio da década de 2000, tanto a Professora Rosemeire quanto a Professora Rossimiriam se voltaram para a busca de novas metodologias de síntese que fossem baratas, rápidas e, de preferência, que não envolvessem purificações trabalhosas e que permitissem obter um número maior de substâncias de forma fácil. Dessa forma, começaram a empregar a irradiação micro-ondas nas reações, iniciando com um forno doméstico adaptado, trazido ao laboratório pelo aluno de pós-graduação Gustavo Henrique Ribeiro Viana (somente mais tarde, em 2009, o laboratório adquiriu seu primeiro reator de micro-ondas). O grande interesse na utilização de irradiação por micro-ondas pode ser explicado pelas suas inúmeras vantagens em relação ao aquecimento convencional, como significativa redução de tempo, simplicidade nos procedimentos experimentais, menores quantidades de resíduos gerados, menor decomposição térmica, reações realizadas na ausência de solventes orgânicos e rendimentos, geralmente, superiores aos dos métodos convencionais. Naquela época, a literatura era inundada de trabalhos de síntese que mostravam as vantagens do uso da técnica para diferentes tipos de reações. A reação de Zincke, por exemplo, não havia sido conduzida sob efeito de irradiação micro-ondas e as vantagens da técnica sobre essa transformação resultou em uma contribuição importante para a área, sendo o estudo também realizado usando água como solvente.<sup>11</sup>

Um outro trabalho envolvendo essa técnica nasceu de uma colaboração com o Professor Délio Soares Raslan, em um projeto intitulado “Síntese de pterocarpanos e xantonas”, o qual foi realizado pela doutoranda Erúzia Aparecida Evangelista. A escolha dessas classes se deveu às inúmeras atividades biológicas relatadas na literatura para elas, como antitumoral, ação contra veneno de cobra, antibiótica, antiúlcera, entre outras. Uma vez obtidos alguns derivados de pterocarpanos, foi feito um estudo da *O*-alquilação de um deles utilizando a irradiação micro-ondas como fonte de aquecimento e na ausência de solvente (Figura 4), algo até então inédito na literatura.<sup>12</sup>

A utilização da irradiação micro-ondas foi extremamente útil para muitas reações que fazíamos àquela época em nosso laboratório (e ainda continua sendo empregada como ferramenta nos dias atuais). O trabalho da então doutoranda Mara Rúbia Couri também envolveu a síntese de derivados tetrazólicos de carboidratos usando micro-ondas.<sup>13</sup> Como se pode perceber pelas publicações, exploramos a técnica para várias outras reações em diferentes trabalhos e tivemos êxito na maioria.<sup>14-16</sup> Ainda, utilizando essa técnica foi realizada a síntese de aldiminas e calix[4]aldiminas pelo doutorando Cleiton Moreira da Silva, em colaboração com o Professor Ângelo de Fátima. Os compostos sintetizados foram avaliados em função de suas atividades antifúngica e citotóxica.<sup>17</sup> Na Figura 4 estão representadas as estruturas de algumas substâncias das mais diferentes classes que foram sintetizadas utilizando a irradiação micro-ondas no LABSINTO. Embora isso possa parecer uma ferramenta trivial nos dias de hoje, naquela época as contribuições na área eram muito bem-vindas pelos pares.



**Figura 4.** Exemplos de algumas substâncias sintetizadas no LABSINTO utilizando a irradiação de micro-ondas.

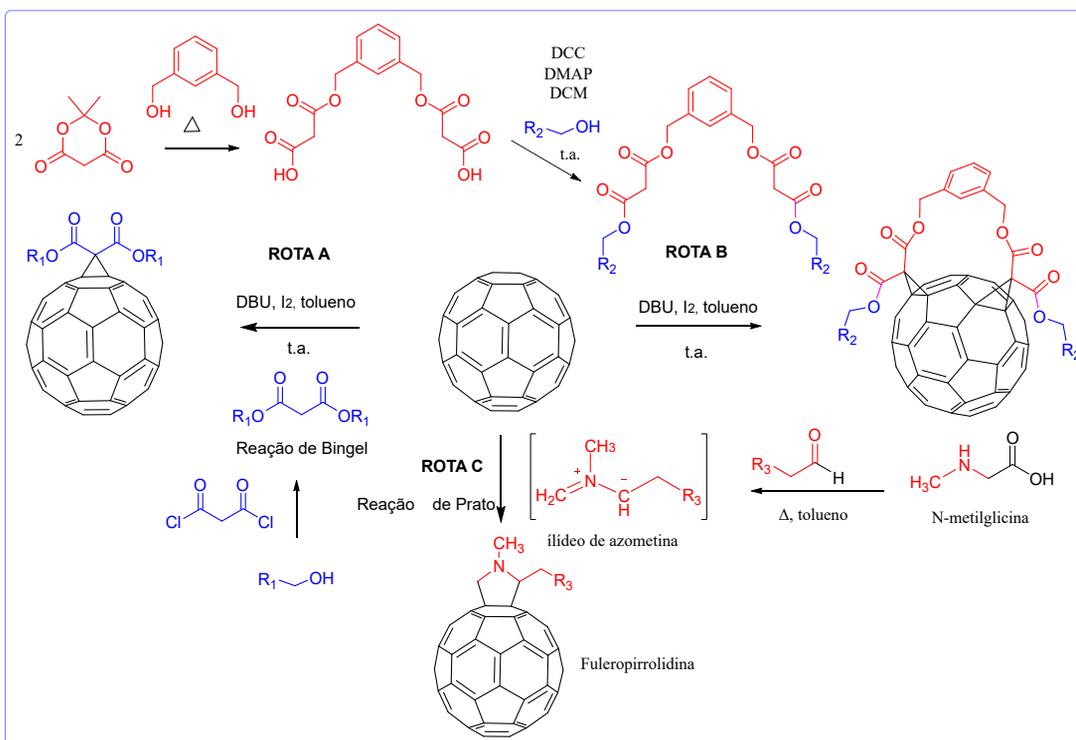
## AS VOLTAS QUE A QUÍMICA DÁ: FULERENO C<sub>60</sub>

A transferência do laboratório da Professora Rossimiriam para o laboratório 232, vizinho ao laboratório da Professora Rosemeire, 238, e a derrubada das paredes que ligavam os dois laboratórios, destruiu a última barreira (física) para a construção do LABSINTO (Laboratório de Síntese Orgânica), que já existia de forma não oficial desde o ano 2000.

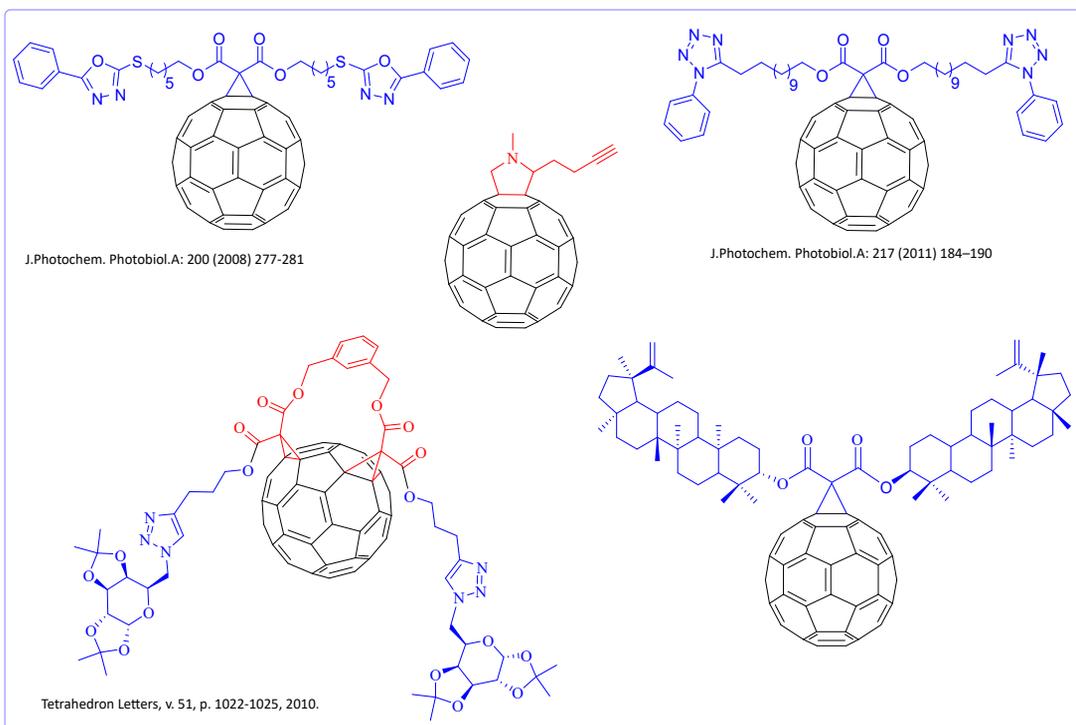
Nessa mesma época, procuradas pelos professores Luís Orlando Ladeira e Maurício Veloso Brant Pinheiro do Departamento de Física da UFMG, as duas amigas foram instigadas a participar de pesquisas envolvendo um dos alótropos de carbono que mais atraía a atenção de físicos e químicos naquela época em diferentes partes do mundo: o fulereno C<sub>60</sub>. O primeiro trabalho na área, em nosso grupo, foi o projeto de doutorado de Leandro José dos Santos intitulado “Síntese de derivados do fulereno C<sub>60</sub>”.

A reatividade da nanoesfera de carbono é surpreendente para um químico orgânico clássico: o C<sub>60</sub> se comporta como uma olefina deficiente de elétrons e reage com diversos nucleófilos. Há várias formas de se ligar covalentemente diferentes grupos e/ou moléculas funcionalizadas na superfície da esfera. Três rotas foram utilizadas no nosso grupo para a funcionalização do fulereno. A primeira delas envolveu uma modificação do método inicialmente desenvolvido por Bingel<sup>18</sup> e consistiu na reação de um malonato adequadamente funcionalizado, na presença de iodo e DBU, para produzir majoritariamente um monoado de fulereno (Figura 5, Rota A). O malonato simétrico pode ser facilmente obtido por reação entre um álcool e o cloreto de malonila, na presença de base. No caso da necessidade de se utilizar malonatos assimétricos, eles podem ser obtidos por abertura do ácido de Meldrum com um álcool, seguido de esterificação do éster-ácido resultante com um segundo tipo de álcool, em condições clássicas. Segundo a rota geral A, em princípio qualquer molécula orgânica que pudesse ser transformada em um malonato poderia ser ligada covalentemente à superfície do C<sub>60</sub>. O rendimento do monoado obtido normalmente oscila entre 20% e 40%, pois o fulereno dispõe de nove duplas igualmente reativas, e portanto é possível a formação de uma mistura regioisomérica de bis, tris e até hexa-adutos. Para evitar essa mistura, a reação de Bingel pode ser feita na sua versão “bis-malonato” (Figura 5, Rota B).<sup>18</sup> Nessa estratégia, uma dupla reação de Bingel é realizada utilizando-se um bis-malonato e um único regioisômero é obtido, em função do espaçador usado na primeira etapa. A vantagem do derivado fullerênico do tipo bis-aduto é que, por ser duplamente funcionalizado, o mesmo é, muitas vezes, mais solúvel e menos reativo que os monoadutos, evitando reações paralelas com o fulereno. A terceira rota usada em nossos laboratórios foi *via* síntese de fuleropirrolidinas (Figura 5, Rota C). As fuleropirrolidinas são o segundo grupo mais importante de derivados fullerênicos encontrados na literatura, após os derivados ciclopropânicos obtidos por reação de Bingel. A metodologia mais comum para sua síntese, conhecida como reação de Prato,<sup>19</sup> envolve a cicloadição [3+2] entre o fulereno (que comporta-se como um dipolarófilo) e um ilídeo de azometina (uma espécie 1,3-dipolar), que podem ser obtidos por vários métodos, incluindo a condensação de  $\alpha$ -aminoácidos com compostos carbonílicos. Os derivados fullerênicos podem ser facilmente caracterizados pelos métodos espectroscópicos usuais: os espectros de ressonância magnética de hidrogênio fornecem todos os sinais correspondentes ao malonato usado como material de partida, exceto os hidrogênios do grupo metilênico ativo, e os espectros de ressonância magnética de carbono 13 apresentam um número de sinais de carbonos característicos do regioisômero obtido, em função da simetria específica da nanoesfera modificada.

Após a realização de um pós-doutorado pela Professora Rossimiriam no grupo de Jean François Nierengarten, na Coordenação do Laboratório de Química, em Toulouse, especialista na química de fulerenos à época (2007), mais três trabalhos de pós-graduação foram orientados nessa área, as teses de Fernando Armini Ruela e Guilherme Pereira e a dissertação de Salomão Rodrigues. A baixa solubilidade dos derivados fullerênicos e a forte capacidade de agregação deles impediam a realização de testes biológicos ou aplicações práticas das dezenas de novos derivados obtidos em nossos laboratórios, mas as metodologias usadas para sintetizá-los bem como estudos fotofísicos para algumas das moléculas foram publicados (Figura 6).<sup>20-22</sup>



**Figura 5.** Estratégias de síntese possíveis para a funcionalização do fulereno C<sub>60</sub>



**Figura 6.** Estruturas químicas de alguns dos novos derivados fullerênicos sintetizados no LABSINTO.

## TRIAZÓIS: QUÍMICA MEDICINAL E AGROQUÍMICA

A modificação química de fulerenos nos apresentou a robustez da reação de cicloadição alcino-cobre catalisada por cobre (CuAAC) para a síntese de triazóis (química *click*). Como já havíamos trabalhado com tetrazóis e oxadiazóis, em meados de 2010 essa nova classe de azóis veio se somar à nossa biblioteca de compostos azólicos e tornou-se o carro-chefe de muitas derivatizações realizadas no LABSINTO. Naturalmente isso ocorreu devido à grande importância dessa classe, que tem sido largamente utilizada por grupos de pesquisa do mundo inteiro há anos, mas também da facilidade de execução da reação em nossas condições. Além disso, a reação é extremamente robusta e isso nos permitia planejar moléculas simples ou mais complexas em poucas etapas e, também, utilizando reagentes baratos. Somado a isso, essa classe de compostos apresentava inúmeras atividades biológicas, um interesse importante do nosso laboratório. Considerando então a versatilidade da reação CuAAC, o então aluno de doutorado Thiago Freitas Borgati inicia um trabalho para a síntese de novos compostos aromáticos triazólicos visando à atividade herbicida. Como o objetivo era a real aplicação das novas substâncias como agroquímicos, foi planejada uma rota curta de síntese que permitisse a obtenção de um grande número de análogos utilizando reagentes mais baratos. As substâncias sintetizadas (Figura 7, a) foram avaliadas quanto à sua atividade fitotóxica<sup>23</sup> pelo grupo do Professor Róbson Ricardo Teixeira da Universidade Federal de Viçosa (UFV). Os resultados nos permitiram depositar uma patente dos compostos obtidos no trabalho, que abriram caminho para vários outros. Em 2014 a doutoranda Luiza Baptista de Oliveira Freitas iniciou um projeto relacionado com a síntese de novos derivados triazólicos da 8-hidroxiquinolina (Figura 7, b), visando avaliar a atividade antiproliferativa deles.<sup>24</sup> A partir desse trabalho firmamos uma colaboração efetiva e profícua para a realização desses testes com os professores Ana Lúcia Ruiz e João Ernesto de Carvalho, da UNICAMP.

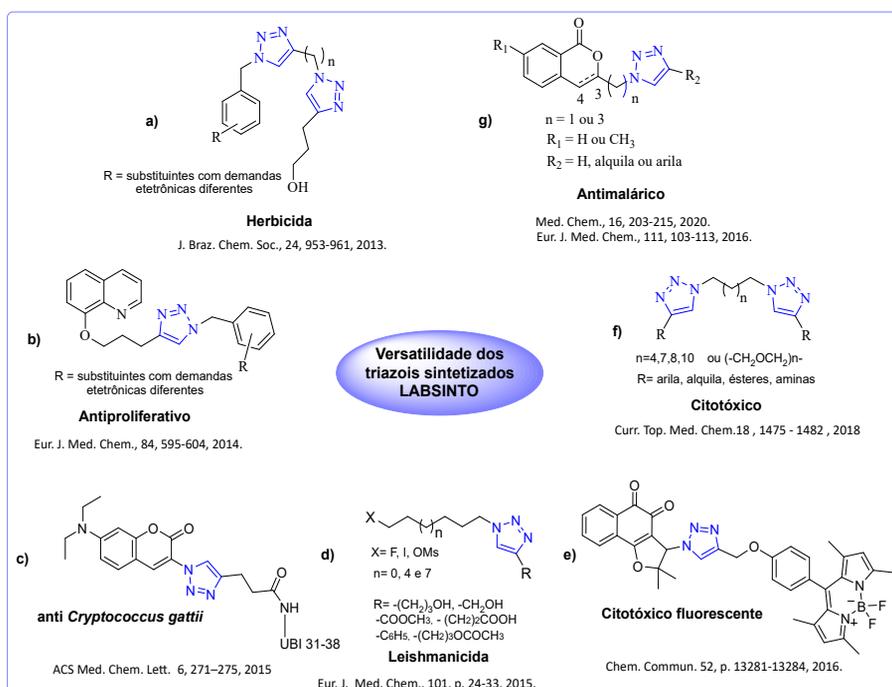
Como já estávamos fortemente envolvidos em química medicinal nessa época, outros trabalhos do LABSINTO consistiram em usar a reação CuAAC em estratégias de hibridação molecular para a obtenção de moléculas bioativas, de bioisosterismo e de produção de moléculas fluorescentes para serem usadas como marcadores celulares. Assim, o núcleo triazólico foi utilizado, por exemplo, para acoplar um peptídeo antimicrobiano (sintetizado em nossos laboratórios) a um fluoróforo cumarínico, resultando em um composto fluorescente com potente atividade contra *Cryptococcus gattii* resistente a fluconazol (Figura 7, c),<sup>25</sup> trabalho de Soraya Maria Zandim Maciel Dias Ferreira com importante colaboração do Professor Daniel de Assis Santos (UFMG), microbiologista responsável pelos testes biológicos. Nesse trabalho o peptídeo escolhido foi o fragmento 31-38 da ubiquitina (UBI), para o qual já havia sido relatada importante atividade contra o *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina. A azido-cumarina utilizada nesse trabalho foi sintetizada usando uma condensação clássica de Knoevenagel. Em outro trabalho, na busca de análogos do agente citotóxico e leishmanicida miltefosina, a então doutoranda Vanessa da Silva Gontijo sintetizou dezenas de alquiltriazóis de cadeias longas, o que resultou em compostos com excelente atividade leishmanicida em modelos animais (Figura 7, d),<sup>26</sup> e nos mostrou o anel triazólico como bioisostero não clássico de grupo fosfonato. Esse trabalho resultou em patentes e encontra-se em fases avançadas de testes *in vivo* com o grupo do Professor Marcos José Marques da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL). Trabalhos das alunas de mestrado Talita Bárbara Gontijo e Fabíola Suelen Santos, realizados em colaboração com o Professor Eufrânio Nunes da Silva Júnior, nos mostraram o alcance da reação CuAAC para a obtenção de moléculas bioativas fluorescentes derivadas de quinonas (Figura 7, e), e que podiam ser usadas como marcadores para a identificação de mecanismos celulares de ação dessas importantes moléculas bioativas.<sup>27</sup> Mais recentemente novos bis-triazóis simétricos (Figura 7, f) foram objeto de estudo do então doutorando Wallace Júnio Reis, o que resultou na obtenção de compostos com potencial aplicação para impedir a multiplicação celular de células tumorais.<sup>28</sup> Derivados triazólicos de isocumarinas e di-hidroisocumarinas também foram objeto de estudo do então doutorando Lucas da Silva Santos. Nesse trabalho fez-se uma abordagem diferente, realizou-se inicialmente uma triagem virtual das possíveis atividades biológicas para os derivados planejados, o que foi feito pelo Professor Júlio César Dias Lopes. Os resultados dessa avaliação preliminar mostraram que os compostos planejados poderiam apresentar atividades antimalárica e antitumoral. A atividade antimalárica já foi confirmada pelos resultados obtidos nos testes biológicos realizados pelo Professor Fernando de Pilla Varotti da Universidade Federal de São João del-Rey (UFSJ).<sup>29</sup> Importante ressaltar que os produtos naturais como protótipos para a síntese sempre estiveram presentes em nossos trabalhos e nesse contexto cabe destacar o trabalho

sobre a síntese de novos derivados isocumarínicos 3-substituídos (Figura 7, g), que foi realizada pelo então doutorando Keller Guilherme Guimarães, e que demonstraram atividade antiproliferativa, a qual já era relatada na literatura para essa classe de compostos.<sup>30</sup> A etapa-chave na obtenção das isocumarinas no nosso grupo é o acoplamento/ciclização de Castro-Stephens, que utiliza como materiais de partida um ácido 2-halobenzoico e um alcino terminal, na presença de um sal de cobre I e *trans*-4-hidroxi prolina como catalisador orgânico. Além das isocumarinas, também foram obtidas as di-hidroisocumarinas correspondentes.

Na Figura 7 são apresentadas algumas das contribuições do LABSINTO nos últimos anos para a síntese de moléculas com atividade biológica, de diferentes classes, contendo o núcleo 1,2,3-triazol-1,4-dissubstituído. Importante ressaltar que a reação CuAAC demanda como materiais de partida alcinos (que em nossos trabalhos foram majoritariamente obtidos de fontes comerciais) e azidas orgânicas que podem ser facilmente obtidas em laboratório usando reações clássicas de substituição, redução, etc. A fonte de cobre I é variada e, na maioria dos casos, foram usados sais de cobre II em nosso laboratório com um redutor que promovia a formação dos sais de cobre I *in situ*. No LABSINTO tornou-se clássico o uso de solução de EDTA nas elaborações das reações CuAAC, pois vários foram os trabalhos em que o metal encontrava-se presente no produto após purificação, o que frequentemente era detectado nos experimentos de ressonância.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Como pode ser visto neste capítulo, nos últimos 20 anos o LABSINTO se interessou por diversas classes de substâncias. Transitando entre reações clássicas e novas descobertas, nosso grupo formou alunos, sintetizou centenas de novas moléculas, abriu perspectivas nas áreas de química medicinal, agroquímica e materiais. As linhas atuais envolvem metodologias para a síntese de oxadiazóis, preparação de novas classes de agroquímicos de interesse industrial e de novas classes de moléculas triazólicas com atividade biológica. Novas moléculas, novos alvos terapêuticos, sempre uma inspiração, seja ela vinda de um colaborador, de uma necessidade urgente, de um aluno encantado. O caminho foi construído conforme as curvas nos iam sendo apresentadas. Um caminho com pouco financiamento e recursos, mas sempre com o entusiasmo de ensinar aos jovens o prazer da química orgânica na construção de novas moléculas e na resolução de problemas que fazem parte da grande viagem.



**Figura 7.** Contribuições do LABSINTO para a síntese de substâncias triazólicas bioativas de diferentes classes.

## AGRADECIMENTOS

Este capítulo é dedicado a todos os alunos e ex-alunos de iniciação científica, mestrado e doutorado que passaram pelo LABSINTO nos últimos 20 anos e que trouxeram muito e levaram um pouco de nós. Aos colaboradores que nos socorreram em momentos de escassez e que dividiram os momentos de fortuna, aos que estavam sempre dispostos a responder, obrigada. Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), responsável por grande parte de tudo que construímos e produzimos no LABSINTO. Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelas bolsas concedidas (produtividade, IC, mestrado, doutorado) e por algum auxílio financeiro, e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior (CAPES), por bolsas concedidas ao longo do percurso. Finalmente, gostaríamos de agradecer à nossa UFMG querida e a todos os professores da família DQ-UFMG, pela convivência e respeito ao longo dos anos.

## REFERÊNCIAS

- Pedrosa, M. T. C.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Filho, J. D. S.; Alves, R. J.; D'Accorso, N. B.; *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 433.
- Santos, L. J.; Couri, M. R. C.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Gil, R. P. F.; *Synth. Comm.* **2007**, *37*, 3059.
- Binatti, I.; Alves, R. B.; Filho, J. D. S.; Dias, D. F.; Prado, M. A. F.; Alves, R. J.; *Quím. Nova.* **2005**, *28*, 1023.
- Dos Santos, D. C.; Gil, R. P. F.; Gil, L.; Marazano, C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6109.
- Gil, L. F.; Gil, R. P. F.; Dos Santos, D. C.; Marazano, C.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6067.
- Trindade, A. C. L. B.; Dos Santos, D. C.; Gil, L.; Marazano, C.; Gil, R. P. F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *6*, 1052.
- Hilário, F. F.; Dos Santos, D. S.; Gil, L. F.; Alves, R. B.; De Freitas, R. P.; *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 1184.
- Hilário, F. F.; De Paula, R. C.; Silveira, M. L. T.; Viana, G. H. V.; Alves, R. B.; Pereira, J. R. C. S.; Silva, L. M.; De Freitas, R. P.; Varotti, F. P.; *Chem. Biol. Drug. Des.* **2011**, *78*, 477.
- Ngo, T. D.; Plé, S.; Thomas, A.; Barette, C.; Fortuné, A.; Bouzidi, Y.; Fauvarque, M. O.; De Freitas, Hilário, F. F.; Attrée, I.; Wong, Y. S.; Faudry, E.; *ACS Infect. Dis.* **2019**, *11*, 1843.
- Gonçalves, F. J.; Freitas, R. P.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, *30*, 2318.
- Viana, G. H. V.; Santos, I. C.; Alves, R. B.; Gil, L.; Marazano, C.; Gil, R. P. F.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7773.
- Evangelista, E. A.; Couri, M. R. C.; Raslan, D. S.; Alves, R. B.; *Heteroat. Chem.* **2006**, *17*, 239.
- Couri, M. R. C.; Luduvico, I.; Santos, L.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Gil, R. F.; *Carbohydr.* **2007**, *342*, 1096.
- Evangelista, E. A.; Couri, M. R. C.; Alves, R. B.; Raslan, D. S.; *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2275.
- Ventura, C. P.; Viana, I. M. O.; Ferreira, E. A. E.; Freitas, R. P.; Alves, R. B.; *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 348.
- Couri, M. R. C.; Evangelista, E. A.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Prado, M. A. F.; Gil, R. F.; De Almeida, M. V.; Raslan, D. S.; *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 2025.
- Magalhães, T. F. F.; Da Silva, C. M.; De Fátima, A.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Martins, C. V. B.; Alves, R. B.; Ruiz, A. L. T. G.; Longato, G. B.; Carvalho, J. E.; Stoianoff, M. A. R.; *Lett. Appl. Microbiol.* **2013**, *57*, 137.
- Iehl, J.; Freitas, R. P.; Nierengarten, J. F.; *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 4063.
- Maggini, M.; Scorrano, G.; Prato, M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9798.
- Santos, L. S.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; Nierengarten, J. F.; Magalhães, L. E. F.; Krambrock, K.; Pinheiro, M. V. B.; *J. Photochem. Photobiol. A* **2008**, *200*, 277.
- Santos, L. S.; Gonçalves, A. S. P.; Krambrock, K.; Pinheiro, M. V. B.; Eberlin, M. N.; Vaz, B. G.; Freitas, R. P.; Alves, R. B.; *J. Photochem. Photobiol. A* **2011**, *217*, 184.
- Pereira, G. R.; Santos, L. S.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1022.
- Borgati, T. F.; Alves, R. B.; Teixeira, R. R.; Freitas, R. P.; Perdigão, T. G.; Da Silva, S. F.; Dos Santos, A. A.; Bastidas, A. J. O.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 953.
- Freitas, L. B. O.; Borgati, T. F.; Freitas, R. P.; Ruiz, A. L. T. G.; Marchetti, G. M.; Carvalho, J. E.; Cunha, E. F. F.; Ramalho, T. C.; Alves, R. B.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 595.
- Ferreira, S. Z.; Carneiro, H. C.; Lara, H. A.; Alves, R. B.; Resende, J. M.; Oliveira, H. M.; Silva, L. M.; Santos, D. A.; Freitas, R. P.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 271.
- Gontijo, V. S.; Espuri, P. F.; Alves, R. B.; Camargos, F.; Freitas, R. P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 24.

27. Gontijo, T. B.; Freitas, R. P.; Lima, G. F.; Resende, L. C. D.; Pedrosa, L. F.; Silva, T. L.; Goulart, M.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C.; Bruno, M. P.; Corrêa, J. R.; Emery, F. S.; Da Silva Júnior, E.; *Chem. Comm.* **2016**, 52, 13281.
28. Reis, W. J.; Moreira, P. O. L.; Alves, R. B.; Oliveira, H. H. M.; Silva, L. M.; Varotti, F. P.; Freitas, R. P.; *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, 18, 1475.
29. Santos, L. S.; De Carvalho, M. F.; Pinto, A. C. S.; Da Fonseca, A. L.; Lopes, J. C. D.; Varotti, F. P.; Freitas, R. P.; Alves, R. B.; *Med. Chem.* **2020**, 16, 203.
30. Guimarães, K. G.; Freitas, R. P.; Ruiz, A. L. T. G.; Fiorito, G. F.; Carvalho, J. E.; Cunha, E. F. F.; Rammalho, T. C.; Alves, R. B.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 111, 103.



## DO DESENVOLVIMENTO DE AUXILIARES E CATALISADORES QUIRAIS À SÍNTESE DE NOVOS PEPTIDEOMIMÉTICOS E TRIAZÓIS BIOATIVOS

Sergio Pinheiro<sup>a</sup> e Estela Maris Freitas Muri<sup>b</sup>

**Palavras-chave:** síntese assimétrica; peptideomiméticos; triazóis

### INTRODUÇÃO

Neste capítulo será apresentada uma seleção dos trabalhos que caracterizam nossas atividades de pesquisas na Universidade Federal Fluminense, iniciando pela exploração de reações estereosseletivas em pinenos e na cânfora visando ao desenvolvimento de novos auxiliares e ligantes quirais e seus empregos em diferentes reações de importância em síntese assimétrica, tais como alquilação de enolatos, reação de aldol, reação de Michael e adição à carbonila. A seguir serão apresentados os empregos da abertura regioseletiva de oxazolonas, da reação multicomponente de Ugi e da formação de ligações peptídicas nas sínteses de peptideomiméticos, bem como as sínteses de ácidos 3-aciltetrâmicos, portadores de cernes tartarato e estatina como inibidores de serinas proteases dos vírus HSV e HCV, das calicreínas humanas KLK1, KLK5 e KLK7 e da enzima O-GlcNAc transferase. Finalmente, serão apresentadas as sínteses de compostos 1,2,3- e 1,2,4-triazólicos, com destaque para chalconas, triazopirimidinas e de azaflavononas híbridas bioativas.

### AUXILIARES E LIGANTES QUIRAIS EM SÍNTESE ASSIMÉTRICA

Nas últimas décadas, os usos de auxiliares e catalisadores quirais se constituíram em abordagens marcantes em síntese assimétrica.<sup>1</sup> Nesse contexto, o método da “alquilação desracemizante”, envolvendo a reação de Michael em iminas derivadas do auxiliar quiral (*S*)-(-)-1-feniletilamina, se mostrou altamente eficiente para a síntese de cicloalcanonas contendo centros quaternários quirais.<sup>2</sup> Uma aplicação dessa metodologia consistiu na oxidação de Baeyer-Villiger de **1** à  $\epsilon$ -caprolactama **2** com retenção da configuração do centro quiral (Esquema 1).<sup>3,4</sup> Enquanto **2** apresentou propriedades flavorizantes (odor de amêndoas) mais intensas que seu enantiômero, a rota desenvolvida se constituiu em uma alternativa curta e eficiente para o acesso a flavorizantes baseados em  $\gamma$ -butirolactonas quirais **3**.<sup>3</sup>

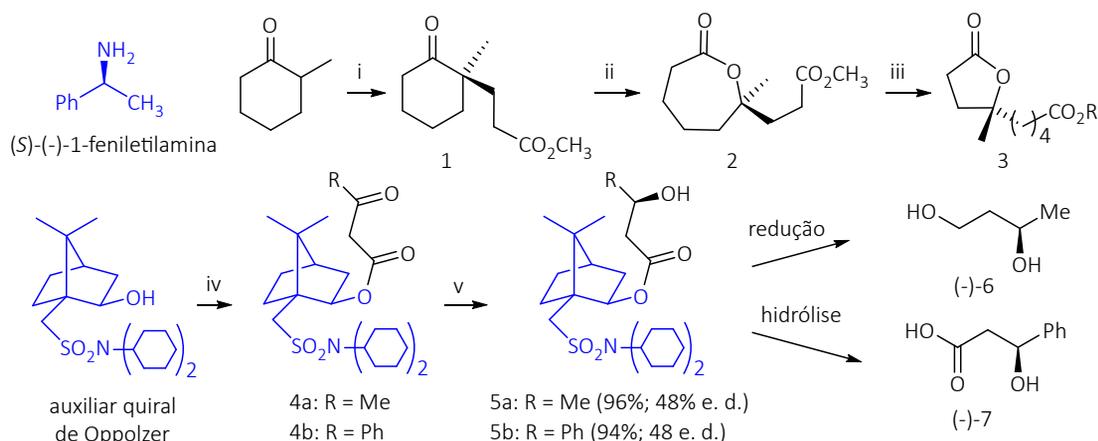
Também foi mostrado que o auxiliar quiral de Oppolzer apresenta eficiência moderada na redução de  $\beta$ -cetoésteres **4a,b** aos respectivos  $\beta$ -hidroxiésteres **5a,b**, em que o sistema  $\text{NaBH}_4\text{-MnCl}_2$  se mostrou mais vantajoso que  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2\text{-ZnCl}_2$  em termos de rendimentos de **5a,b** (94-95% versus 70-75%).<sup>5</sup> As configurações absolutas dos estereocentros foram determinadas por correlação química com o diol (-)-**6** e com o  $\beta$ -hidroxiácido (-)-**7**.

Entre meados dos anos 1990 e a década de 2000 foram exploradas reações estereosseletivas em monoterpênos visando aos acessos a novos catalisadores quirais para a síntese assimétrica (Esquema 2). Em função do interesse na reação multicomponente de Mannich, foi desenvolvida a adição estereosseletiva sob controle cinético de íons imínio à face convexa do enolato de Ti da (+)-cânfora levando às bases de Mannich *exo*-**8a,b**, que foram reduzidas aos respectivos  $\gamma$ -aminoálcoois **9a,b**, posteriormente convertidos aos sais **10a,b**.<sup>6-8</sup> Enquanto a reação de  $\alpha$ -alquilação da (+)-nopinona, preparada a partir do (-)- $\beta$ -pineno, produziu uma mistura de diastereoisômeros, a condensação de aldol seguida por redução com  $\text{Zn}/\text{ZnCl}_2$  possibilitou o acesso estereosseletivo às cetonas 1,2,3-triazólicas **11a-d**, que por redução estereosseletiva forneceram os aminoálcoois correspondentes **12a-d**.<sup>9</sup> Por sua

a Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense

b Departamento de Tecnologia Farmacêutica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal Fluminense

vez, a reação de oxiaminação de pinenos permitiu os acessos regio- e estereosseletivos ao aminoálcool **13a** e às hidroxissulfonamidas como **13b** e **14a**, sendo estes convertidos aos respectivos derivados benzilados **13c** e **14b**.<sup>10,11</sup> A hidroboração estereosseletiva do (-)- $\alpha$ -pineno seguida por oxidação produziu a (+)-isopinocanfona **15**, que sofreu adição estereosseletiva de reagentes organolítio formando os aminoálcoois **16a** e **16b**, em que **16a** foi convertido ao sal de amônio **17**.<sup>12,13</sup> A epoxidação estereosseletiva do (-)- $\alpha$ -pineno forneceu o epóxido **18**, em que a sequência envolvendo reações de eliminação e oxidação de álcool alílico levou à dicetona **19**. Esta, por redução estereosseletiva, produziu o *cis*-diol **20**.<sup>12</sup> A oxidação do (-)- $\alpha$ -pineno forneceu a hidroxicetona **21**, que por reação de aminação reductiva levou a uma mistura dos aminoálcoois **22a** e **22b** na razão 34/66.<sup>11</sup>

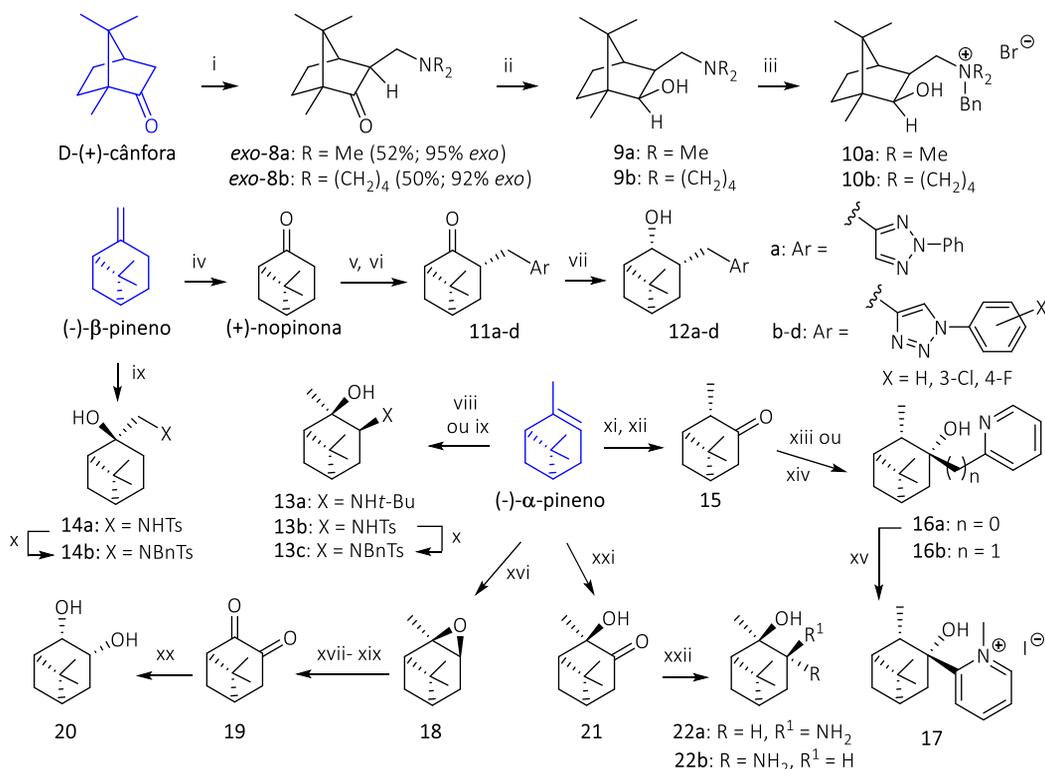


- i) (S)-(-)-1-feniletilamina, TsOH cat., tolueno, refluxo, então acrilato de metila e HOAc; 81%, 90% e. e.  
 ii) MCPBA, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 65%. iii) ROH, HCl cat.; 70%. iv) acetoacetato de etila ou benzoilacetato de etila, DMAP cat., tolueno, refluxo, 48 h; R = Me (80%); R = Ph 57%). v) NaBH<sub>4</sub>, MnCl<sub>2</sub>, MeOH, 0 °C, 20 min.

**Esquema 1.** (S)-(-)-1-feniletilamina e auxiliar quiral de Oppolzer em síntese assimétrica.

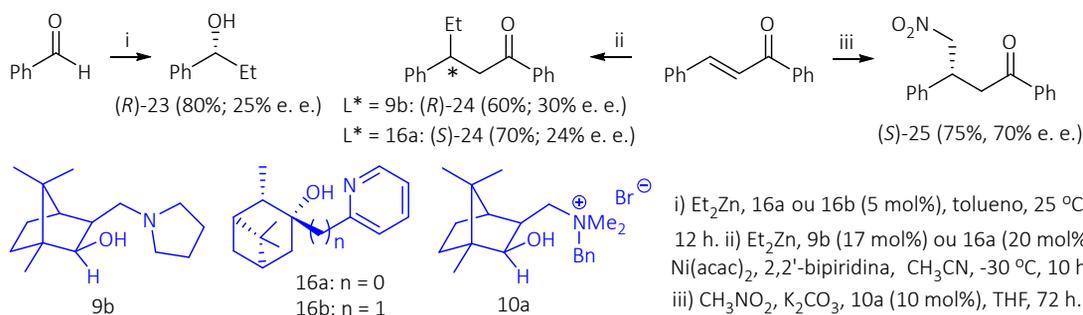
Os aminoálcoois derivados de pinenos e da cânfora não se mostraram ligantes quirais eficientes em catálise assimétrica (Esquema 3).<sup>11-13</sup> De fato, as adições enantiosseletivas de Et<sub>2</sub>Zn ao benzaldeído e à chalcona nas presenças catalíticas dos ligantes quirais (L\*) **9b** e **16a,b** levaram aos respectivos adutos (*R*)-**23** e **24** em baixas enantiosseletividades.<sup>12,13</sup> Por outro lado, a adição conjugada do ânion do nitrometano à chalcona pelo uso de **10a** como catalisador quiral de transferência de fases forneceu o aduto (*S*)-**25** em pureza óptica moderadamente alta.<sup>14</sup>

O desenvolvimento de reações estereosseletivas ganhou um impulso a partir do controle das configurações relativas nas aldolizações do fenilcetato de metila (**26**), um tema até então pouco eficiente para esse substrato (Esquema 4).<sup>15</sup> Entre várias condições reacionais, a reação aldólica estereosseletiva de Mukaiyama foi a mais eficiente na formação do aduto *anti*-**27**, enquanto altas seletividades para o aduto *syn*-**27** foram obtidas pelo emprego de boroenolatos.

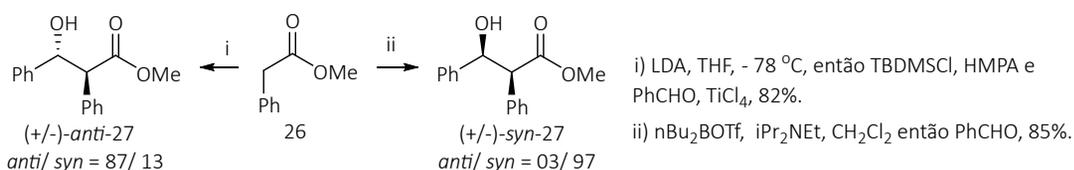


i) TiCl<sub>4</sub>, iPr<sub>2</sub>NEt, -10 °C, 1 h então H<sub>2</sub>C=NMe<sub>2</sub><sup>+</sup> I<sup>-</sup> ou Cl<sup>-</sup>. ii) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 25 °C, R = Me (78%); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (71%).  
 iii) BnBr, tolueno, 25 °C, 4 dias, R = Me (92%); R = (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub> (85%). iv) O<sub>3</sub>, MeOH, -78 °C, 3 h então Me<sub>2</sub>S, 25 °C, 12 h, 96%.  
 v) Ar-CHO, KOH aq., refluxo, 55-60%. vi) Zn, ZnCl<sub>2</sub>, EtOH, refluxo, 70-92%, 80-94% e. d. vii) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 25 °C, 3 h, 50-57%, 99% e. d. viii) *t*-BuN=OsO<sub>3</sub> (1,1 eq.), piridina, 25 °C, 15 h, 60%. ix) OsO<sub>4</sub> (1 mol %), cloramina-T, *t*-BuOH, H<sub>2</sub>O então NaBH<sub>4</sub>, 25 °C. 80-88%. x) *t*-BuOK, *t*-BuOH, BnBr, 70 °C, 48 h, 60%. xi) NaBH<sub>4</sub>, THF, BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O, 0 °C então NaOH, H<sub>2</sub>O, 79%.  
 xii) CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0 °C, 2 h, 74%. xiii) 2-bromopiridina, nBuLi, THF, -100 °C, 50%, 99% e. d. xiv) 2-picolina, nBuLi, THF, 25 °C, 48%, 99% e. d. xv) MeI, tolueno, 25 °C, 90%. xvi) MCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2 h, 83%, 99% e. d. xvii) Et<sub>2</sub>NLi, Et<sub>2</sub>O, 6 h, refluxo, 95%. xxiii) MnO<sub>2</sub>, éter de petróleo, 25 °C, 12 h, 78%. xix) O<sub>3</sub>, MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C então Me<sub>2</sub>S, 80%. xx) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 84%, 99% e. e. xxi) KMnO<sub>4</sub>, acetona, H<sub>2</sub>O, 0-5 °C, 10 h, 48%. xxii) NaBH<sub>3</sub>CN, AcONH<sub>4</sub>, MeOH, 25 °C, 60%.

### Esquema 2. Sínteses de derivados da cânfora e de pinenos.

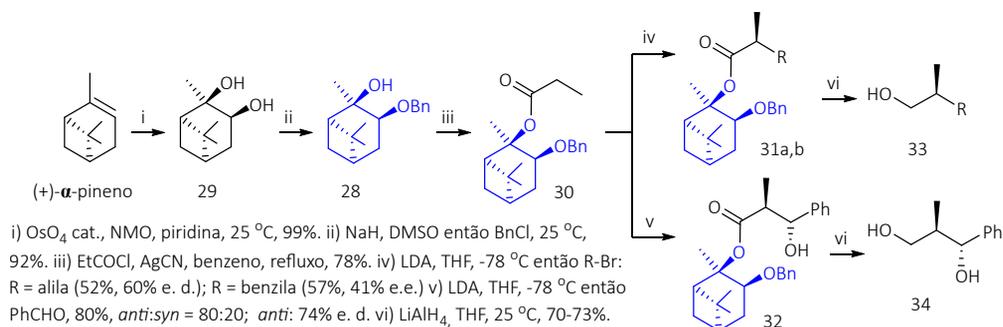


### Esquema 3. Aminoálcoois e sais de amônio da cânfora e de pineno em catálise assimétrica.



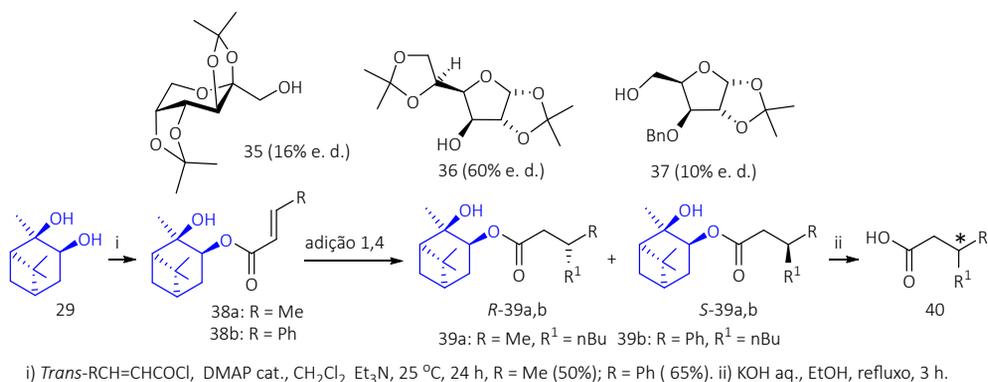
**Esquema 4.** Aldolização diastereosseletiva do fenilacetato de metila.

Derivados de pinenos foram desenvolvidos como auxiliares quirais em reações cineticamente controladas. Entre outros, o álcool **28**, obtido por hidroxilação do (+)- $\alpha$ -pineno ao (-)-pinanodiol (**29**) seguido por benzilação regioseletiva, foi empregado como auxiliar quiral em reações de  $\alpha$ -alquilação e de adição de aldol do enolato de Li do éster **30** produzindo os adutos **31a,b** e **32** em estereosseletividades moderadas (Esquema 5).<sup>16</sup> A substituição do LDA por LICA ou LTMP nas reações de  $\alpha$ -alquilação e o emprego da reação aldólica de Mukaiyama produziram efeitos deletérios nas diastereosseletividades. As configurações absolutas dos estereocentros gerados foram determinadas por correlação química com os álcoois respectivos quirais **33** e **34**.



**Esquema 5.** Derivado **28** do  $\alpha$ -pineno como auxiliar quiral em alquilação de enolato e reação de aldol.

Enquanto os derivados de carboidratos **35-37** não mostraram ser auxiliares quirais atraentes na reação de Michael a seus enoatos, o (-)-pinanodiol (**29**) se mostrou o auxiliar quiral mais eficiente até então nas adições conjugadas de reagentes organometálicos ao seu crotonato **38a** (Esquema 6).<sup>17,18</sup> As adições de nBuCu•BF<sub>3</sub> e do reagente de Gilman nBu<sub>2</sub>CuLi induzem seletividades em sentidos opostos, em que as excelentes estereosseletividades dos adutos **R-39a** e **S-39a** foram atribuídas ao efeito de complexação por proximidade induzida (CIPE) conferido pela hidroxila terciária de **38a** (Tabela 1).<sup>18</sup> Por sua vez, as adições desses reagentes organometálicos ao cinamato **38b** e do ânion do nitrometano à **38a,b** levaram a um decréscimo da diastereosseletividade em razão do desfavorecimento do efeito CIPE necessário ao controle da estereosseletividade. A correlação química com ácidos quirais **40** de estereoquímicas conhecidas possibilitaram as determinações das configurações absolutas dos centros quirais gerados nos adutos (**S**)- e (**R**)-**39a,b**.



**Esquema 6.** Pinanodiol (**29**) e derivados de carboidratos como auxiliares quirais em adição conjugada.

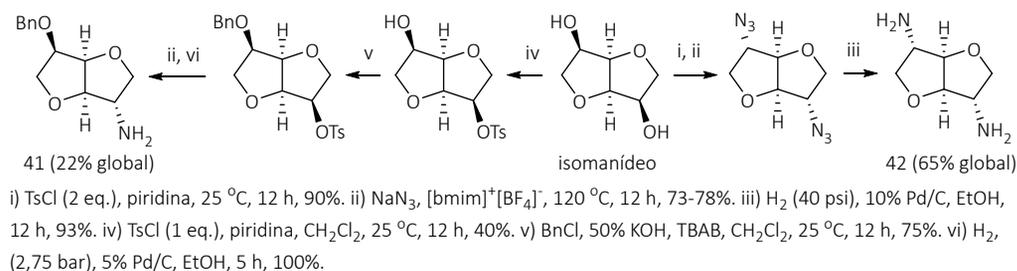
**Tabela 1.** Estereosseletividades nas adições conjugadas aos enoatos 38a,b

38	adição 1,4	%	(R)-39/(S)-39
a	nBuCu•BF <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O, - 30 °C, 3 h	65	1/99
a	nBu <sub>2</sub> CuLi, Et <sub>2</sub> O, - 30 °C, 1 h	90	99/1
b	nBuCu•BF <sub>3</sub> , Et <sub>2</sub> O, - 30 °C, 3 h	50	27/73
b	nBu <sub>2</sub> CuLi, Et <sub>2</sub> O, - 30 °C, 1 h	85	75/25

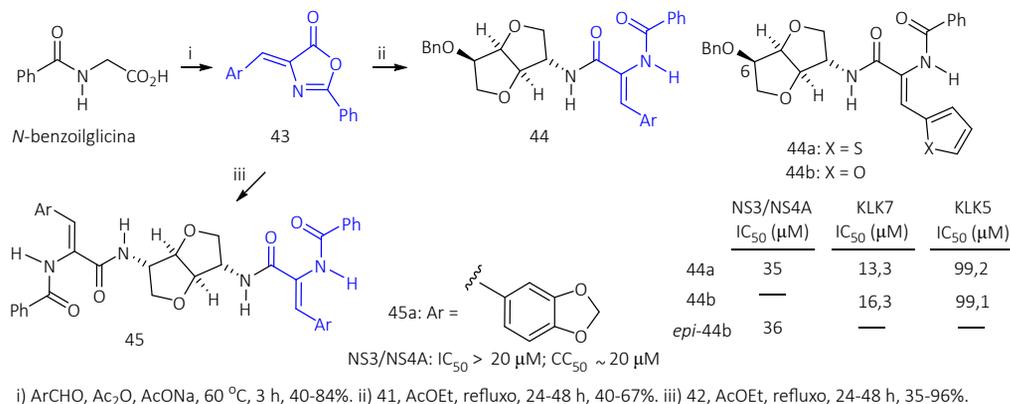
## PEPTIDEOMIMÉTICOS E ÁCIDOS TETRÂMICOS BIOATIVOS

A partir de 2009 foram iniciados os desenvolvimentos de novos peptideomiméticos e de ácidos 3-aciltetrâmicos inibidores da enzima *O*-β-*N*-acetilglicosamina transferase (OGT) cuja superexpressão está relacionada ao câncer e ao diabetes, da enzima serina protease do vírus da hepatite C (HCV), e de serinas peptidases humanas denominadas calicreínas (KLK). Entre essas, destacam-se a KLK1, um alvo na procura por agentes anti-inflamatórios, a KLK 5 e a KLK7, estas envolvidas em disfunções epiteliais e no desenvolvimento de metástases de cânceres de ovário e de pâncreas.

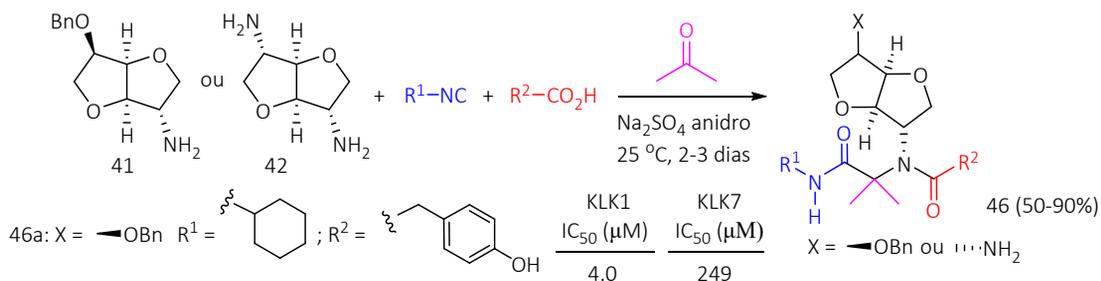
A rigidez conformacional do arcabouço do isomanídeo foi considerada atraente para o desenvolvimento de novos peptideomiméticos bioativos devido à sua analogia com dipeptídeos cíclicos. Assim, o isomanídeo sofreu uma série de interconversões de grupos funcionais resultando nas sínteses da amina **41** e da diamina **42** (Esquema 7).<sup>19,20</sup>

**Esquema 7.** Sínteses de aminas a partir do isomanídeo.

As aberturas regioseletivas dos anéis das oxazolonas **43** (obtidas a partir da *N*-benzoilglicina e diversos aldeídos aromáticos com as aminas **41** e **42** derivadas do isomanídeo) consistiram na estratégia para as sínteses das séries dos peptideomiméticos de estruturas gerais **44** e **45** (Esquema 8).<sup>19-21</sup> Enquanto o composto **45a** é um inibidor moderado da serina protease NS3/NS4A do HCV de considerável citotoxicidade, os peptideomiméticos **44a** e *epi*-**44b** (epimérico de **44b** em C-6) de potências similares não são citotóxicos.<sup>19-22</sup> Em adição, os compostos **44a,b** mostraram ser inibidores seletivos da KLK7.<sup>23,24</sup>

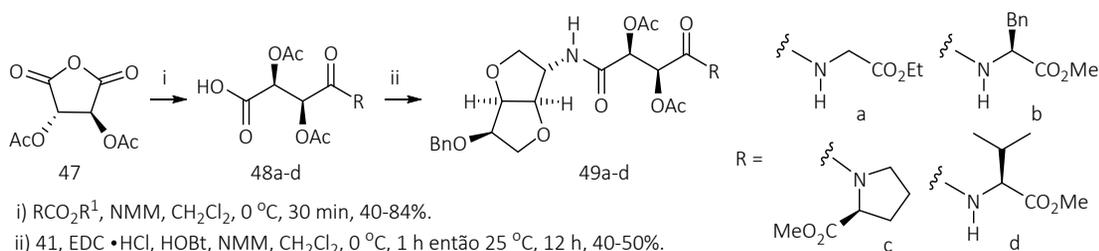
**Esquema 8.** Abertura de oxazolonas nas sínteses de peptideomiméticos bioativos.

A reação multicomponente de Ugi entre as aminas **41** e **42**, isonitrilas, ácidos carboxílicos e acetona foi explorada para as sínteses *one-pot* de uma série de peptidomiméticos de estruturas gerais **46** (Esquema 9).<sup>25,26</sup> Entre esses, o composto mais ativo **46a** mostrou-se um inibidor potente e seletivo da KLK1.



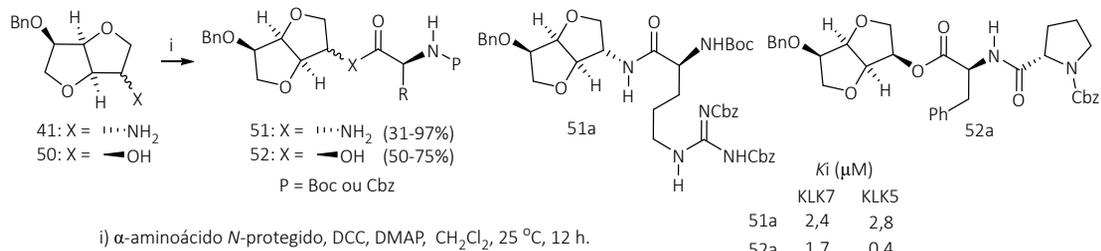
**Esquema 9.** Reação de Ugi nas sínteses de peptidomiméticos bioativos.

A formação de ligações peptídicas entre a amina **41** e ácidos carboxílicos foi explorada nas sínteses de uma série de peptidomiméticos bioativos. As reações do anidrido acetilado **47**, oriundo do ácido D-tartárico com ésteres derivados de L-aminoácidos naturais, produziram os respectivos ácidos carboxílicos **48a-d**, que sofreram reação com a amina **41**, formando os peptidomiméticos de cerne tartarato **49a-d** (Esquema 10).<sup>27</sup> Entre esses, o composto **49d** inibiu 63% da atividade da serina protease NS3/NS4A do vírus HCV.<sup>28</sup>



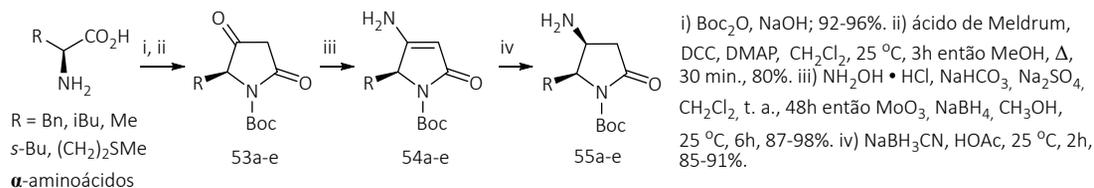
**Esquema 10.** Síntese de peptidomiméticos ativos de cerne tartarato.

As reações da amina **41** ou do álcool **50**, derivados do isomanídeo com uma série extensa de L-aminoácidos naturais N-protetidos na presença de DCC-DMAP, forneceram os correspondentes peptidomiméticos de estruturas gerais **51** e **52** em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 11).<sup>29</sup> Entre esses, o composto **51a** apresentou inibição de 45% da enzima serina protease NS3/NS4A do HCV. Enquanto os compostos **51a** e **52a** são inibidores potentes e não seletivos das calicreínas KLK5 e KLK7, mais recentemente foi mostrado que **51a** inibiu completamente a atividade da enzima O-β-N-acetilglicosamina transferase (OGT), cuja superexpressão está relacionada ao câncer e ao diabetes.<sup>30,31</sup>



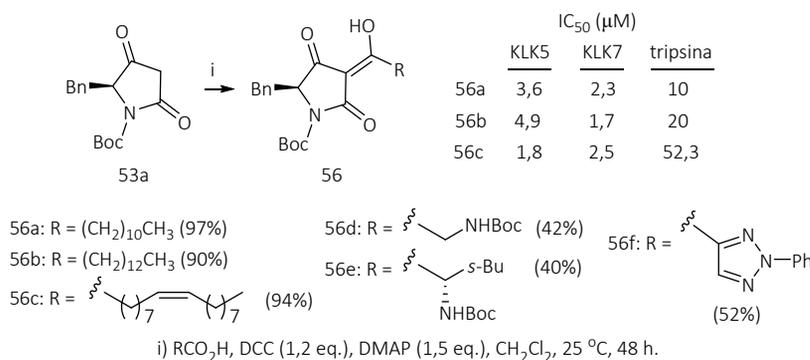
**Esquema 11.** Reações de acoplamento na síntese de peptidomiméticos ativos.

Ácidos tetrâmicos **53a-e** são preparados em altos rendimentos a partir de L- $\alpha$ -aminoácidos naturais em uma sequência constituída por proteção da função amina seguida por reação com o ácido de Meldrum (Esquema 12).<sup>32,33</sup> A subsequente formação de oximas, que encontram-se nas formas dos tautômeros enamina **54a-e**, seguida por redução, permitiu a introdução estereosseletiva de grupos amina levando às aminopirrolinonas **55a-e** em excelentes rendimentos.



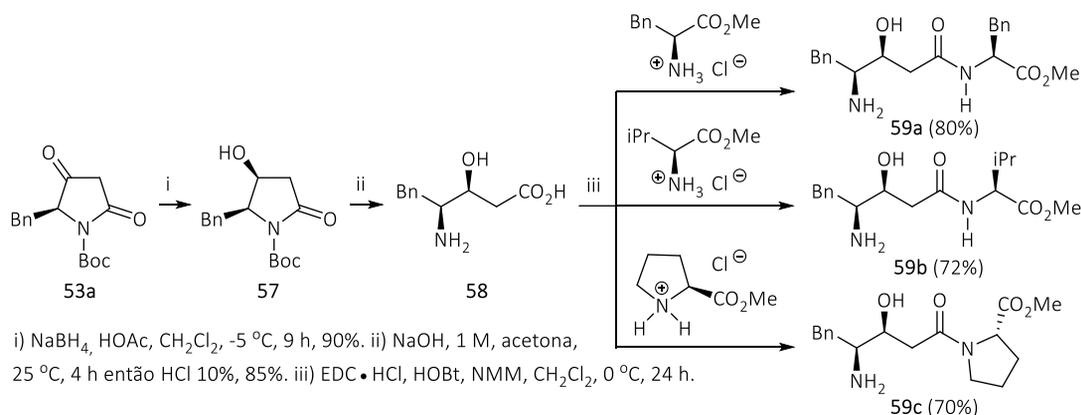
**Esquema 12.** Sínteses de ácidos tetrâmicos e de aminopirrolinonas.

As reações de C-actilação do ácido tetrâmico **53a** com uma série de ácidos carboxílicos, incluindo N-Boc-aminoácidos, forneceram ácidos 3-aciltetrâmicos de estruturas gerais **56** (Esquema 13).<sup>34,35</sup> A natureza e o comprimento da cadeia acila são cruciais para as atividades de inibição de KLK5, KLK7 e da tripsina, e os compostos mais potentes (mas não os mais seletivos) **56a**, **56b** e **56c** apresentaram baixos valores de IC<sub>50</sub>. Estudos de modelagem molecular revelaram que a ligação dupla em **56c** forneceu o melhor ajuste no sítio de ligação de KLK5, enquanto as interações via ligação de hidrogênio modularam o melhor ajuste de **56b** no sítio de ligação de KLK7 devido à hidrofobicidade da cavidade.



**Esquema 13.** Reação de C-actilação de ácidos tetrâmicos.

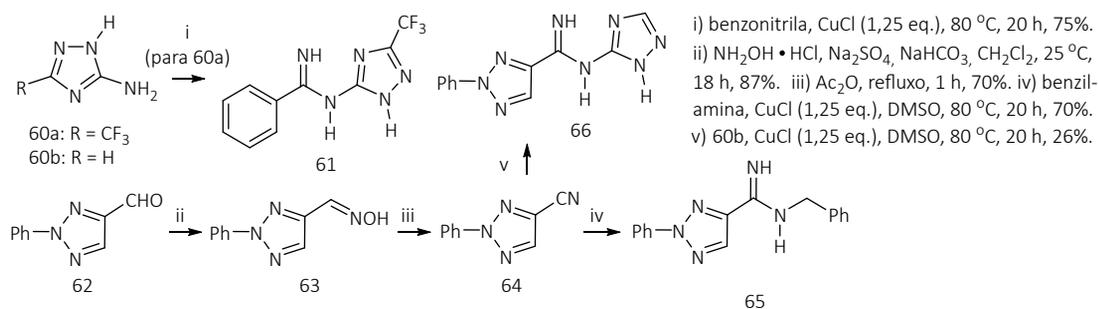
O ácido tetrâmico **53a** também foi empregado nas sínteses de peptideomiméticos bioativos portadores do cerne estatina (Esquema 14).<sup>36</sup> A redução estereosseletiva de **53a** forneceu a hidroxipirrolinona **57**, que por hidrólise produziu o ácido carboxílico de cerne estatina **58**. Esta substância reagiu com sais de aminoésteres, levando às formações das ligações peptídicas dos compostos **59a-c** em bons rendimentos. Os peptideomiméticos **59a-c** foram identificados com atividades nanomolares diante da caliceína KLK5 (IC<sub>50</sub> = 0,112-0,122  $\mu$ M e K<sub>i</sub> = 0,12-0,13  $\mu$ M), tornando-se protótipos para o desenvolvimento de moléculas mais potentes como uma alternativa para o tratamento de certos tipos de cânceres.



**Esquema 14.** Sínteses de peptidomiméticos de cernes estatina como inibidores potentes da KLK5.

## 1,2,3- E 1,2,4-TRIAZÓIS BIOATIVOS

A “década do cérebro” foi pródiga no desenvolvimento de substâncias ativas no Sistema Nervoso Central (SNC). Nesse contexto, foram descritas as sínteses de amidinas triazólicas como inibidores da excitotoxicidade do NMDA no SNC (Esquema 15).<sup>37</sup> A reação entre a amina **60a** e a benzonitrila mediada por CuCl forneceu a amidina 1,2,4-triazólica **61** em bom rendimento. Por sua vez, o tratamento do aldeído **62** derivado da D-glicose com a hidroxilamina forneceu a oxima **63**, que por desidratação produziu a nitrila **64**. Enquanto a reação de **64** com a benzilamina forneceu a amidina **65**, o acoplamento de **64** com a amina **60b** menos reativa levou a menores rendimentos da amidina **66**.<sup>37,38</sup> As amidinas **61** e **65** protegeram os neurônios do efeito do glutamato, reduzindo a morte celular de 77% para 45% e 27%, respectivamente.

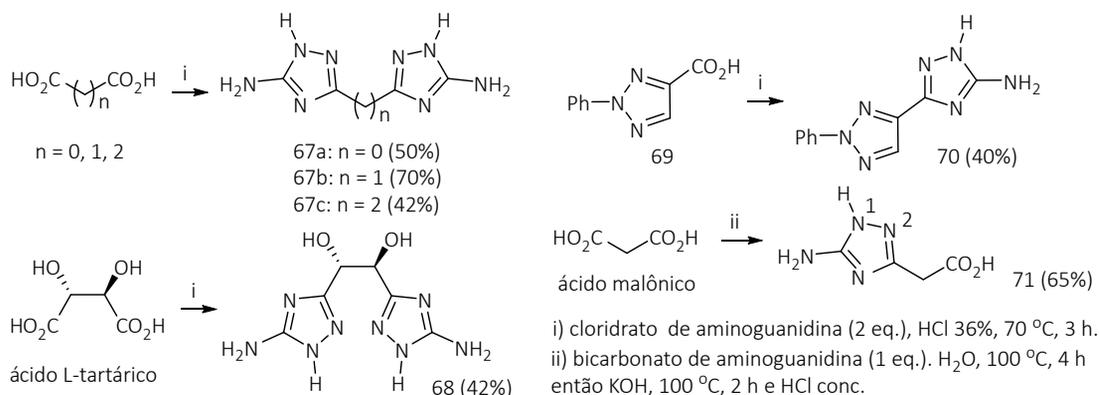


**Esquema 15.** Síntese de amidinas triazólicas ativas no SNC.

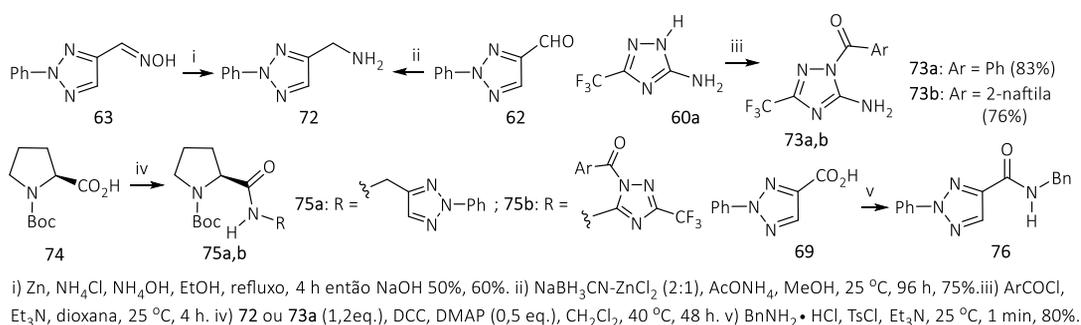
Nessa época, foi intensificado o interesse pelo desenvolvimento da química dos anéis 1,2,3- e 1,2,4-triazóis como ponto de partida para as sínteses de novas substâncias bioativas.

As sínteses de anéis 1,2,4-triazólicos envolveram as reações de ácidos carboxílicos com a aminoguanidina (Esquema 16).<sup>35,39</sup> Enquanto os ácidos oxálico, malônico e succínico produziram os compostos **67a-c**, o ácido L-tartárico forneceu o diol 1,2,4-triazólico dissimétrico **68**. Por sua vez, o ácido 1,2,3-triazólico **69** é precursor do composto biarílico **70**, portador do sistema misto 1,2,3- e 1,2,4-triazol. O emprego de 1 equivalente de bicarbonato de aminoguanidina possibilitou a conversão de diversos ácidos dicarboxílicos em ácidos 1,2,4-triazólicos, como exemplificado pela transformação do ácido malônico no ácido **71**.<sup>35</sup> Esse composto mostrou boa capacidade de coordenação ao íon Cu(II) através dos nitrogênios nas posições 1 e 2, formando um complexo de Cu(II) heptanuclear.<sup>40</sup>

Enquanto a reação de aminação redutiva de **62** é mais vantajosa que a redução da oxima **63** para o acesso à amina **72**, a acilação regioselectiva da diamina **60a** forneceu as amidas **73a** e **73b** (Esquema 17).<sup>41,42</sup> As transformações do ácido **74** nas amidas **75a** e **75b**, e, especialmente, a conversão de **69** em **76** são bastante eficientes.

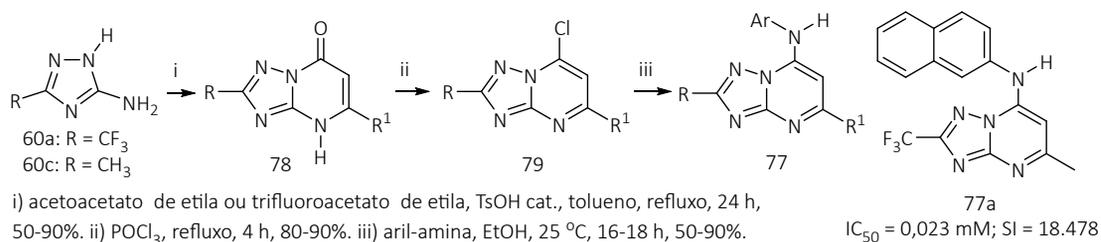


**Esquema 16.** Ácidos carboxílicos na síntese de 1,2,4-triazóis.



**Esquema 17.** Ácidos carboxílicos na síntese de aminas e amidas triazólicas.

Os anéis 1,2,3- e 1,2,4-triazóis são considerados estruturas privilegiadas na busca por novos compostos bioativos. Exemplos incluem os compostos **12a** e **12b** (ver Esquema 2), que inibiram a atividade do vírus HSV-1 de 93 e 96%, e uma série extensa de triazolopirimidinas antimaláricas de estruturas gerais **77**, com destaque para o composto **77a** de elevada potência e seletividade, que atua por interação com a enzima di-hidro-octato desidrogenase do *Plasmodium falciparum* (Esquema 18).<sup>43,44</sup> A metodologia geral para as preparações das triazolopirimidinas **77** envolveu a condensação das aminas 1,2,4-triazólicas **60a** e **60c** com cetoésteres, formando as triazolopirimidinonas **78**, seguida por reação com POCl<sub>3</sub> aos intermediários **79** e suas subsequentes condensações com aminas aromáticas, em um trabalho de colaboração com Boechat.<sup>44</sup>

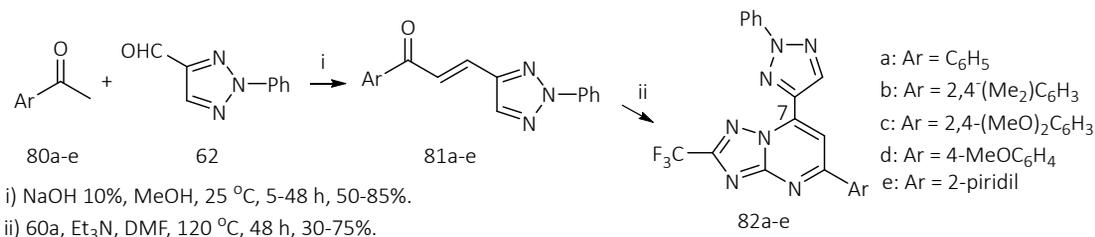


**Esquema 18.** Síntese de triazoloprimidinas antimaláricas.

O arcabouço [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina está presente em diversas estruturas importantes na agricultura e na química medicinal, como antibacterianos, antifúngicos, antivirais, antiparasitários e anticancerígenos.<sup>45</sup>

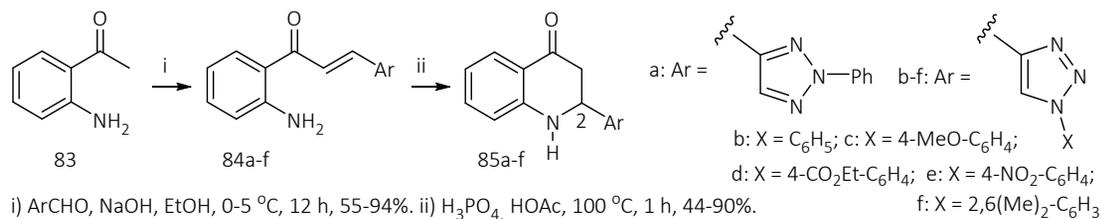
A conjugação entre a estrutura privilegiada de triazóis com outros farmacóforos tem sido uma estratégia importante para a descoberta de novas substâncias de interesse em química medicinal. Nesse contexto, as sínteses de novas [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidinas potencialmente bioativas portadoras

de um anel 1,2,3-triazolólico na posição 7 se iniciaram pela reação de Claisen-Schmidt entre acetofenonas **80a-e** e o aldeído **62** levando a uma série de chalconas híbridas 1,2,3-triazólicas, entre as quais **81a-e** (Esquema 19).<sup>46,47</sup> As subsequentes condensações térmicas de **81a-e** com a amina 1,2,4-triazólica **60a** forneceram as respectivas [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinas híbridas **82a-e** em rendimentos de moderados a bons. Entre as chalconas híbridas, a substância **81e** apresentou potência comparável (MIC = 15,6 µg/mL) à do fungicida comercial tiofanato de metila diante do *Colletotrichum lindemuthianum*, o agente causador da doença antracnose na agricultura que leva a perdas de até 100% das colheitas de feijão.<sup>46</sup> Por sua vez, as chalconas **81a** (IC<sub>50</sub> = 28,55 µM), **81b** (IC<sub>50</sub> = 15,64 µM) e **81c** (IC<sub>50</sub> = 25,56 µM) mostram importância como protótipos por apresentarem atividades relevantes diante da linhagem PC-3 de câncer de próstata.<sup>47</sup>



**Esquema 19.** Síntese de chalconas triazólicas e de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidinas.

As azaflavanonas são análogos sintéticos das flavanonas naturais e têm despertado o interesse devido às suas atividades anticancerígenas, de tal forma que metodologias de sínteses racêmicas e assimétricas têm sido descritas.<sup>48</sup> As sínteses de azaflavanonas híbridas potencialmente bioativas foram iniciadas pela reação da acetofenona **83** com aldeídos triazólicos formando as 2'-aminochalconas **84a-f** (Esquema 20).<sup>49</sup> Subsequentes reações de aza-Michael intramolecular forneceram as azaflavanonas 1,2,3-triazólicas **85a-f** portadoras de anéis 1*H*- e 2*H*-1,2,3-triazólicos na posição 2.



**Esquema 20.** Síntese de azaflavanonas 1,2,3-triazólicas.

## CONCLUSÕES

O desenvolvimento da química da cânfora e de pinenos mostra que esses monoterpênicos naturais apresentam potencialidades para o desenvolvimento de catalisadores quirais de ampla aplicação em síntese assimétrica. Por sua vez, a conjugação de anéis triazólicos com os cernes estatina, ácido tetrâmico, triazolopirimidina e azaflavanona oferecem oportunidades atraentes para o desenvolvimento de novos peptidomiméticos e de muitas outras substâncias bioativas.<sup>50</sup>

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às agências de fomento CNPq, CAPES e FAPERJ, pelos financiamentos, bolsas de produtividade em pesquisas e bolsas de estudos disponibilizadas ao longo desses anos de atividades. Também agradecemos aos estudantes e colaboradores com os quais tivemos o privilégio de interagir na Academia.

## REFERÊNCIAS

1. Pinheiro, S.; Ferreira, V. F.; *Quím. Nova* **1998**, *21*, 312.
2. Pinheiro, S.; Guingant, A.; Desmaële, D.; D'Angelo, J.; *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 1003.
3. Pinheiro, S.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 353.
4. Pinheiro, S.; Farias, F. M. C.; Saraiva, A. S.; Campos, M. P. A.; *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2031.
5. Costa, P. R. R.; Lima, C. V. F.; Paiva, P. R.; Pinheiro, S.; *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 502.
6. Allochio Filho, J. F.; Lemos, B. C.; Souza, A. S.; Pinheiro, S.; Greco, S. J.; *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6977.
7. Pinheiro, S.; Greco, S. J.; Veiga, L. S.; Farias, F. M. C.; Costa, P. R. R.; Carneiro, J. W. M.; *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1157.
8. Carvalho, E. M.; Figueroa Villar, J. D.; Greco, S. J.; Pinheiro, S.; Carneiro, J. W. M.; *J. Mol. Struct.* **2007**, *827*, 121.
9. Silva Júnior, R. C.; Ferreira, V. F.; Pinheiro, S.; *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3719.
10. Pinheiro, S.; Pedraza, S. F.; Farias, F. M. C.; Gonçalves, A. S.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3845.
11. Greco, S. J.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2005.
12. Gonçalves, A. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 1998.
13. Silva, S. A.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2003.
14. Faria, L. J. S.; Pinheiro, S.; Barros, T. G.; Vieira, B. A. A.; Muri, E. M. F.; Souza, R. O. M. A.; *Resumos da 33ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Águas de Lindóia, Brasil, 2010.
15. Pinheiro, S.; Lima, M. B.; Gonçalves, C. B. S. S.; Pedraza, S. F.; Farias, F. M. C.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4033.
16. Pinheiro, S.; Gonçalves, C. B. S. S.; Lima, M. B.; Farias, F. M. C.; *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 3495.
17. Pinheiro, S.; Pedraza, S. F.; Peralta, M. A.; Carvalho, E. M.; Farias, F. M. C.; Ferreira, V. F.; *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 901.
18. Pinheiro, S.; Pedraza, S. F.; Peralta, M. A.; Teixeira, R. C.; Farias, F. M. C.; Costa, P. R. R.; *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 2513.
19. Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Gomes Júnior, M.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Alonso Neto, J. B.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F.; *Amino Acids* **2010**, *38*, 701.
20. Tanuri, A.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F.; Pereira, H. S.; Alonso Neto, J. B.; Costa, E. C. B.; Pinheiro, S.; Barros, T. G.; Borges, R. S. M. *BR PI 1000099-2*, **2010**.
21. Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Williamson, J. S.; Tanuri, A.; Pereira, H. S.; Brindeiro, R. M.; Alonso Neto, J. B.; Antunes, O. A. C.; Muri, E. M. F.; *Synthesis* **2009**, 620.
22. Portela, A. C.; Barros, T. G.; Lima, C. H. S.; Dias, L. R. S.; Azevedo, P. H. R. A.; Dantas, A. L. C. S.; Mohana-Borges, R.; Ventura, G. T.; Pinheiro, S.; Muri, E. M. F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3661.
23. Freitas, R. F.; Teixeira, T. S. P.; Barros, T. G.; Santos, J. A. N.; Kondo, M. Y.; Juliano, M. A.; Juliano, L.; Blaber, M.; Antunes, O. A. C.; Abrahão Jr., O.; Pinheiro, S.; Muri, E. M. F.; Puzer, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6072.
24. Puzer, L.; Oliveira, J. P. C.; Muri, E. M. F.; Barros, T. G.; Pinheiro, S.; Juliano, M. A.; Santos, J. A. N. *BR 102014027271-2*, **2014**.
25. Barros, T. G.; Santos, J. A. N.; de Souza, B. E. G.; Sodero, A. C. R.; de Souza, A. M. T.; da Silva, D. P.; Rodrigues, C. R.; Pinheiro, S.; Dias, L. R. S.; Abrahim-Vieira, B.; Puzer, L.; Muri, E. M. F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 314.
26. Muri, E. M. F.; Barros, T. G.; Puzer, L.; Santos, J. A. N.; Pinheiro, S. *BR 102014027272-0*, **2019**.
27. Abrahim-Vieira, B.; Costa, E. C. B.; Azevedo, P. H. R. A.; Portela, A. C.; Dias, L. R. S.; Pinheiro, S.; Tanuri, A.; Capaccia, A. M.; Ventura, G. T.; Mohana-Borges, R.; Rodrigues, C. R.; Souza, A. M. T.; Muri, E. M. F.; *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 5305.
28. Muri, E. M. F.; Abrahim, B. A.; Pinheiro, S.; Azevedo, P. H. R. A.; Mohana Borges, R. S.; Capaccia, A. M.; Costa, E. C. B.; Ventura, G. T.; Portela, A. C. *BR 102012020638-2*, **2012**.
29. Barros, T. G.; Zorzaneli, B. C.; Pinheiro, S.; Brito, M. A.; Tanuri, A.; Costa, E. C. B.; Mohana-Borges, R. S.; Rodrigues, C. R.; Souza, A. T. M.; Ferreira, V. F.; Muri, E. M. F.; *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 239.
30. Oliveira, J. P. C.; Freitas, R. F.; de Melo, L. S.; Barros, T. G.; Santos, J. A. N.; Juliano, M. A.; Pinheiro, S.; Blaber, M.; Juliano, L.; Muri, E. M. F.; Puzer, L.; *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 128.
31. Albuquerque, S. O.; Dias, W. B.; Barros, T. G.; Dias, L. R. S.; Lima, C. H. S.; Azeredo, P. H. R. A.; Pinheiro, S.; Muri, E. M. F.; Todeschini, A. R.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2020**, *154*, 105510.
32. Pinheiro, S.; Silva Júnior, R. C.; Souza, A. S.; Carneiro, J. W. M.; Muri, E. M. F.; Antunes, O. A. C.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2402.
33. Pinheiro, S.; Silva Júnior, R. C.; Carneiro, J. W. M.; Antunes, O. A. C. *BR PI 0805093-7*, **2008**.
34. Souza, A. S.; Pacheco, B. D. C.; Pinheiro, S. Muri E. M. F.; Dias, L. R. S.; Lima C. H. S.; Garrett, R.; Moraes, M. B. M.; Souza, B. E. G.; Puzer, L.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 1094.
35. Souza, A. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2014.

36. Hoelz, L. V. B.; Zorzanelli, B. C.; Azevedo, P. H. R. A.; Passos, S. G.; Souza, L. R.; Zani, M.; Pinheiro, S.; Puzer, L.; Dias, L. R. S.; Muri, E. M. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 39.
37. Abreu, P. A.; Castro, H. C.; Carvalho, R. P.; Rodrigues, C. R.; Silva, V. A. G. G.; Paixão, I. C. N. P.; Santana, M. V.; Ferreira, J. M.; Caversan, O. M.; Leão, R. A. C.; Marins, L. M. S.; Henriques, A. M.; Farias, F. M. C.; Albuquerque, M. G.; Pinheiro, S.; *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 185.
38. Henriques, A. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2009.
39. Silva, M. P. F.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2010.
40. Matos, C. R. M. O.; Silva Junior, H. C.; D'Amato, D. L.; Souza, A. S. Pinheiro, S.; Guedes, G. P.; Ferreira, G. B.; Alves, O. C.; Almeida, F. B.; Garcia, F.; Ronconi, C. M.; *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 16359.
41. Epifanio, N. M. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2006.
42. Souza, A. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2018.
43. Silva Júnior, R. C.; Pinheiro, S.; Costa, M.; Frugulhetti, I. C. P. P.; *Resumos do 2<sup>nd</sup> Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry*, Rio de Janeiro, Brasil, 2005.
44. Boechat, N.; Pinheiro, L. C. S.; Silva, T. S.; Aguiar, A. C. C.; Carvalho, A. S.; Bastos, M. M.; Costa, C. C. P.; Pinheiro, S.; Pinto, A. C.; Mendonça, J. S.; Dutra, K. D. B.; Valverde, A. L.; Santos-Filho, O. A.; Ceravolo, I. P.; Krettli, A. U.; *Molecules* **2012**, *17*, 8285.
45. Pinheiro, S.; Pinheiro, E. M. C.; Muri, E. M. F.; Pessoa, J. C.; Cadorini, M. A.; Greco, S. J.; *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 1751.
46. Pessoa, J. C.; Azevedo, R. F.; Mota, S. F.; Pinheiro, S.; Muri, E. M. F.; Souza, E. A.; Oliveira, D. F.; *Lett. Org. Chem.* **2018**, *15*, 787.
47. Pinheiro, S.; Pessoa, J. C.; Pinheiro, E. M. C.; Muri, E. M. F.; Venturini Filho, E.; Loureiro, L. B.; Freitas, M. C. R.; Silva Junior, C. M. D.; Fiorot, R. G.; Carneiro, J. W. M.; Rotamiro, K. M.; Guimarães, A. R. A.; Rocha-Brito, K. J. P.; Greco, S. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127454.
48. Pinheiro, S.; Muri, E. M. F.; Oliveira, R. P. R. F.; Dias, L. R. S.; Greco, S. J.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2017**, *5*, 400.
49. Oliveira, R. P. R. F.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2019.
50. Venturini Filho, E.; Pinheiro, E. M. C.; Pinheiro, S.; Greco, S. J.; *Tetrahedron.* **2021**, *92*, 132256.

## SÍNTESE ORGÂNICA TEMPERADA COM DENDÊ: REFLEXÕES SOBRE A REATIVIDADE DE SUBSTÂNCIAS POLIFUNCIONALIZADAS E O DESENVOLVIMENTO DE MÉTODOS SINTÉTICOS APLICADOS EM SÍNTESES FORMAL E TOTAL

Silvio do Desterro Cunha<sup>a,b</sup>

**Palavras-chave:** enamionas; guanidinas; cicloadição formal

*Dedicado ao Prof. Dr. Albert James Kascheres (in memoriam) e à Profa. Dra. Concetta Montanile Kascheres*

### INTRODUÇÃO

O estudo da reatividade de anéis tensionados de três membros e de substâncias densamente funcionalizadas, resultantes da interligação de funções orgânicas clássicas através do grupo vinila (o princípio da vinologia<sup>1,2</sup>) formando assim funções orgânicas mais complexas, foi introduzido no Brasil, no início dos anos 70 do século XX, pelo Professor Albert James Kascheres, no Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas.<sup>3</sup> Essa abordagem proporcionou o desenvolvimento de métodos de síntese de heterociclos nitrogenados<sup>4</sup> e a formação de vários químicos orgânicos sintéticos,<sup>5</sup> como parte da estratégia do nascimento da moderna Síntese Orgânica Brasileira, iniciada há 50 anos.<sup>6,7</sup>

A compreensão da reatividade de substâncias polifuncionalizadas, com o objetivo de desenvolver métodos de síntese de carbociclos e heterociclos, foi investigada por nosso grupo de pesquisa nas duas primeiras décadas do século XXI. Dessa forma, ciclopropenonas, enamionas, tioureias, maleimidadas e o ácido de Meldrum foram empregados como blocos de construção para a preparação de substâncias com potencial atividade biológica e/ou tecnológica.

Tão importante quanto os aspectos citados é a ênfase que damos ao emprego de abordagens metodológicas e técnicas que proporcionem o atendimento da sustentabilidade dentro dos princípios da Química Verde, como reações multicomponentes, e o uso de sais de bismuto, como promotores da formação de ligações carbono-nitrogênio, de micro-ondas, e, mais recentemente, de mecanoquímica, como fonte de energia para promover as reações orgânicas sem o uso de solvente. Como resultado descreveremos, além da síntese de guanidinas e tetrazóis promovida por sais de bismuto, o potencial da aza-anelação de enamionas na síntese de heterociclos análogos a alcaloides, todos decorados com ampla variedade de grupos funcionais e alguns com atividade biológica (destacando a atividade contra células tumorais do sistema nervoso central), e a síntese de produtos naturais estruturalmente simples.

Apresentamos aqui a evolução das pesquisas desenvolvidas no Grupo de Pesquisa em Síntese Química Sustentável e Aplicada (GPSQ) com o entrelaçamento de fatos que culminaram com as escolhas profissionais que resultaram na nucleação de um conjunto de pesquisadores em Síntese Orgânica na Universidade Federal da Bahia.

a Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia

b Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia

## SAIS DE BISMUTO NA SÍNTESE VERDE DE GUANIDINAS E TETRAZÓIS: DO MÉTODO ESTEQUIOMÉTRICO AO CATALÍTICO

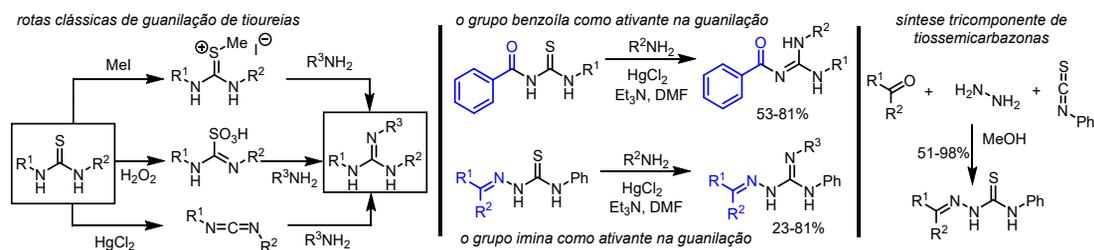
Logo após a conclusão do doutorado, então Professor do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (1996-2002) e contando exclusivamente com talentosos alunos de iniciação científica, dedicamos os passos iniciais da nossa carreira independente à síntese de guanidinas. Eram tempos de extrema escassez de recursos para o financiamento a projetos de pesquisa, e soluções criativas precisavam ser implementadas para que a queixa estéril do “não faço pesquisa porque minha instituição não tem infraestrutura” fosse repelida. Com agora 25 anos de docência, quem diria, o cenário de financiamento às atividades de pesquisa é praticamente o mesmo do início!

Tioureias ativadas por grupos retiradores de elétrons são os precursores mais empregados na síntese de guanidinas. Num dos métodos de guanilação mais comum, aminas reagem com tioureias ativadas na presença de sais de mercúrio, mas a toxicidade desses sais é uma séria limitação ao seu uso na síntese de moléculas bioativas. Dos grupos ativadores da tioureia em reação de guanilação, o grupo BOC (terc-butoxicarbonila) é o mais versátil (Esquema 1, esquerda).<sup>8,9</sup>

Com uma diversidade de sais de bismuto disponíveis no almoxarifado do IQ-UFG e conhecendo o potencial desses sais em síntese orgânica,<sup>10</sup> iniciamos investigando a substituição do sal de mercúrio por sal de bismuto como tiófilo (substância que tem afinidade por enxofre) em reação de guanilação de tioureias. A principal razão que nos motivou a estudar os sais de bismuto foi saber que são atóxicos,<sup>11</sup> o que permitiria apresentar uma metodologia de síntese de guanidinas ambientalmente bem mais sustentável. Porém, antes de investigar o uso de sais de bismuto como tiófilos, foi necessário estudar se tioureia com um grupo de ativação diferente de BOC seria transformada em guanidina, pois não tínhamos acesso ao reagente de transferência do grupo BOC. Como havia um relato para um exemplo de transformação de benzoiltioureia em guanidina,<sup>9</sup> avaliamos o escopo de *N*-benzoiltioureias diante do cloreto de mercúrio e das aminas como reagentes de formação de *N*-benzoilguanidinas, o que consolidou o grupo benzoila como novo grupo ativante para a reação de guanilação (Esquema 1, centro).<sup>12</sup>

A partir de 2002 na UFBA, e com melhor infraestrutura de pesquisa e alunos de pós-graduação, para ampliar a natureza dos grupos ativadores de tioureias, tiossemicarbazonas foram investigadas diante das aminas e  $\text{HgCl}_2$ , onde a porção imina funcionaria como uma carbonila mascarada. Assim, guanil-hidrazonas polissubstituídas foram formadas com total controle da região e estereoquímica dos grupos  $\text{R}^1$  a  $\text{R}^3$ , corroborando a função imina adicional existente nas tiossemicarbazonas em relação às tioureias como um novo grupo de ativação para a reação de guanilação.<sup>13</sup>

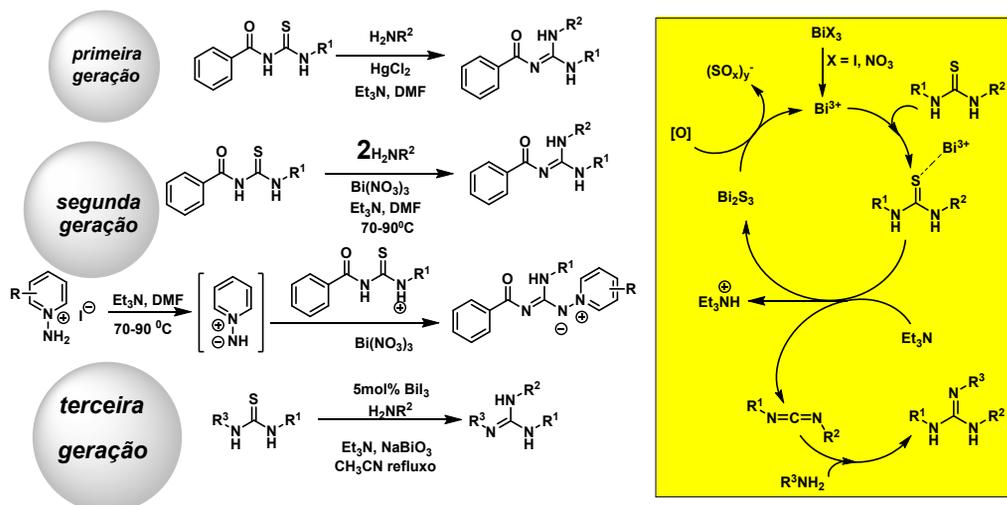
Motivados por essa descoberta, e para tornar o emprego de tiossemicarbazonas mais versátil como substratos de guanilação, desenvolvemos a primeira reação multicomponente de síntese de tiossemicarbazonas,<sup>14</sup> permitindo não somente a diminuição do número de etapas e, conseqüentemente, o tempo total da síntese do produto, como também a minimização do uso de solventes por não ser necessário purificar os intermediários (Esquema 1, direita).



**Esquema 1.** Tioureias como precursores para a síntese de guanidinas e síntese tricomponente de tiossemicarbazonas.

Com a segurança que o conjunto de estudos anteriormente descritos proporcionou, iniciamos a investigação do método de guanilação para a substituição do sal de mercúrio por sais de bismuto (III), uma vez que nesse estado de oxidação o Bi(III) é um ácido de Lewis mole e deve ser capaz de se coordenar ao enxofre da tioureia, promovendo a dessulfurização. Assim, a reação de guanilação de tioureias empregando  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_5$  ou  $\text{BiI}_3$  foi avaliada nas mesmas condições reacionais do método que emprega sais de mercúrio, e a síntese de *N*-benzoilguanidinas foi convertida num método mais

sustentável pelo emprego desse sais não tóxicos.<sup>15</sup> Esse método pôde ser aplicado na guanilação de tiossemicarbazonas<sup>13</sup> e a nucleófilo mais complexo que as amina, como o ílideo de piridíneo<sup>16</sup> (Esquema 2). Todavia, para que o rendimento fosse comparável ao do método do  $\text{HgCl}_2$ , foi necessário o emprego de dois equivalentes da amina nucleofílica, o que é uma desvantagem se a amina for rara, de custo alto ou se for preparada em uma longa rota sintética, pois significa que metade da amina é perdida na reação de guanilação. Precisávamos contornar esse sério entrave.

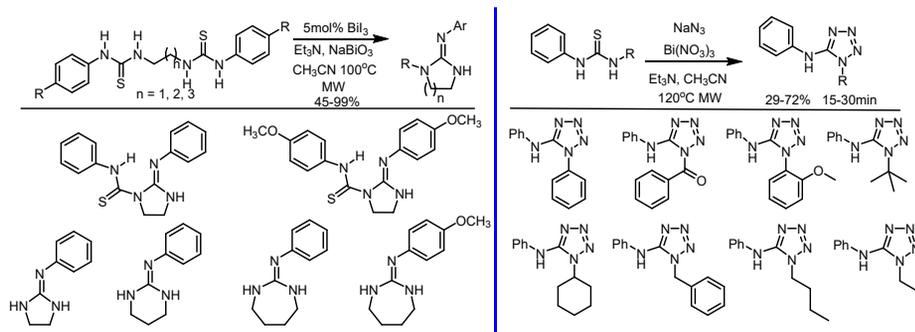


**Esquema 2.** Evolução dos métodos desenvolvidos de guanilação de tioureias e proposta do ciclo catalítico para o  $\text{Bi}(\text{III})$ .

Do ponto de vista mecanístico, o ácido de Lewis coordena-se ao enxofre da tioureia e, sob a ação de base, dá-se a dessulfurização com a precipitação do sulfeto do cátion metálico, convertendo a tioureia numa carbodiimida que é interceptada pelo nucleófilo nitrogenado presente no meio (Esquema 2).<sup>17</sup> A razão da necessidade de se utilizar quantidades equimolares do sal em relação à tioureia é a insolubilidade do sulfeto e, para contornar esse fato, racionalizamos que o sulfeto de bismuto formado *in situ* poderia ser oxidado a espécies mais solúveis de fórmula genérica  $\text{Bi}_x(\text{SO}_y)_3$  (sulfato, por exemplo) mantendo-se parcialmente solúvel e possibilitando assim a existência de um ciclo catalítico envolvendo o  $\text{Bi}(\text{III})$ .

Essa hipótese se mostrou viável e o sal de bismuto em quantidade catalítica foi capaz de prover a mesma série de guanidinas com rendimentos superiores a aqueles apresentados pelo método estequiométrico. Entre os oxidantes avaliados, o bismutato de sódio ( $\text{NaBiO}_3$ ) se mostrou eficaz, o que reforça o método sintético como sendo sustentável por usar sais atóxicos de bismuto com a dupla função de catalisador e oxidante. Outro benefício dessa metodologia foi a troca do solvente, de  $\text{DMF}$  para acetonitrila, o que facilitou o tratamento da reação pela evaporação do solvente, eliminando as lavagens sucessivas do meio reacional com água, o que se faz necessário com  $\text{DMF}$ , simplificado a execução da síntese e o fato do método catalítico fornecer bons rendimentos, agora com apenas um equivalente da amina nucleofílica.<sup>17</sup>

Compreendido o papel dos sais de bismuto trivalente  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_5$  e  $\text{BiI}_3$  como ácidos de Lewis tiofílicos em reações de guanilação, foi natural investigar a aplicação do método catalítico com bistioureias para a síntese de guanidinas cíclicas. Variando-se o tamanho do espaçador dos grupos tioureias é possível formar anéis de 5-7 membros. Além disso, o método de  $\text{Bi}^{3+}$  estequiométrico se revelou adequado também com  $\text{NaN}_3$  como nucleófilo, substituindo  $\text{HgCl}_2$  como promotor da reação,<sup>18</sup> convertendo regioselectivamente feniltioureias em 2-fenilamino-tetrazóis (Esquema 3). Portanto, o método de guanilação de tioureias com bismuto foi ampliado para contemplar heterociclos, e nesses casos o aquecimento foi promovido por micro-ondas, tornando-o mais aderente ainda aos princípios da Química Verde.<sup>19</sup>



**Esquema 3.** Síntese de guanidinas cíclicas e tetrazóis pelo método de guanilação com Bi(III).

Os resultados aqui apresentados permitem inferir que o emprego dos sais de bismuto é uma alternativa viável aos sais tóxicos de mercúrio na síntese de guanidinas e de 2-amino-tetrazóis, e que foi desenvolvido um método muito mais aderente aos princípios da Química Verde, em função da baixa toxicidade dos sais de Bi<sup>3+</sup>. Importa destacar que, de uma necessidade inicial de sobrevivência acadêmica diante de um deserto orçamentário de financiamento à pesquisa, como anteriormente mencionado, os sais de bismuto proporcionaram a oportunidade de formar recursos humanos e de mostrar que há problemas sintéticos relevantes que podem ser atacados e se transmutarem em métodos sinteticamente úteis.

## ENAMINONAS, UMA PAIXÃO: DA SÍNTESE ATÉ SUAS REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO FORMAL E APLICAÇÃO NA SÍNTESE FORMAL DE ALCALOIDES, DA ABORDAGEM PASSO A PASSO À REAÇÃO MULTICOMPONENTE

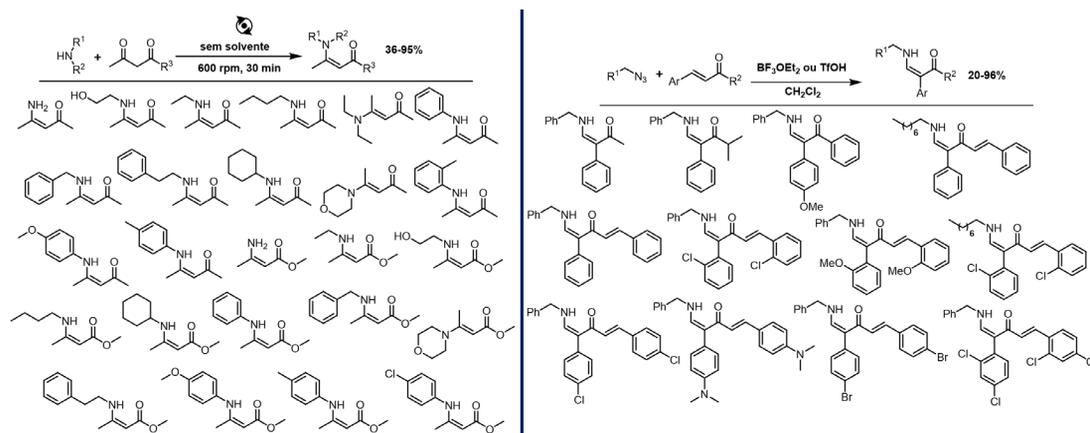
Enaminonas são uma ampla classe de substâncias orgânicas originadas pela união do grupo amina a um grupo retirador de elétrons através do grupo vinila, o que resulta da presença de uma unidade enamina mais estável por estar conjugada, na posição beta, a um grupo carbonila, nitrila, nitro, ou qualquer outro grupo retirador de elétrons.<sup>20</sup> Essa vinologia entre o grupo amina e o grupo retirador de elétrons promove um amplo espectro de variação estrutural e de reatividade química. Quando o grupo da posição beta é uma cetona ou éster, temos as enaminonas *stricto sensu*, que são ambifílicas e polidentadas, com intensa aplicação em síntese orgânica.<sup>20</sup> Por esse motivo, são também alvos sintéticos. O GPSQ é fascinado por sua química. Em um texto técnico como este, mas que permite uma digressão mais pessoal e que pode ser mais flexível que o texto científico usual, que é árido quanto às emoções, posso afirmar que as enaminonas são a nossa verdadeira paixão!

Muitos grupos de pesquisa brasileiros têm contribuições significativas na síntese e reatividade de enaminonas. Em 1980 foi publicado o primeiro estudo feito no Brasil sobre a reatividade química dessas substâncias, pelos Professores Connie e Albert Kascheres e, na época, pela estudante de iniciação científica Paula Pilli.<sup>21</sup> A partir desse estudo, a reatividade das enaminonas continuou sendo estudada, de forma independente, também pela Professora Concetta Montanile Kascheres.<sup>3</sup> Desde então, as enaminonas se tornaram uma classe de molécula pedagógica, tamanho é o número de químicos orgânicos sintéticos que foram (e são!) formados sob a sua égide.

O método tradicional de síntese de enaminonas consiste na reação de condensação entre uma amina e um composto beta-dicarbonílico.<sup>20</sup> Como contribuição do GPSQ, introduzimos um componente verde a esse método clássico, empregando mecanoquímica como fonte de energia para acelerar a condensação e, mais importante, na ausência de solvente (Esquema 4).<sup>22</sup> Para ampliar o escopo dos métodos de síntese de enaminonas que não dependem de um composto beta-dicarbonílico como substrato, foi investigado o método de síntese que utiliza enonas e azidas orgânicas, na presença de BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>.<sup>23</sup>

Nossa contribuição foi no emprego de chalconas como fonte do esqueleto carbônico das enaminonas. Pode-se verificar no Esquema 4 que nos produtos obtidos há a migração 1,2 do grupo arila da posição beta para a alfa, o que representa uma nova forma de síntese desse tipo de enaminonas, que

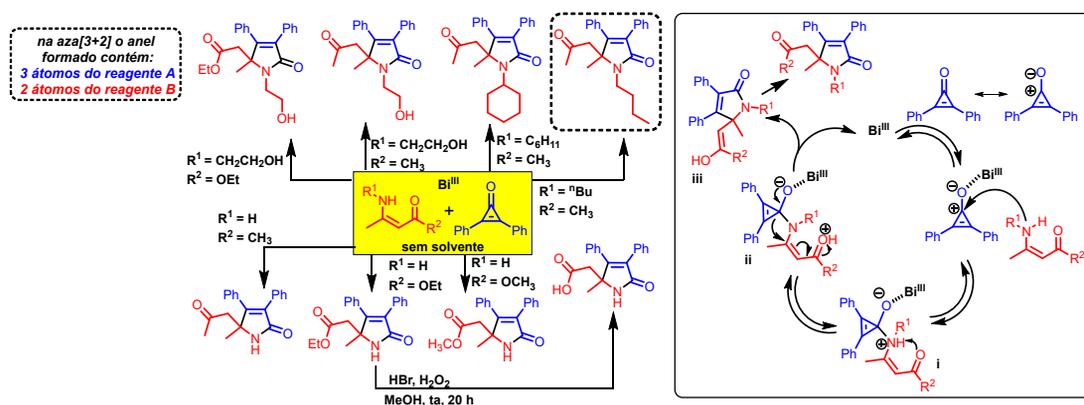
não são facilmente acessadas através do método clássico. Recentemente, a substituição do  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  por TFOH como promotor da reação representou uma simplificação significativa na condução da reação, por não demandar as condições de reação especiais que o  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  requer, além de evitar a formação de isômeros geométricos que ocorrem na presença desse último ácido de Lewis.<sup>24</sup>



**Esquema 4.** Síntese mecanoquímica de enamionas e síntese de alfa-aryl-enamionas empregando chalconas.

Enamionas são reagentes camaleônicos, adaptando-se à reatividade do eletrófilo.<sup>20</sup> Essa versatilidade vem sendo explorada no GPSQ em função do seu caráter de nucleófilo bidentado diante de eletrófilos também bidentados, como os aceptores de Michael. Essa combinação permite a síntese de heterociclos nitrogenados através de cicloadições formais de várias ordens, como as aza-anelações [3+2] e [3+3], em que dois ou três átomos da enamionas são incorporados ao heterociclo formado. A reação de cicloadição formal aza[3+2] de enamionas acíclicas e difenilciclopropenona é datada de 40 anos e é um exemplo raro de enamionas atuando como nucleófilo e eletrófilo através dos átomos N-C adjacentes.<sup>21</sup>

A possibilidade de modernizar essa interessante reação e testar a atividade biológica dos heterociclos nos levou a reinvestigar essa aza-anelação em condições de reação sem solvente, com aquecimento por micro-ondas e também com catálise via compostos de bismuto, permitindo a união das duas linhas de pesquisa que andavam apartadas (Esquema 5).

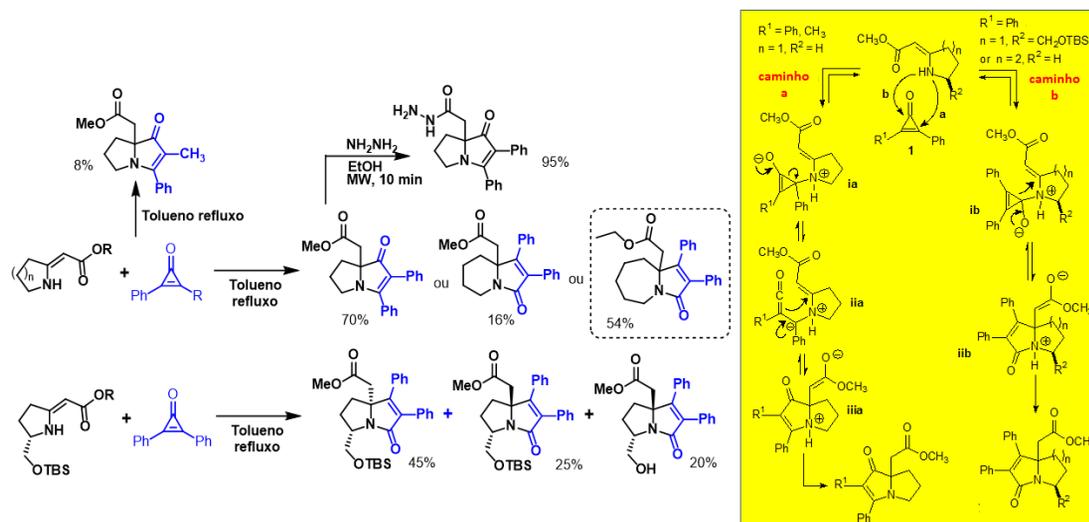


**Esquema 5.** Cicloadição formal aza[3+2] de enamionas acíclicas e difenilciclopropenona catalisada por  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ; síntese de 2-pirrolinonas (em destaque a mais bioativa) e proposta de ciclo catalítico para a reação com bismuto (III).

Um conjunto de 2-pirrolinonas multifuncionalizadas foi sintetizado a partir da reação de cicloadição formal aza[3+2]. Para enamionas primárias (com  $\text{NH}_2$ ) foi desenvolvida a reação sem solvente sob aquecimento de micro-ondas, enquanto o emprego de  $\text{Bi}_2\text{O}_3$  como catalisador, sob aquecimento convencional, foi a estratégia mais adequada quando se emprega enamionas secundárias (com  $\text{NHR}$ ). Essas condições permitiram a síntese de 2-pirrolinonas com dois substituintes fenílicos vicinais, que

foram avaliadas quanto à citotoxicidade contra células de glioblastoma U251 e C6. Todas as 2-pirrolinonas com essa unidade estrutural foram mais ativas do que aquelas sem, e a destacada no Esquema 5 foi a mais citotóxica e parece ser uma nova possibilidade de candidata antitumoral para esse tumor cerebral agressivo.<sup>25</sup>

O GPSQ foi pioneiro, no Brasil, no emprego de enaminonas heterocíclicas de 5-7 átomos no anel para a síntese de heterociclos mais complexos. Pirrolizidinonas, indolizidinonas e pirroloazepinonas podem ser acessadas em uma etapa quando essa classe de enaminonas é reagida com a difenilciclopropenona, e os resultados encontram-se sumarizados no Esquema 6.<sup>26,27</sup>



**Esquema 6.** Síntese de pirrolizidinonas, indolizidinona e pirroloazepinona através da cicloadição formal aza[3+2] de enaminonas cíclicas e ciclopropenonas e proposta mecanística; em destaque o biciclo mais bioativo.

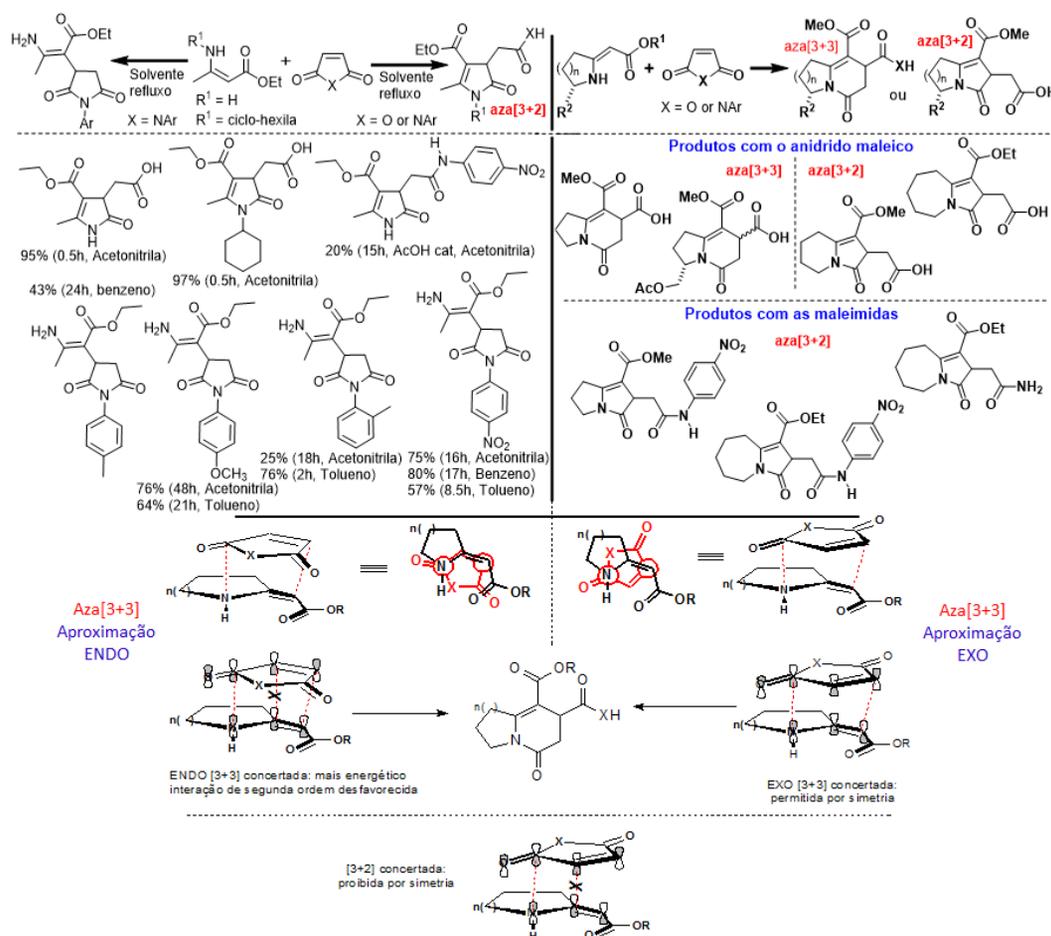
A reatividade da enaminona cíclica de 5 membros se mostrou diferente, pois a regioquímica da aza-anelação é exclusiva na série investigada. Enquanto o biciclo formado representa uma nova enaminona formada com a porção dos átomos da ciclopropenona, as enaminonas de 6 e 7 membros formam uma nova amida com esse mesmo grupo de átomos, portanto com a regioquímica invertida na aza-anelação. Todavia, quando a enaminona quiral de 5 membros derivada do ácido S-piroglutâmico é empregada, a regioquímica dos produtos é a mesma das enaminonas de 6 e 7 membros (Esquema 6). Para explicar esses fatos, a formação da pirrolizidinona a partir da enaminona de 5 membros pode ser racionalizada, pelo caminho **a** da proposta mecanística descrita no Esquema 6, como um processo iônico iniciado pelo ataque do nitrogênio da enaminona ao carbono vinílico da ciclopropenona, produzindo o aduto **ia**, que se transforma no ceteno **iia**. Na sequência, ocorre a ciclização 5-*exo-trig* por meio de uma reação de Michael, formando o enolato **iiia** que fornece o produto. Por outro lado, a presença de um anel de 6 ou 7 membros mais flexível, ou uma substituição adjacente ao nitrogênio da enaminona de 5 membros, deve ser responsável por um ambiente estericamente impedido em torno do nitrogênio nucleofílico das enaminonas cíclicas, e assim direcionar o ataque ao carbono carbonílico da ciclopropenona, caminho **b**. Aqui, novamente, a ciclização de **ib** por meio de uma reação de Michael forma o enolato **iibb**, que fornece os biciclos correspondentes.<sup>26</sup>

A pirroloazepinona em destaque no Esquema 6 (que é o análogo conformacionalmente restringido da 2-pirrolinona mais ativa do Esquema 5) foi ativa em estudo *in vitro* diante das células cancerígenas de glioma, com atividade citotóxica dose-dependente ao promover a parada do ciclo celular das células na fase G0/G1 nas primeiras 24 horas. O efeito apoptótico observado foi dependente do tempo e foi observado também o efeito antimigratório. Além disso, a pirroloazepinona se mostrou seletiva, pois as culturas de células gliais com mistura de células saudáveis de cérebro de rato não exibiram nenhum efeito de citotoxicidade nas células saudáveis após a exposição, o que pode representar um modelo promissor de estrutura antitumoral em novos estudos para a terapia celular de glioma.<sup>27</sup>

O anidrido maleico e as maleimidas são aceptores de Michael de fácil acesso e são empregados extensivamente em síntese orgânica. A reatividade das enaminonas foi investigada diante desses

eletrófilos. Com as enaminonas acíclicas o anidrido maleico fornece o produto da cicloadição formal aza[3+2], enquanto as maleimidias fornecem, na maioria das vezes, o produto de adição de Michael (Esquema 7, superior e esquerda).<sup>28,29</sup> A reatividade especial das enaminonas cíclicas se fez notar novamente nessa cicloadição. Diferentemente das enaminonas acíclicas, na reação do anidrido maleico com a enaminona de 5 membros é formado o produto de cicloadição formal aza[3+3], mas com as enaminonas heterocíclicas de 6 e 7 átomos o resultado é o produto de cicloadição formal aza[3+2] (Esquema 7, superior e direita). Todavia, com as maleimidias é possível acessar diretamente tanto o núcleo da pirrolizidinona quanto o da pirroloazepinona, que são produtos da cicloadição formal aza[3+2], em franco contraste com a reatividade das enaminonas acíclicas.

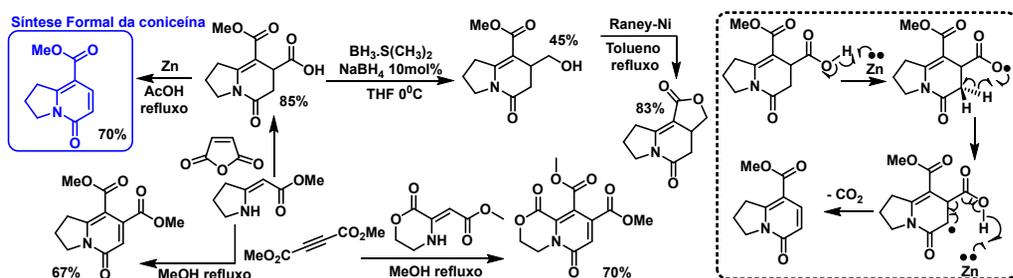
A diferença de reatividade, observada entre as enaminonas de 5 membros e as enaminonas de 6 e 7 membros na reação com anidrido maleico, pode ser explicada pela análise dos orbitais moleculares de fronteira (Esquema 7, inferior e central). A aproximação dos reagentes para aza[3+3] pode ocorrer via modo *endo* ou *exo*. Os sinais dos coeficientes do N e do CH vinílico no HOMO das enaminonas são favoráveis para a interação ligante no carbono 2 e 4 do LUMO do anidrido maleico. No entanto, na aproximação *endo* da aza[3+3] ocorre uma interação secundária antiligante, que leva a um estado de transição de maior energia do que na aproximação *exo*. Contudo, o modo *exo* é muito dependente do volume e planaridade dos reagentes. Assim, a substituição das enaminonas de 5 membros, mais planas, pelos anéis de 6 e 7 membros, mais flexíveis e volumosos, resulta em um ambiente estericamente impedido que é desfavorável à aproximação *exo* [3+3] e a via de reação [3+2] é seguida. As aproximações *endo/exo* para a reação aza[3+2] não são favorecidas, pois há sempre a interação fora de fase entre os orbitais, como indicada para a *exo* no Esquema 7 (inferior).<sup>29</sup>



**Esquema 7.** Reatividade de enaminonas acíclicas e cíclicas com o anidrido maleico e maleimidias: síntese de pirrolizidinona, indolizidinonas e pirroloazepinona via cicloadição formal aza[3+3] ou aza[3+2] e possíveis aproximações para a aza[3+3].

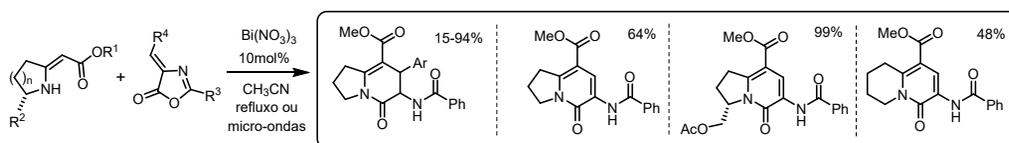
O estado de transição compacto para a aza-anelação [3+3] deve se assemelhar a uma reação aza-ene, e explica por que as enaminonas de 6 e 7 membros não reagem por esse modo com o anidrido. A presença desses anéis mais flexíveis pode ser responsável por um ambiente estericamente impedido, evitando a aproximação para essas enaminonas cíclicas e, assim, conduzindo o ataque inicial do nitrogênio ao carbono carbonílico do eletrófilo, seguida de uma Michael intramolecular, que resulta na aza [3+2]. Com as maleimidas, as interações entre os sítios mole-mole e duro-duro são intensificadas e a adição de Michael seguida do ataque à carbonila do eletrófilo prevalece, formando o produto da aza[3+2]. Portanto, as enaminonas de 5 e 7 membros fornecem produtos de mesmo padrão reacional.<sup>29</sup>

A indolizidinona formada na reação de cicloadição formal aza[3+3] entre o anidrido maleico e a enaminona de 5 membros foi submetida a outras transformações, destacando-se a descarboxilação sofrida na presença de zinco em ácido acético. Essa reação tem o mecanismo radicalar proposto no Esquema 8, e a formação da indolizidinona descarboxilada representa a síntese formal do alcaloide coniceína.<sup>27,30</sup> Também foram realizadas outras aza-anelações da mesma enaminona cíclica para se obter uma pequena coleção de heterociclos para testes antitumorais.<sup>27</sup>

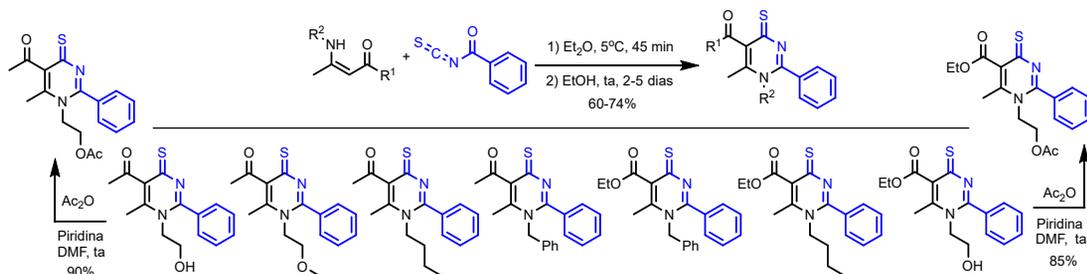


**Esquema 8.** Síntese de heterociclos derivados da enaminona de 5 membros, síntese formal da coniceína e proposta mecanística para a descarboxilação com zinco.

Azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl se mostraram eletrófilos susceptíveis à catálise por  $\text{Bi}^{3+}$  na cicloadição formal aza[3+3] com enaminonas cíclicas, fornecendo o núcleo indolizidinona ou quinolizidinona, dependendo do tamanho do anel da enaminona (Esquema 9). A regioquímica da reação é governada pelas interações preferenciais entre os sítios mole-mole e sítios duro-duro, de forma que o N e o CH vinílico da enaminona se unem ao eletrófilo, respectivamente, no carbono carbonílico e no carbono beta em relação a este último. Os heterociclos sintetizados apresentaram moderada atividade inibitória contra a linhagem de células tumorais humanas HepG-2.<sup>31</sup>



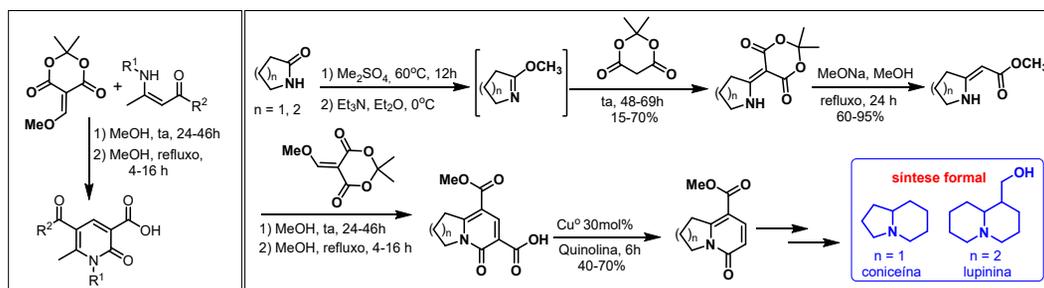
**Esquema 9.** Síntese de indolizidinona ou quinolizidinona via cicloadição formal aza[3+3] de enaminonas cíclicas e azalactonas de Erlenmeyer-Plöchl.



**Esquema 10.** Síntese de tioxopirimidinas via cicloadição formal aza[3+3] de enaminonas e o isotiociano de benzóila.

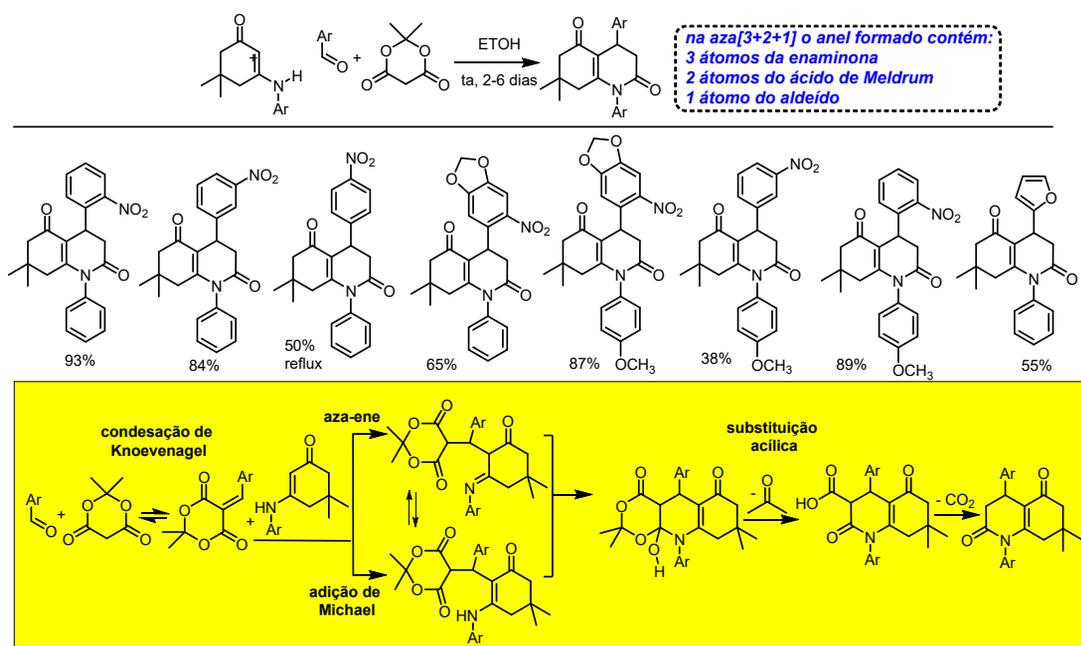
Os exemplos até aqui apresentados mostram que é possível modular as reações de cicloadição formal aza[3+3] das enaminonas pelo emprego de eletrófilos bidentados, e que nessas ciclizações três átomos da enaminona são incorporados ao heterociclo formado, e na maioria delas o N e o C nucleofílico da porção enamina da enaminona integram o anel do novo ciclo. Esse padrão reacional é também observado nas reações de enaminonas acíclicas quando se emprega isotiociano de benzoila como eletrófilo, sendo que as tioxopirimidinas são obtidas regioselectivamente (Esquema 10).<sup>32</sup> Os heterociclos sintetizados foram avaliados quanto à atividade antibacteriana, antifúngica e tripanomicida e alguns foram promissores contra *Candida albicans*, *Micrococcus luteus* e *Trypanosoma cruzi*.<sup>32</sup>

O ácido de Meldrum é muito empregado na preparação de adutos de Knoevenagel, que são eletrófilos com reatividade complementar às enaminonas. Na racionalização da reatividade do ácido de Meldrum, demonstramos que o seu enol é que é a verdadeira espécie nucleofílica.<sup>33</sup> O derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum é facilmente preparado e mostrou ser valioso na síntese de 2-piridonas funcionalizadas em reações de cicloadição formal aza[3+3], tanto com enaminonas acíclicas quanto cíclicas (Esquema 11).<sup>34,35</sup> Com essas últimas enaminonas são formados os núcleos heterobícclicos presentes nos alcaloides pirrolizidínicos, quinolizidínicos e pirroloazepínicos, e empregando as enaminonas cíclicas de 5 e 6 membros foi possível acessar a síntese formal dos alcaloides coniceína<sup>27,30</sup> e lupinina.<sup>36</sup>



**Esquema 11.** Síntese de 2-piridonas via cicloadição formal aza[3+3] de enaminonas com o derivado metoximetilênico do ácido de Meldrum, e seu emprego na síntese formal dos alcaloides coniceína e lupinina.

Recentemente, investigamos a reação tricomponente entre enaminonas derivadas da dimedona, aldeídos aromáticos e o ácido de Meldrum. Essa reação é uma cicloadição formal aza[3+2+1] e se constitui em um método verde e simples de síntese 4-aryl-tetraidroquinolin-2,5-dionas. A reação não requer condições reacionais sofisticadas: ocorre em etanol sem o uso de catálise ou aquecimento. Dois caminhos de reações convergentes podem ser postulados para explicar a formação do heterociclo, e ambos iniciam pela reação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum e o aldeído. No primeiro, há a adição de Michael da enaminona ao aduto de Knoevenagel formado *in situ*, seguido da *N*-acilação intramolecular. Alternativamente, uma reação do tipo aza-ene entre a enaminona e o aduto de Knoevenagel não pode ser descartada, seguida pela adição à carbonila e migração de hidrogênio; em seguida ocorre extrusão de acetona assistida por eliminação de CO<sub>2</sub>, o que fornece os heterociclos após deslocamento de 1,3 de H (Esquema 12).<sup>37</sup>

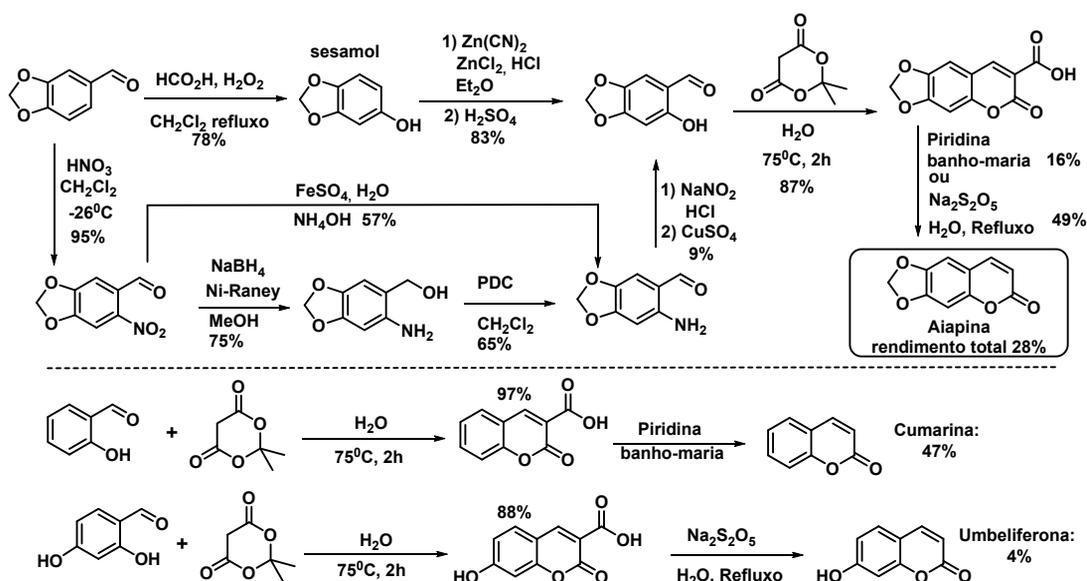


**Esquema 12.** Síntese tricompente de 4-aryl-tetra-hidroquinolina-2,5-dionas: cicloadição formal aza[3+2+1] e mecanismo.

Os resultados aqui apresentados parecem convencer que as enaminonas são mesmo moléculas camaleônicas quanto à sua reatividade, e que suas reações de azacicloadição são uma abordagem viável para a síntese de heterociclos amplamente decorados com grupos funcionais, alguns deles com propriedades biológicas relevantes, e de intermediários avançados para a síntese de alcaloides. O estudo de novas reações bicomponentes de cicloadição formal de enaminonas e outras reações tricompentes aza[3+2+1] e tetracomponentes aza[3+1+1+1] são agora motivo de investigação no GPSQ, tanto empregando micro-ondas quanto mecanoquímica como fonte de energia, quando necessário. Também estamos estudando a síntese e o emprego de 2-aminonaftoquinonas como enaminona poli-funcionalizada para descobrir novos padrões de reatividade e acessar policiclos mais complexos. Mas isto é uma outra história...

## UM POUCO DE QUÍMICA COM O OXIGÊNIO E A SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS “NACIONAIS”

Todos os alvos sintéticos apresentados até aqui possuem o átomo de nitrogênio na estrutura. Contudo, o GPSQ tem incursão também em alvos oxigenados. A síntese de produtos naturais simples que foram isolados por químicos brasileiros chamou a nossa atenção, e a experiência com a preparação do ácido 3-carboxi-cumarínico empregando o ácido de Meldrum<sup>38</sup> nos levou à rota de síntese para algumas cumarinas “nacionais”: aipapina, umbeliferona e a mais simples das cumarinas (Esquema 13). A aiapina foi isolada pela primeira vez em 1936 de uma planta da região amazônica, a aiapana (*Eupatorium ayapana*). Químicos da Universidade Federal do Ceará também a isolaram a partir da imburana-de-cheiro (*Amburana cearensis*) (A. C. Smith, Fabaceae), planta típica do Brasil que ocorre no sertão do Nordeste.<sup>38</sup>



**Esquema 13.** Síntese total de cumarinas naturais isoladas por pesquisadores brasileiros.

Na síntese do Esquema 13, o intermediário-chave 6-hidroxi-piperonal foi obtido pela reação de Dakin do piperonal com  $\text{H}_2\text{O}_2$  e ácido fórmico. Formulação de Gattermann do sesamol forneceu o 6-hidroxi-piperonal. Alternativamente, nitração do piperonal seguida de redução com  $\text{NaBH}_4$  na presença de Ni-Raney forneceu o amino-álcool, que foi oxidado ao amino-aldeído correspondente em 46% de rendimento global. Este último pode ser obtido diretamente em 54% de rendimento global como indicado no Esquema 13, com uma etapa reacional a menos e sem o emprego do reagente de cromo e do Ni-Raney, através da redução seletiva do grupo nitro empregando-se  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{FeSO}_4$ . Para a síntese do 6-hidroxi-piperonal por essa rota foram avaliadas diversas tentativas de diazotação, sem sucesso. A única condição que forneceu o 6-hidroxi-piperonal foi a decomposição do sal de diazônio com  $\text{CuSO}_4$ , mas o baixo rendimento dessa reação reduziu o rendimento global a 4%, muito inferior à rota via reação de Gattermann (64% de rendimento total). Os ácidos cumarino-3-carboxílicos precursores dos produtos naturais foram preparados por condensação de Knoevenagel do correspondente 2-hidroxi-benzaldeído e o ácido de Meldrum, por meio de aquecimento em água e em rendimentos superiores a 80%. Em seguida, a descarboxilação dos ácidos forneceu as cumarinas descritas.

## EPÍLOGO

Duas reflexões emanam do que aqui apresentamos. A primeira é que o estudo da reatividade de substâncias polifuncionalizadas, para compreender o potencial sintético das transformações químicas reveladas nesse diálogo com a natureza, encerra potencialidades de descobertas de novos métodos aplicáveis em sínteses formal e total, e na preparação de compostos bioativos. A segunda é menos evidente por estar relacionada ao lado humano que o texto científico normalmente silencia: o encanto em formar novas gerações de químicos orgânicos sintéticos com a sensibilidade para a descoberta com a capacidade de adaptar-se e de trabalhar em equipe. No GPSQ, temos hábitos que suavizam e animam o nosso fazer. Um deles é sair, um dia na semana, para comer acarajé e conversar. Este hábito sobrevive a várias composições do grupo e muitas vezes avança a noite em jantares animados e aprendizado sobre química, comidas, vinhos e vidas. Nesses momentos reafirmamos nossos laços científicos e nosso modo de ser GPSQ. O grupo mudou de nomenclatura em 2020, em sintonia com o que de fato estamos fazendo: a síntese de novos polímeros e de substâncias fluorescentes justificam o termo “Aplicada”, sendo esse adjetivo também apropriado para a síntese de substâncias bioativas – enquanto a Química Verde é tema constante desde o início da pesquisa com bismuto.

Ainda jovem, tomei a decisão de construir um grupo de pesquisa produtivo em Síntese Orgânica na Bahia, de tal sorte que futuros estudantes, se desejassem desenvolver pesquisa na área, não

tivessem como única opção a saída da Bahia, como ocorreu comigo. Julgo que fui exitoso, pois a Síntese Orgânica agora é atividade rotineira na UFBA, com Professores orientando dezenas de estudantes em todos os níveis, proporcionando a formação de recursos humanos e produção científica publicada de forma contínua, algo que era inexistente antes do advento do novo século.

Se um local é desprovido de tradição em uma área da ciência, inventa-se a tradição!

## AGRADECIMENTOS

Aos pesquisadores alunos que passaram e aos que estão no GPSQ. Sem a convicência, inteligência e dedicação de vocês não haveria o que contar. À UFBA, pelas condições de trabalho; as moléculas de O<sub>2</sub> daqui me oxigenam mais que as de outros locais. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior, Financiadora de Estudos e Projetos e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia que financiaram todas as pesquisas na forma de bolsas de estudo e de recursos financeiros.

## REFERÊNCIAS

1. Krishnamurthy, S.; *J. Chem. Educ.* **1982**, *59*, 543.
2. Fuson, R. C.; *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1.
3. Kascheres, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 945.
4. Kascheres, A. J. Em *Química Orgânica Sintética – Brasil*; Comasseto, J. V., ed.; sem editora: São Paulo, 1987, cap 9.
5. <http://www.s bq.org.br/noticia/obitu%C3%A1rio-%E2%80%93albert-james-kascheres-1943-2020>, acessada em Dezembro 2020.
6. National Research Council 1979. *Brazil Chemistry Program: An International Experiment in Science Education*. Washington, DC: The National Academies Press. <https://www.nap.edu/catalog/19886/brazil-chemistry-program-an-international-experiment-in-science-education>, acessada em Dezembro 2020.
7. Pilli, R. A.; de Assis, F. F.; *An. Acad. Bras. Cienc.* **2018**, *90* (1 Suppl. 1), 895.
8. Poss, M. A.; Iwanowicz, E.; Reid, J. A.; Lin, J.; Gu, Z.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5933.
9. Kim, K. S.; Qian, L.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *48*, 7677.
10. (a) Suzuki, H.; Matano, Y., eds.; *Organobismuth Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 2001; Ollevier, T., ed.; *Bismuth-Mediated Organic Reactions*; Springer: New York, 2012; (b) Leonard, N. M.; Wieland, L. C.; Mohan, R. S.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373; (c) Bothwell, J. M.; Krabbe, S. W.; Mohan, R. S.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4649.
11. Mohan, R.; *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 336.
12. Cunha, S.; Costa, M. B.; Napolitano, H. B.; Lauriucci, C.; Vecanto, I.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1671.
13. Cunha, S.; de Macedo Jr., F. C.; Costa, G. A. N.; Neves, D. C.; Souza Neta, L. C. de; Vecanto, I.; Sabino, J. R.; Lauriucci, C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 627.
14. Cunha, S.; da Silva, T. L.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2090.
15. Cunha, S.; Lima, B. R.; Souza, A. R.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 49.
16. Cunha, S.; Rodrigues Jr, M. T.; Silva, C. C.; Napolitano, H. B.; Vencato, I.; Lariucci, C.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10536.
17. Cunha, S.; Rodrigues Jr, M. T.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 49.
18. Batey, R.; Powell, D. A.; *Org. Lett.* **2000**, *20*, 3237.
19. Gomes, A. T.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2014; de Jesus, I. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2016.
20. (a) Ferraz, H. M.; Gonçalves, E. R. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 957; (b) Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 89; (c) Negri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A.; *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 461.
21. Kascheres, C.; Kascheres, A.; Pilli, P. S. H.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5340.
22. Silva, E. E.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2018.
23. (a) Reddy, D. S.; Judd, W. R.; Aubé, J.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3899; (b) Mahoney, J. M.; Smith, C. R.; Johnston, J. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1354; (c) Casey, M.; Donnelly, J. A.; Ryan, J. C.; Ushioda, S.; *Arkivoc* **2003**, *7*, 310; (d) Donald, A. S. R.; Marks, R. E.; *J. Chem. Soc (C)* **1967**, 1188.
24. Cunha, S.; Gomes, A. T.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6710; Cunha, S.; Prates, L.; *Resumos do 17th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, Salvador, Brasil, 2017.
25. Cunha, S.; Serafim, J. C.; de Santana, L. L. B.; Damasceno, F.; Correia, J. T. M.; Santos, A. O.; Oliveira, M.; Ribeiro, J.; Amparo, J.; Costa, S. L.; *J. Heterocyclic Chem.* **2017**, *54*, 3700
26. Cunha, S.; Damasceno, F.; Ferrari, J.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5795.

27. Oliveira, M.; de Santana, L. L. B.; Serafim, J. C.; Santos, A. O.; Quintino, M. P.; Correia, J. T. M.; Damasceno, F.; Sabino, J. R.; Pires, T. R. C.; Coelho, P. L. C.; Lopes, G. P. de F.; Ulrich, H.; Costa, S. L.; Cunha, S.; *Invest. New Drugs* **2020**, *38*, 1257.
28. Cunha, S.; Rodovalho, W.; Azevedo, N.; Mendonça, M. O.; Lariucci, C.; Vencato, I.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 629.
29. Cunha, S.; Santos, A. O.; Correia, J. T. M.; Sabino, J. R.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3284.
30. Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. S.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648.
31. Cunha, S.; Santos Filho, R. F.; Saraiva, K. H.; Azevedo-Santos, A. V.; Menezes, D.; *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3366.
32. Cunha, S.; Bastos, R. M.; Silva, P. O.; Costa, G. A. N.; Vencato, I.; Lariucci, C.; Napolitano, H. B.; Oliveira, C. M. A.; Kato, L.; Silva, C. C.; Menezes, D.; Vannier-Santos, M. A.; *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 111.
33. Filho, M. A. M.; de Santana, L. L. B.; Rivelino, Cunha, S.; *Chem. Phys. Lett.* **2020**, *738*, 136908.
34. Cunha, S.; Silva, V. C.; Napolitano, H. B.; Lariucci, C.; Vencato, I.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 107.
35. Ferrari, J. S.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal da Bahia, Brasil, 2005.
36. Boekelheide, V.; Lodge Jr, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3681.
37. Cunha, S.; de Santana, L. L. B.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 1137.
38. Cunha, S.; de Santana, L. L. B.; *Quím. Nova* **2012**, *35*, 642.
39. Canuto, K. C.; Silveira, E. R.; Bezerra, A. M. E.; *Quím. Nova* **2010**, *33*, 662.
40. Cunha, S.; Iunes, C. E. M.; Oliveira, C. C.; de Santana, L. L. B.; *Quím. Nova* **2015**, *38*, 1125.



## A EVOLUÇÃO CONTEMPORÂNEA DE PESQUISAS EM SÍNTESE ORGÂNICA PARA A FORMAÇÃO DE NOVAS LIGAÇÕES CARBONO – CARBONO E CARBONO – HETEROÁTOMO

Simon J. Garden<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** organocatálise; funcionalização C-H; fotoquímica

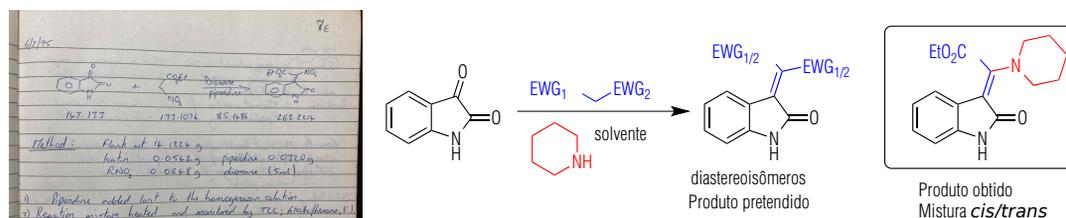
### INTRODUÇÃO

Desembarquei no Galeão, aeroporto internacional do Rio de Janeiro, na véspera do fim do ano de 1994. A viagem de Ottawa para Nova York para Miami e finalmente para o Rio de Janeiro, com troca de avião em cada parada, foi “longa”. O último trecho foi em um avião da Varig, uma antiga empresa estatal de aviação do Brasil.

A saída de Ottawa foi após uma nevasca e temperaturas abaixo de  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A viagem de Miami para o Rio foi tranquila, apesar de tudo, o avião vibrar, pousou “sem problemas” no Galeão, mas o avião só não conseguiu chegar ao terminal. A temperatura dentro do avião já estava começando a ficar desconfortável, mas após sair do avião, descer as escadas e pisar no asfalto do pátio dos terminais, e ter de andar até uma entrada do terminal ... o calor de um Rio de Janeiro em pleno verão, céu azulíssimo e um sol já bastante mais alto no céu para 8 horas da manhã, em comparação com Ottawa, foi um choque térmico para um ser humano do hemisfério norte ainda vestido para temperaturas subzero. “The rest is, as they say, history...”

### NO INÍCIO – A QUÍMICA DE ISATINA

Os estudos iniciais no laboratório do Prof. Angelo C. Pinto envolveram a síntese de isatilidenos (Figura 1) visando investigar a reatividade deles com diazometano. O produto obtido nem sempre foi o produto pretendido... No exemplo mostrado na Figura 1, na reação de nitroacetato de etila com isatina, utilizando piperidina como base, notou-se que a reação não prosseguia com uma quantidade subestequiométrica de base, mas com um excesso da base a isatina era completamente convertida em um produto.

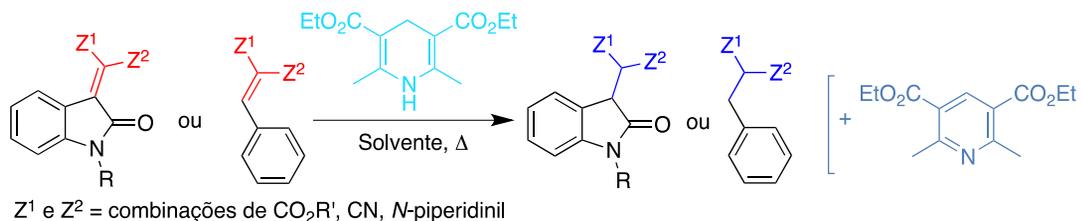


**Figura 1.** Foto do caderno da primeira reação e a equação química da reação generalizada.

A análise espectroscópica do produto purificado revelou que a base era incorporada como parte da estrutura do produto. Inadvertidamente, obtivemos um produto de uma reação multicomponente. Esse mesmo produto seria utilizado posteriormente no estudo da reação de redução biomimética de derivados de isatilidenos e de malonilidenos por transferência de hidrogênio pelo éster de Hantzsch (Figura 2).<sup>1</sup> A variação dos substituintes ( $Z^1$  e  $Z^2$ ) revelou uma dependência da reatividade que correlacionou com a diferença de energia entre o LUMO do substrato e o HOMO do éster de Hantzsch.

Cálculos teóricos eram consistentes com uma transferência de hidreto do C4 do éster de Hantzsch para o carbono exocíclico da ligação dupla dos derivados isatilídenos, resultando em um carbânion oxindólico que era subsequentemente protonado.

Os recursos disponíveis, tanto em termos de diversidade de reagentes quanto financeiro, eram bastante limitados, mas tinha um pote grande de isatina, algumas anilinas e cloral. Não havia sais do tipo  $M_2CO_3$  disponíveis no laboratório, pode ser que tinha em outros laboratórios, mas tinha  $CaH_2$ . O imprevisto na utilização de  $CaH_2$  como base resultou no desenvolvimento de uma metodologia sintética para a *N*-alquilação das isatinas e ampliou a gama de substratos para as outras reações sendo investigadas.<sup>2</sup> Dessa forma, um tempo considerável foi investido visando diversificar os derivados de isatina.



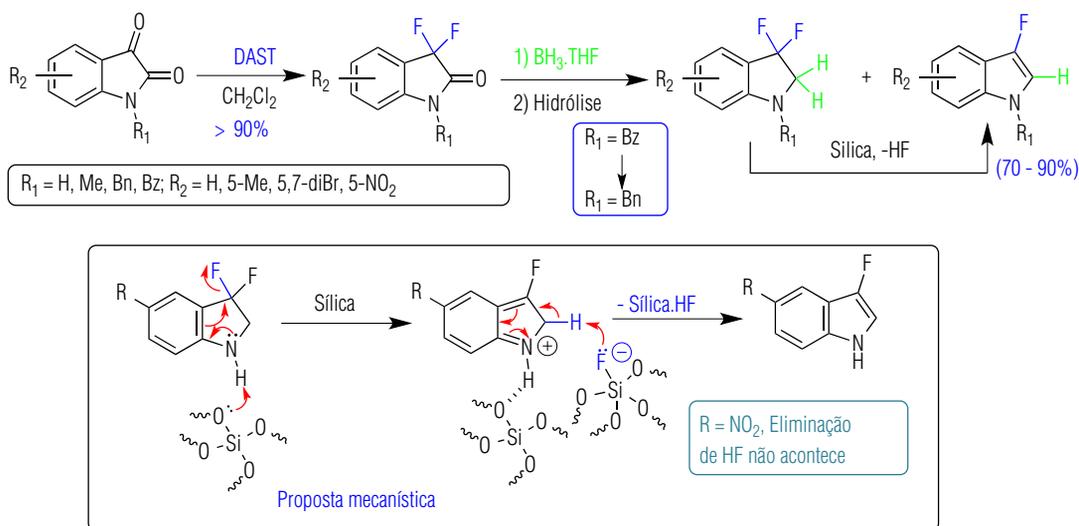
**Figura 2.** A redução biomimética de isatilídenos e malonilídenos pelo éster de Hantzsch.

Os métodos de síntese, a reatividade e as propriedades farmacológicas de derivados de isatina foram revisados na época sob a liderança e esforço do Prof. Joaquim da Silva (IQ-UFRJ).<sup>3</sup> A estrutura da isatina torna esse composto heterocíclico um “bloco de construção” bastante versátil. O anel aromático sofre facilmente reações de substituição eletrofílica aromática ( $S_EAr$ ) regioseletivas. A amida secundária pode ser desprotonada por bases relativamente fracas ou sofrer hidrólise, abrindo o anel heterocíclico para dar derivados do ácido 2-aminobenzoilfórmico, e o grupo C-3 cetônico tem um caráter eletrofílico acentuado. Além disso, é possível reduzir isatinas para derivados de 2-oxindóis, indóis ou indolinas.

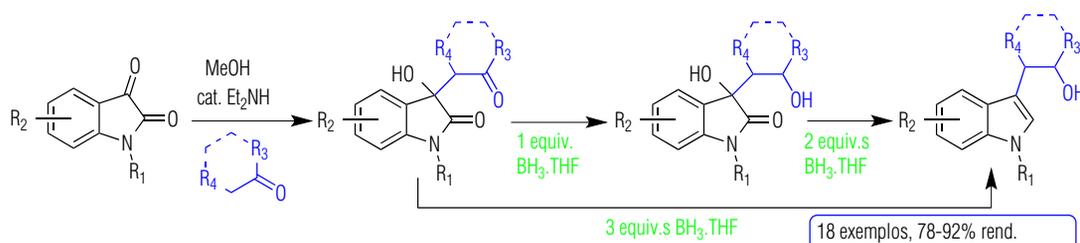
## A REATIVIDADE CETÔNICA

A reatividade acentuada da carbonila C-3 para reações de adição de um nucleófilo fornecendo derivados de 2-oxindóis seguida por uma reação de redução se mostrou como uma estratégia sintética multifacetada para obter derivados indólicos/indolínicos. Estudos anteriores da reação de DAST (dietilamino trifluoreto de enxofre) com isatinas resultaram na obtenção de derivados de 3,3-difluoro-2-oxindóis. A redução desses compostos utilizando uma solução de borana em THF forneceu 3-fluoroindóis com bons rendimentos (Figura 3). Uma análise mais cuidadosa do produto bruto da reação revelou que o produto principal da reação de redução era a difluoroindolina e que a purificação do produto bruto em sílica resultou na eliminação de HF para fornecer os respectivos 3-fluoroindóis. A presença de grupos retiradores de densidade eletrônica no anel aromático inibiram a eliminação do HF resultando preferencialmente na formação dos derivados 3,3-difluoroindolinas mesmo após passagem em coluna de sílica.<sup>4</sup> A diferença de reatividade dos derivados 3,3-difluoroindolina-5-substituídos para obter 3-fluoroindóis era consistente com o mecanismo de eliminação 1,4 de HF, sendo inibido por substituintes (por exemplo, 5- $NO_2$ ) que fortemente tiram densidade eletrônica do anel aromático via ressonância.

A reação aldólica é uma reação clássica para a formação de uma nova ligação C-C e resulta na formação de derivados de compostos  $\beta$ -hidroxicarbonilados. A isatina participa na reação aldólica cruzada como o componente eletrofílico (por não possuir ligações C-H  $\alpha$  à carbonila) levando à formação de derivados de 3-hidroxi-3-acil-2-oxindóis.<sup>5</sup> A redução dos produtos aldólicos utilizando uma solução de  $BH_3$  em THF levou à formação de triptofóis em alto rendimento (Figura 4). A primeira etapa da reação de redução resultou na redução diastereosseletiva da cetona exocíclica com baixa diastereosseletividade ( $\approx$  2:1). Esse intermediário foi isolado e espectroscopicamente caracterizado e subsequentemente reduzido para obter o respectivo triptofol.<sup>6</sup>



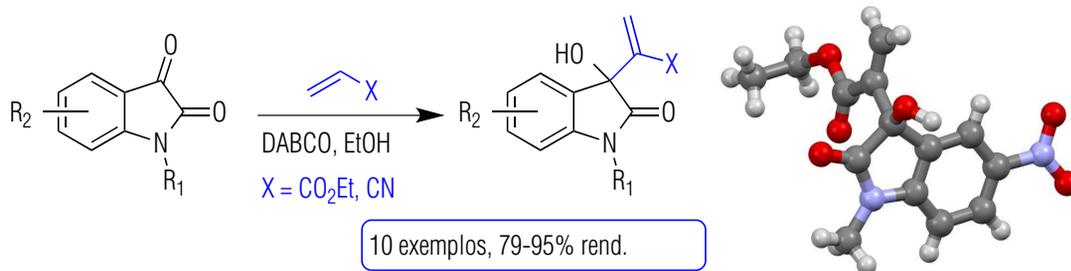
**Figura 3.** Obtenção de 3,3-difluoroindolinas e 3-fluoroindóis a partir de derivados de isatina e o mecanismo de eliminação 1,4 para a formação dos 3-fluoroindóis a partir da 3,3-difluoroindolina.



**Figura 4.** Obtenção de triptofóis a partir de derivados de isatina.

O início do novo milênio trouxe a ampla disseminação dos princípios da química verde (*green chemistry*) e dois conceitos específicos formam a essência da química verde: economia atômica e catálise.<sup>7</sup> O conceito de economia atômica foi introduzido por Trost em 1991,<sup>8</sup> e basicamente orienta que o número máximo dos átomos dos reagentes devem constituir a estrutura dos produtos. Apesar de o artigo de Trost focar no uso de metais de transição para catalisar reações de cicloadição, há outras classes de reação que também têm um alto grau de economia atômica, por exemplo reações multicomponentes tipo Ugi,<sup>9</sup> Biginelli<sup>10</sup> ou Hantzsch.<sup>11</sup>

Na mesma época, a reação de (Morita)-Baylis-Hillman estava na moda.<sup>12</sup> A reação, de certa forma, englobou a essência da química verde. Na maioria dos relatos, aldeídos reagiram com olefinas substituídas (com grupos capazes de estabilizar uma carga negativa transiente) resultando na formação de uma nova ligação C-C entre o carbono da carbonila e o carbono  $\alpha$  da olefina substituída, incorporando 100% dos átomos dos reagentes (economia atômica). Geralmente, aminas e fosfinas terciárias eram utilizadas como catalisadores (podendo em princípio ser recuperados) e a reação era conduzida na ausência de solvente. Por outro lado, existia poucos relatos sobre o uso de cetonas na reação de Baylis-Hillman. Para investigar o uso de isatinas na reação de Baylis-Hillman, etanol foi empregado como solvente visando melhorar a miscibilidade dos reagentes e potencialmente aumentar a estabilidade de intermediários zwitteriônicos.<sup>13</sup> Os adutos de Baylis-Hillman foram obtidos em excelentes rendimentos (Figura 5). Posteriormente, o grupo do Prof. Fernando Coelho (IQ-UNICAMP) relataram o sucesso da reação em meio aquoso<sup>14</sup> e em acetonitrila com tempos reacionais substancialmente menores.<sup>15</sup>

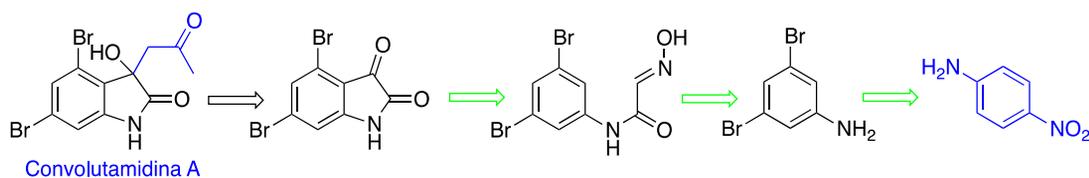


**Figura 5.** A reação de Baylis-Hillman de derivados de isatina e a estrutura de raio-X de etil-2-(3-hidroxi-1-metil-5-nitro-2-oxindolil)acrilato (CCDC 174937).

## CONVOLUTAMIDINA A – ORGANOCATÁLISE

As Convolutamidinas A-E são um grupo pequeno de produtos naturais isolados de uma esponja marinha, *Amathia convoluta*, na costa da Flórida. As Convolutamidinas A-D foram reportadas na literatura em 1995,<sup>16</sup> e a estrutura da Convolutamidina E foi divulgada em 1999.<sup>17</sup> Esses compostos possuem em comum o núcleo heterocíclico 3-hidroxi-4,6-dibromo oxindol e cadeias laterais diferentes ligadas no carbono quaternário C-3. Desses compostos, a Convolutamidina A exibiu uma atividade potente na diferenciação de células de leucemia promioclótica humana HL-60. A amostra da Convolutamidina A apresentou uma rotação ótica = 27,4° (MeOH, c = 0,06) mostrando que o composto era pelo menos predominantemente um enantiômero. Nessa época a configuração (*R/S*) do centro assimétrico em C-3 do núcleo indólico era desconhecida.

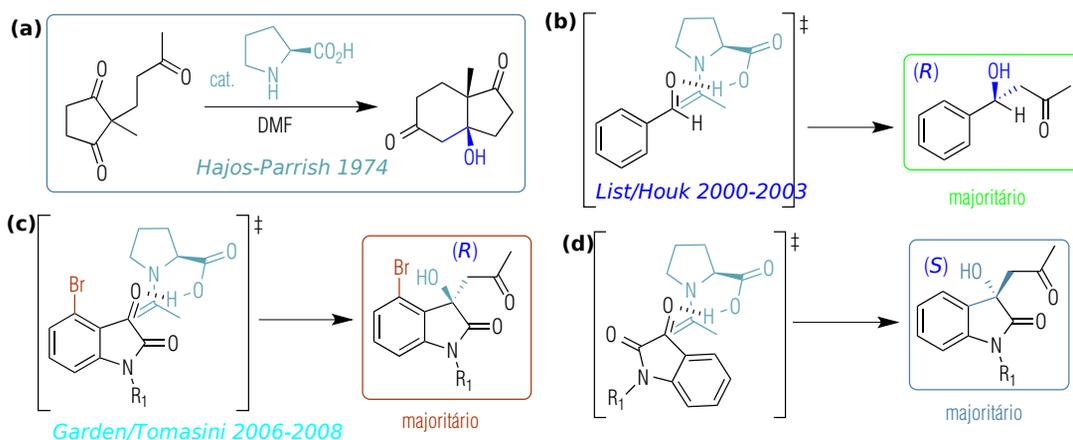
Em princípio, todas as Convolutamidinas poderiam ser preparadas por adição de um nucleófilo no C-3 de 4,6-dibromoisatina. Assim, a síntese de Convolutamidina A foi planejada visando ao uso de uma reação aldólica entre acetona e a 4,6-dibromoisatina para instalar a cadeia lateral (Figura 6).



**Figura 6.** Planejamento retrosintético para a obtenção de 4,6-dibromoisatina e Convolutamidina A.

A 4,6-dibromoisatina era conhecida na literatura, mas o rendimento global para sua síntese a partir de 3,5-dibromoanilina era de apenas 10%.<sup>18</sup> O problema do baixo rendimento estava na síntese do intermediário, a isonitrosoacetanilida. A quebra de paradigma aconteceu observando-se a reação para a obtenção da isonitrosoacet-4,6-dibromoanilida. Quando os reagentes foram aquecidos no meio reacional, uma fase oleosa, escura, imiscível com a fase aquosa se formou. Ela foi dispersada na fase aquosa com a adição de etanol, e após um tempo de aquecimento a formação de um precipitado incolor foi observada. A baixa solubilidade do substrato, o sal hidrocloreto de 4,6-dibromoanilina, no meio reacional, era responsável pelo baixo rendimento da respectiva isonitrosoacetanilida, mas o uso da mistura de solventes água/EtOH permitiu sua obtenção em até 88% rendimento.<sup>19</sup>

As origens da aminocatálise de reações orgânicas têm sido atribuídas ao trabalho de Emil Knoevenagel e a descoberta da reação de condensação de compostos carbonilados, catalisados por aminas primárias ou secundárias ou os respectivos sais, para fornecer os produtos carbonilados  $\alpha,\beta$ -insaturados (a reação clássica de condensação de Knoevenagel).<sup>20</sup> A primeira reação aldólica assimétrica catalisada por uma amina quiral (L-prolina) foi reportada por (Eder-Sauer-Wiechert)-Hajos-Parrish (Figura 7a).<sup>21</sup>

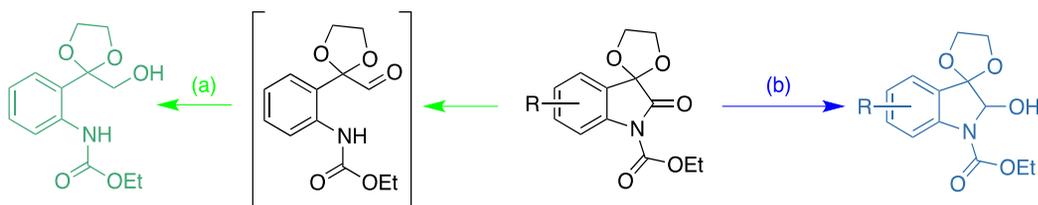


**Figura 7.** (a) Reação de Hajos-Parrish; Representação gráfica para a formação do enantiômero principal do: (b) estado de transição Houk-List para a reação aldol assimétrica organocatalisada (L-prolina) de benzaldeído com acetona; (c) estado de transição análogo de Houk-List para a reação de 4-bromoisatina com acetona catalisada por L-prolina; (d) estado de transição análogo de Houk-List para a reação de isatina com acetona catalisada por L-prolina.

Em 2000, List e Barbas<sup>22</sup> publicaram a reação de aldol assimétrica intermolecular catalisada por L-prolina e Houk,<sup>23</sup> subsequentemente, substanciou a proposta mecanística do estado de transição para a indução assimétrica (Figura 7b). A primeira síntese total assimétrica da Convolutamidina A foi o resultado de uma colaboração com o grupo da Profa. Claudia Tomasini da Universidade de Bolonha, na Itália. O grupo tinha desenvolvido o uso de dipeptídeos baseados em prolina para promover a adição assimétrica de acetona a isatinas (*N*-alquiladas).<sup>24</sup> A Profa. Tomasini prontamente respondeu o meu contato expressando interesse em colaborar na síntese assimétrica da Convolutamidina A, assim uma amostra de 4,6-dibromoisatina foi enviada junto com um exemplar da revista *J. Braz. Chem. Soc.* com a publicação da revisão da química de isatina. A primeira publicação dessa colaboração trouxe a síntese assimétrica e a determinação da configuração do enantiômero predominante da Convolutamidina A, por raio-X de monocristal, como sendo (*R*), e a consequente determinação da configuração do produto natural sendo (*R*) por comparação dos dados de rotação óptica, além dos cálculos DFT preverem que o estado de transição mais baixo em energia resultaria preferencialmente na formação do enantiômero (*R*) (Figura 7c).<sup>25</sup> Experimentalmente, a reação de 4,6-dibromoisatina com acetona à temperatura ambiente com a L-prolina gerou uma mistura racêmica, mas a -15 °C obteve-se um excesso enantiomérico de 55% do enantiômero (*R*). Esses resultados foram contrários aos da reação de acetona com isatina, que resultou na formação do enantiômero (*S*) (Figura 7d). Cálculos DFT e AIM revelaram a presença de um efeito estereoeletrônico na reação com isatina, e que um efeito estérico do substituinte 4-Br seria responsável por impedir a formação do estado de transição estereoeletronicamente favorecido, resultando na inversão da quiralidade do produto aldólico.<sup>26</sup> Além disso, a adição de pequenas quantidades de água à reação aldólica, catalisada por derivados de prolina, aumentou a enantiosseletividade. Cálculos de DFT com uma molécula de água explicitamente incorporada nos estados de transição aldólica reproduziram a enantiosseletividade observada.<sup>27</sup>

## É A REATIVIDADE DA AMIDA?

Normalmente as amidas são consideradas relativamente inertes, sendo necessárias condições reacionais mais agressivas para promover reação. Porém, a transformação de amidas secundárias em derivados tipo imida ou *N*-acilcarbamatos modifica a reatividade da carbonila do grupo acila ligado ao nitrogênio. A redução parcial do grupo acila leva à formação de um precursor de ions *N*-acilimínios, espécies reativas e versáteis para a formação de novas ligações C-C e C-heteroátomo.<sup>28</sup> Na investigação da redução de derivados de carbamatos de espiro-dioxolano-2-oxindóis identificamos condições reacionais para a síntese quimiosseletiva de derivados de: (a) *N*-2-[2-(hidroximetil)dioxolano]fenil carbamato e (b) carbamatos de espiro-dioxolano-2-hidroxiindolinas (Figura 8).<sup>29</sup>

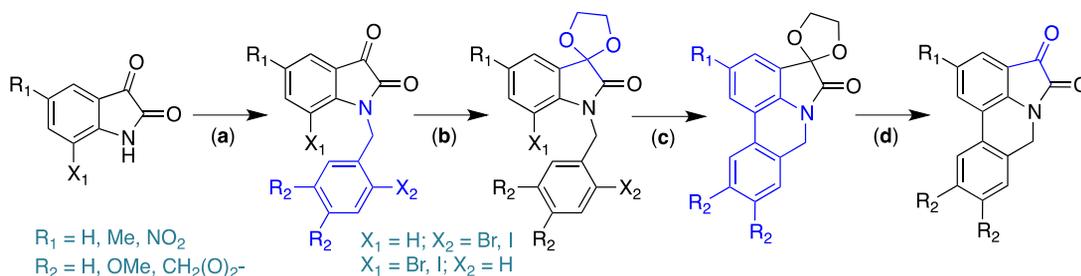


**Figura 8.** Obtenção de derivados de (a) *N*-2-[2-(hidroximetil)dioxolano]fenil carbamato [reagentes: LiBr, NaBH<sub>4</sub>, MeCN] e (b) carbamatos de espiro-dioxolano-2-hidroxiindolinas a partir de espiro-dioxolano-2-oxindóis [reagentes: NaBH<sub>4</sub>, THF].

## A SÍNTESE DE PIRROLOFENANTRIDINAS E FENANTRIDINONAS VIA FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGAÇÕES Csp<sup>2</sup>-H

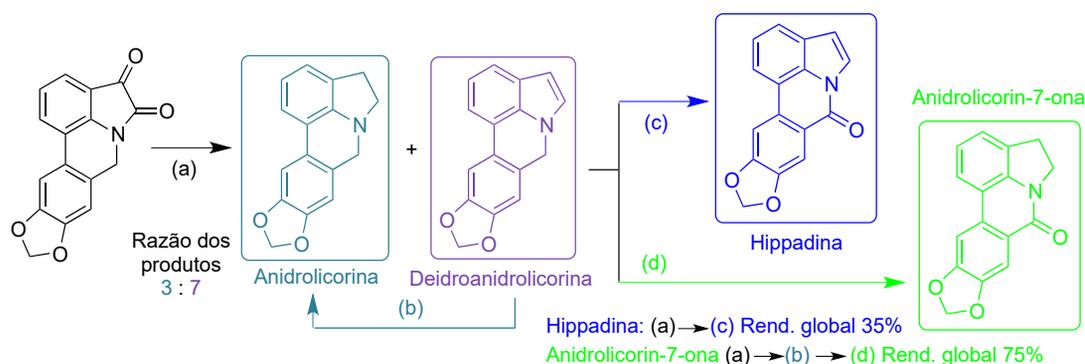
A halogenação regioselectiva do anel aromático da isatina nas posições 5 e 7 contrasta com a posição dos átomos de bromo nas convolutamidas. No processo de diversificação das isatinas disponíveis no laboratório, foi desenvolvida uma reação simples para a monoiodação de isatinas, que consistiu na agitação de uma suspensão de um derivado de isatina em uma solução aquosa metanólica de KICl<sub>2</sub> durante alguns dias. A reação era facilmente acompanhada pela mudança visual da cor do sólido em suspensão e confirmada por análise em CCF. Portanto, derivados 5-F, Cl, Br, não sofreram iodação nessas condições, mas a 5-nitroisatina visualmente sofreu uma mudança e o consumo do substrato foi periodicamente monitorado ao longo de um período de três meses. No caso da 5-nitroisatina, o produto da reação foi caracterizado como sendo o 2,6-diiodo-4-nitroanilina.<sup>30</sup> A metodologia de iodação foi aplicada na iodação de outros sistemas heterocíclicos e com sistemas aromáticos eletronicamente ativados para a reação de S<sub>E</sub>Ar.<sup>31</sup>

A utilização de uma metodologia que mesclava as reações de halogenação e de alquilação (benzilação especificamente) das isatinas resultou em estruturas químicas que levantaram a questão da possibilidade de promover uma reação análoga à reação de Heck (uma reação entre um haleto de arila mais uma olefina para formar uma nova ligação C-C entre os grupos arila e vinila com a eliminação de haleto de hidrogênio).<sup>32</sup> Nessa época, os termos “C-H activation”, “C-H functionalization” e “direct arylation” ainda não eram bem difundidos na literatura, e existiam poucos exemplos de reações de acoplamento cruzado entre um haleto de arila e uma ligação C-H de uma segunda arila para formar uma ligação biarila.<sup>33</sup> Dessa forma, a preparação de derivados de *N*-benzilisatina com um halogênio (bromo ou iodo) na posição 7 da isatina ou na posição *ortho* do grupo benzila apresentou uma oportunidade para investigar uma reação de acoplamento cruzado C-C para formar uma ligação biarila via a funcionalização de uma ligação C-H (Figura 9).



**Figura 9.** Síntese de derivados de 7H-pirrolo[3,2,1-de]fenantridin-4,5-diona: (a) X<sub>2</sub>-BnCl, CaH<sub>2</sub> (ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), DMF; (b) Etileno glicol, tolueno, cat. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (ou APTS); (c) cat. Pd(OAc)<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>NBr, KOAc, DMF; (d) 6 N HCl/THF (1:1 v/v).

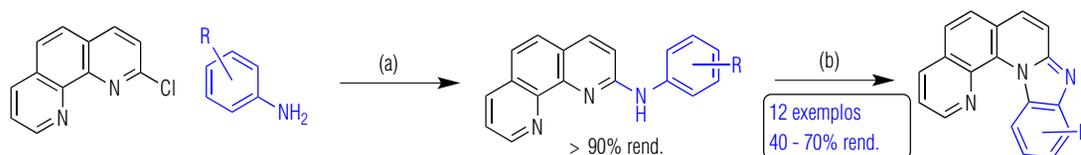
A estratégia sintética ofereceu a possibilidade de realizar a síntese de um grupo de produtos naturais – as pirrolofenantridinas – encontrados em quase todos os gêneros da família Amaryllidaceae (Figura 10).<sup>34</sup> Posteriormente, a reação de arilação direta foi empregada para a síntese de derivados de fenantridinonas e sistemas heterocíclicos análogos e alguns desses produtos mostraram o fenômeno de fluorescência dual.<sup>35</sup>



**Figura 10.** Transformação da dioxolopirrolometilenodioxifenantridindiona nos produtos naturais anidroloricorina, deidroanidroloricorina, anidroloricorin-7-ona e hippadina: (a)  $BH_3 \cdot THF$ ; (b)  $NaCNBH_3, AcOH$ ; (c)  $MnO_2/SiO_2$ ; (d)  $KMnO_4, NaOH, H_2O, CH_2Cl_2$ .

## FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGAÇÕES ARILAS $Csp^2-H$ , AMINAÇÃO C-H

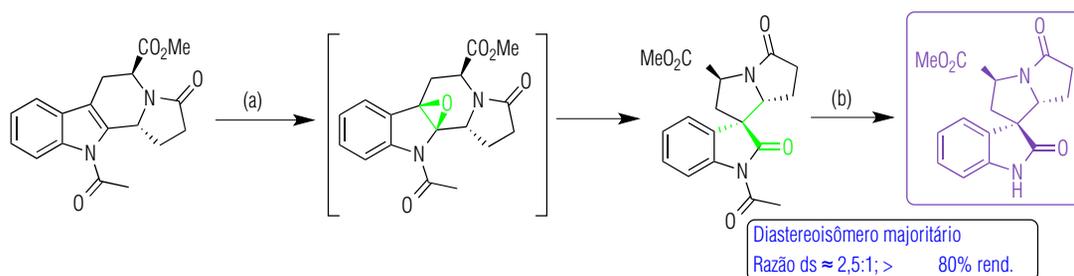
Derivados de *N*-fenilfenantrolina foram preparados por aquecimento de anilinas com 2-clorofenantrolina. Esses compostos mostraram-se luminescentes e suas propriedades fotofísicas foram determinadas.<sup>36</sup> Aquecimento das *N*-fenilfenantrolinas com uma quantidade catalítica de  $Cu(OAc)_2$ /ácido 3-nitrobenzóico em DMSO resultou na obtenção inédita do sistema heterocíclico helicoidal benzoimidazofenantrolina via uma reação de aminação C-H (Figura 11).<sup>37</sup>



**Figura 11.** Obtenção de derivados de benzoimidazofenantrolinas: (a)  $\Delta$ ; (b)  $Cu(OAc)_2, H_2O$ , ácido 3-nitrobenzóico, DMSO.

## REARRANJO OXIDATIVO DE B-CARBOLINAS

O rearranjo oxidativo de derivados de tetraidro- $\beta$ -carbolidina, promovido por dimetildioxirano gerado *in situ*, resultou na formação estereosseletiva de derivados de espiropirrolidino-2-oxindóis, compostos análogos de produtos naturais (Figura 12). A estereosseletividade da reação foi controlada pela estereoquímica dos substratos e cálculos DFT foram condizentes com o rearranjo concertado de um epóxido intermediário levando à formação dos respectivos espiropirrolidino-2-oxindóis.<sup>38</sup>

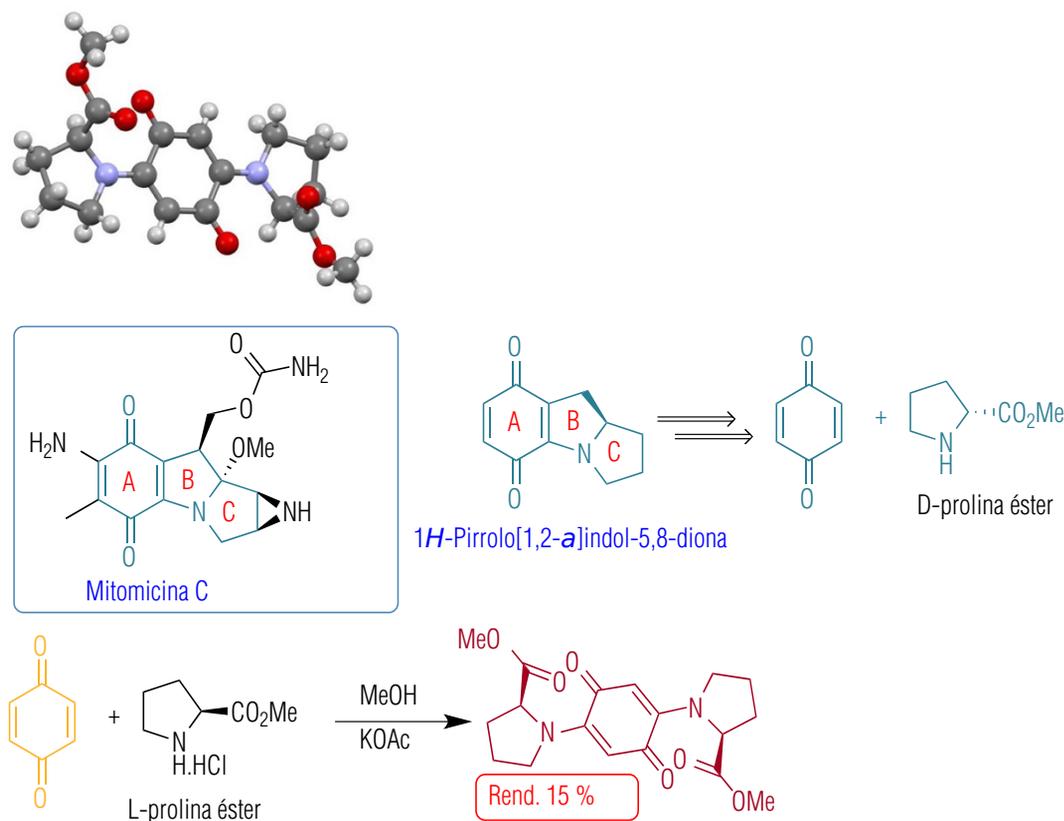


**Figura 12.** Rearranjo oxidativo de *N*-acetil tetraidro- $\beta$ -carbolidinas para obter espiropirrolidino-2-oxindóis. (a) Oxone,  $NaHCO_3, H_2O$ , acetona; (b) MeOH, gotas de AcCl,  $\Delta$ .

## QUINONAS – FUNCIONALIZAÇÃO DE LIGAÇÕES Csp<sup>2</sup>-H

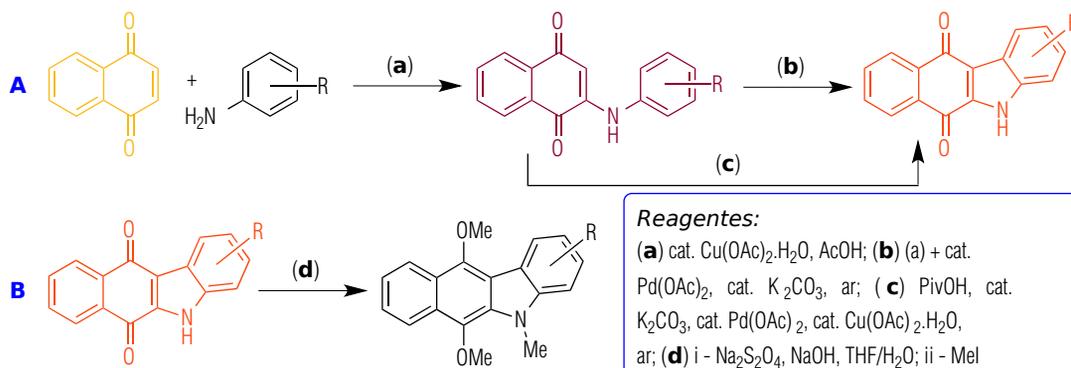
As quinonas são uma classe de compostos bastante interessante, tanto por serem coloridos quanto pelas propriedades químicas, farmacológicas e fotofísicas. Os estudos envolvendo quinonas tem oferecido a possibilidade de diversas colaborações e representam uma parte significativa dos trabalhos do laboratório, tanto na síntese quanto na investigação das propriedades fotoquímicas.

As vezes as ideias iniciais partem de um ponto de partida ingênuo, mas os resultados podem levar o projeto em uma nova direção. Numa simplificação da estrutura do produto natural mitomicina C, uma abordagem sintética visando à obtenção de derivados do sistema tricíclico pirrolo[1,2-*a*]indol-5,8-diona foi investigada (Figura 13). Os experimentos envolveram a reação de benzoquinona com um éster da prolina. O resultado foi uma reação muito complexa. Após a variação das condições reacionais foi possível isolar e caracterizar um dos produtos coloridos como sendo o resultado de uma cascata de reações envolvendo a adição do éster da prolina à benzoquinona, seguida por oxidação, e a adição de um segundo equivalente do éster da prolina seguida por uma segunda oxidação. A determinação estrutural por raio-X de monocristal revelou um produto com simetria C<sub>2</sub> (Figura 13).<sup>39</sup> A complexidade da reação motivou a investigação de sistemas mais simples. A reação de anilina com naftoquinona é conhecida há quase 100 anos, e já fez parte dos estudos do Prof. Emérito Ronald Thomson e de um dos meus orientadores de Doutorado, o Prof. Alex Forrester, da Universidade de Aberdeen. De forma semelhante à reação do éster da prolina com benzoquinona, a reação de naftoquinona com anilina resulta em uma grande variedade de produtos, mas a 2-(*N*-fenil)amino-1,4-naftoquinona é facilmente separada com um rendimento razoável. Em ambas as reações o(s) mecanismo(s) de adição oxidativo resulta(m) em intermediários que podem participar tanto em reações radiculares quanto em reações iônicas, e a participação do oxigênio é importante para a formação do produto final. Por esse motivo, investigamos o uso de Cu(OAc)<sub>2</sub> como um aditivo na reação de anilina com a naftoquinona, o que levou à descoberta de seu efeito catalítico (Figura 14A).<sup>40</sup>



**Figura 13.** A estrutura de Mitomicina C, a conceitualização de uma ideia na forma de uma retroanálise simplificada do sistema tricíclico pirrolo[1,2-*a*]indol-5,8-diona, o experimento e a estrutura do produto por raio-X de monocristal.

Durante o desenvolvimento deste estudo, um trabalho do Prof. Fagnou da Universidade de Ottawa tinha atraído a nossa atenção.<sup>41</sup> Nesse trabalho, o Prof. Fagnou mostrou um exemplo isolado de uma reação de funcionalização de ligações Csp<sup>2</sup>-H em que o substrato 2-(*N*-fenil)amino-1,4-naftoquinona sofria uma reação de ciclização oxidativa para fornecer o sistema heterocíclico benzo[*b*]carbazol-6,11-diona. A reação de ciclização oxidativa foi reinvestigada visando diversificar os produtos. Sob condições modificadas pela inclusão de uma quantidade catalítica de Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, uma série de benzo[*b*]carbazol-6,11-dionas foram preparadas. Dada a semelhança das condições para as duas etapas, o acoplamento oxidativo da anilina com a naftoquinona e a ciclização oxidativa da 2-(*N*-fenil)amino-1,4-naftoquinona, tentamos promover as duas reações de forma *one-pot* sequencial, mas os resultados foram inferiores.



**Figura 14.** Síntese de derivados de: **A** 2-(*N*-fenil)amino-1,4-naftoquinona e benzo[*b*]carbazol-6,11-diona e **B** 6,11-dimetoxibenzocarbazol.

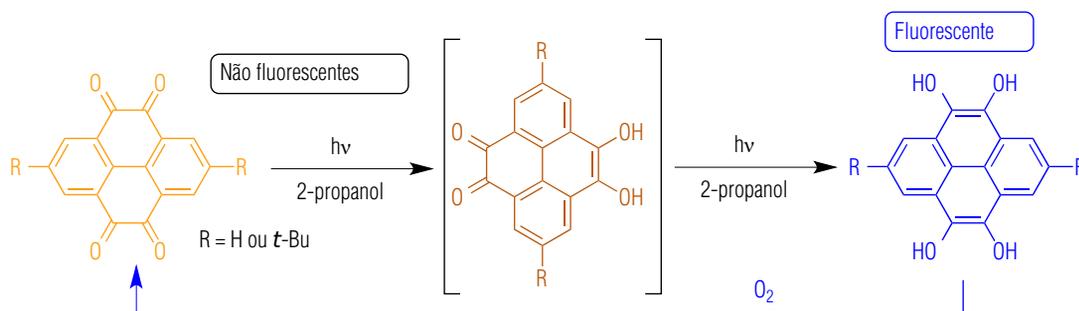
As quinonas absorvem energia na região visível do espectro eletromagnético. Seguindo da fotoexcitação, o estado excitado das quinonas facilmente sofre um processo de cruzamento de sistema (ISC) resultando no estado triplete (T<sub>1</sub>). O rendimento quântico para o processo ISC pode chegar a ser unitário, ou seja, é um processo muito eficiente. O tempo de vida do estado triplete é da ordem de microssegundos, tempo suficiente para difundir, colidir e reagir com um substrato.<sup>42</sup> Infelizmente, não foi possível observar a formação de espécies transientes após estudos com a técnica de absorção de transiente (fotólise por pulso de *laser*) das benzocarbazoldionas, sugerindo que esses compostos rapidamente decaem do estado S<sub>1</sub> para o fundamental após a absorção de luz. Dessa forma, as benzocarbazoldionas foram reduzidas e alquiladas para obter os inéditos dimetoxibenzocarbazóis (Figura 14B). Esses compostos se mostraram altamente luminescentes e suas propriedades fotofísicas eram dependentes da natureza dos substituintes R.<sup>43</sup>

## FOTOCATÁLISE

A área de fotocatalise tem crescido exponencialmente nos últimos 10 anos, mas suas raízes estão nos anos 70 do século passado.<sup>44</sup> Na atualidade, complexos de rutênio e de irídio estão entre os fotocatalisadores mais empregados. A utilização desses complexos tem sido principalmente em solução de forma homogênea, o que dificulta ou impossibilita a recuperação do catalisador na sua forma ativa. Recentemente, descrevemos uma metodologia sintética para ancorar complexos de rutênio (e potencialmente outros complexos de metais de transição preciosos) à lâ de vidro. A atividade fotocatalítica desses novos materiais foi avaliada em reações aeróbicas foto oxidativas e os catalisadores suportados foram reutilizados pelo menos seis vezes sem nenhuma perda significativa de atividade, revelando sua alta estabilidade e reciclabilidade.<sup>45</sup>

O poder oxidativo das quinonas é acentuado no estado excitado e esses intermediários reativos podem participar de forma reversível em processos envolvendo transferência de um elétron ou de um átomo de hidrogênio. A possibilidade do uso do estado excitado das quinonas em reações fotorredox foi descrita por Goodman, Nicodem (IQ-UFRJ) e Whitten em 1988.<sup>46</sup> Esses autores mostraram que a fotorredução da β-lapachona era reversível, e sugeriram que os intermediários formados, devido aos

processos de transferência de um elétron/próton ou átomo de hidrogênio ao triplete da quinona, eram metaestáveis e poderiam persistir “por tempo suficiente para serem usados como reagentes em outros processos escuros [etapas independente de luz] sem a necessidade de reagentes sacrificiais ou catalisadores complexos”.<sup>46</sup> Em um estudo recente, investigamos a reatividade dos estados excitados do estado triplete de derivados de pireno-4,5-diona e pireno-4,5,9,10-tetrona. Os respectivos estados triplete foram caracterizados espectroscopicamente e a fotoreatividade com relação às reações de abstração de átomos de hidrogênio (fotossensibilizador tipo I) foi estudada cineticamente. As quinonas fotoexcitadas também foram capazes de gerar oxigênio singlete com alta eficiência (fotossensibilizador tipo II). A fotólise sob condições *steady-state* resultou na redução das quinonas para os respectivos *orto*-hidroquinonas poliaromáticos. Na presença de oxigênio as *orto*-hidroquinonas foram oxidadas para as quinonas (Figura 15). Devido ao poder oxidativo do estado excitado das quinonas e a facilidade de oxidar os intermediários reduzidos esperamos explorar as propriedades redox destas quinonas em reações catalíticas fotorredox.<sup>47</sup>



**Figura 15.** Fotorredução de pirenotetronas e a reação de oxidação dos pirenotetróis para regenerar as pirenotetronas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, o grupo está focado em desenvolver reações de funcionalização de ligações C-H visando à formação de novas ligações C-C, C-N, e C-O em sistemas poli-(hetero)aromáticos com a finalidade de explorar as propriedades fotofísicas e o estudo da fotoreatividade das quinonas.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer: ao Prof. Angelo C. Pinto (*in memoriam*), pela oportunidade de participar e orientar o desenvolvimento de diversas teses de doutorado e dissertações de mestrado quando eu ainda era pós-doc/pesquisador visitante no laboratório e posteriormente como professor do Instituto de Química, UFRJ; à Fiocruz/Farmanguinhos, pelos recursos do PAPES II (1997) – o meu primeiro projeto de financiamento; às agências de financiamento CNPq, CAPES e especialmente FAPERJ, em momentos lúcidos os governantes eleitos entenderam a importância de investir recursos para o benefício da sociedade; ao programa de pós-graduação de Química Orgânica e posteriormente ao programa de pós-graduação de Química do Instituto de Química e o Instituto de Química, pelo apoio à infraestrutura que tantos contribuírem para construir e tentam manter – uma tarefa hercúlea. Finalmente é imprescindível agradecer aos alunos de graduação e de pós-graduação, e aos colegas de trabalho, sem as contribuições de vocês eu seria apenas um monólogo.

## REFERÊNCIAS

- Garden, S. J.; Guimaraes, C. R. W.; Correa, M. B.; Oliveira, C. A. F.; Pinto, A. C.; Alencastro, R. B.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8815.
- Garden, S. J.; Torres, J. C.; Da Silva, L. E.; Pinto, A. C.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1679.
- Da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273.
- Torres, J. C.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; Da Silva, F. S. Q.; Boechat, N.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1881.
- Braude, F.; Lindwall, H. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 325.
- Garden, S. J.; da Silva, R. B.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399.
- Linthorst, J. A.; *Found. Chem.* **2010**, *12*, 55.
- Trost, B. M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
- a) Tripolitsiotis, N. P.; Thomaidi, M.; Neochoritis, C. G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 6525; b) Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- De Souza, R. O. M. A.; da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C.; *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
- Santos, V. G.; Godoi, M. N.; Regiani, T.; Gama, F. H. S.; Coelho, M. B.; de Souza, R. O. M. A.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J.; *Chem. - Eur. J.* **2014**, *20*, 12808.
- a) Ciganek, E.; *Org. React.* **2004**, 201; b) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
- Garden, S. J.; Skakle, J. M. S.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1969.
- Gomes, J. C.; Sirvent, J.; Moyano, A.; Rodrigues, M. T.; Coelho, F.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5838.
- Fernandes, F. S.; Santos, H.; Lima, S. R.; Conti, C.; Rodrigues, M. T.; Zeoly, L. A.; Ferreira, L. L. G.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Coelho, F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112418.
- a) Kamano, Y.; Zhang, H.-p.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783; b) Zhang, H.-p.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523.
- Kamano, Y.; Kotake, A.; Hashima, H.; Hayakawa, I.; Hiraide, H.; Zhang, H.-p.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Hayashi, M.; Pettit, G. R.; *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1999**, *64*, 1147.
- Baker, B. R.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; McEvoy, F. J.; Williams, J. H.; *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 149.
- Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1501.
- List, B.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730.
- a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615; b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; b) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- Luppi, G.; Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Tomasini, C.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7418.
- Luppi, G.; Monari, M.; Correa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017.
- Correa, R. J.; Garden, S. J.; Angelici, G.; Tomasini, C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 736.
- Angelici, G.; Correa, R. J.; Garden, S. J.; Tomasini, C.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 814.
- Wu, P.; Nielsen, T. E.; *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811.
- a) Garden, S. J.; Correa, M. B.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7617; b) Garden, S. J.; Correa, M. B.; Pinto, A. C.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2007**, *63*, o234; c) Garden, S. J.; Correa, M. B.; Pinto, A. C.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2007**, *63*, o2453.
- Garden, S. J.; Torres, J. C.; de Souza Melo, S. C.; Lima, A. S.; Pinto, A. C.; Lima, E. L. S.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2089.
- a) Garden, S. J.; Custodio, C. A.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2007**, *63*, o408; b) Low, J. N.; Skakle, J. M. S.; Garden, S. J.; Wardell, J. L.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2006**, *C62*, o441; c) Garden, S. J.; Pinto, A. C.; Wardell, J. L.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2006**, *C62*, o321; d) Garden, S. J.; Glidewell, C.; Low, J. N.; Skakle, J. M. S.; Wardell, J. L.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2005**, *C61*, o145; e) Garden, S. J.; Glidewell, C.; Low, J. N.; Skakle, J. M. S.; Wardell, J. L.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2005**, *C61*, o450; f) Low, J. N.; Garden, S. J.; da Cunha, F. R.; Glidewell, C.; Skakle, J. M. S.; Wardell, J. L.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2004**, *C60*, o12; g) Garden, S. J.; Wardell, J. L.; Skakle, J. M. S.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2004**, *C60*, o328; h) Garden, S. J.; Cunha, F. R.; Glidewell, C.; Low, J. N.; Skakle, J. M. S.; Wardell, J. L.; *Acta Crystallogr. C* **2004**, *60*, o12; i) Garden, S. J.; Fontes, S. P.; Wardell, J. L.; Skakle, J. M. S.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, *B58*, 701; j) Garden, S. J.; Cunha, F. R.; Wardell, J. L.; Skakle, J. M. S.; Low, J. N.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2002**, *C58*, o463; k) McWilliam,

- S. A.; Skakle, J. M. S.; Low, J. N.; Wardell, J. L.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; Torres, J. C.; Glidewell, C.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2001**, C57, 942; l) Garden, S. J.; Glidewell, C.; Low, J. N.; McWilliam, S. A.; Pinto, A. C.; Skakle, J. M. S.; Torres, J. C.; Wardell, J. L.; *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **2001**, C57, 1212.
32. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.
33. a) Harayama, T.; Akiyama, T.; Kawano, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 1634; b) Ames, D. E.; Opalko, A.; *Tetrahedron* **1984**, 40, 1919.
34. a) Garden, S. J.; Torres, J. C.; Pinto, A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, 11, 441; b) Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 9889.
35. da Costa, R. L.; da Silva, D. A. F.; de Lucas, N. C.; Garden, S. J.; *Quim. Nova* **2016**, 39, 310.
36. Teixeira, R. I.; da Silva, R. B.; Gaspar, C. S.; de Lucas, N. C.; Garden, S. J.; *Photochem. Photobiol.* **2021**, 97, 47
37. da Silva, R. B.; Teixeira, R. I.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Garden, S. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 812.
38. Marcal, L. L.; Garden, S. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 19.
39. Garden, S. J.; Skakle, J. M. S.; Tiekink, E. R. T.; Wardell, J. L.; *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2010**, 66, o2071.
40. Lisboa, C. S.; Santos, V. G.; Vaz, B. G.; de Lucas, N. C.; Eberlin, M. N.; Garden, S. J.; *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5264.
41. Liegault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5022.
42. a) Teixeira, R. I.; Goulart, J. S.; Correa, R. J.; Garden, S. J.; Ferreira, S. B.; Netto-Ferreira, J. C.; Ferreira, V. F.; Miro, P.; Marin, M. L.; Miranda, M. A.; de Lucas, N. C.; *RSC Adv.* **2019**, 9, 13386; b) Teixeira, R. I.; dos Santos, I. C.; Garden, S. J.; Carneiro, P. F.; Ferreira, V. F.; de Lucas, N. C.; *ChemistrySelect* **2017**, 2, 11732; c) Oliveira, R. C. S.; Correa, R. J.; Teixeira, R. S. P.; Queiroz, D. D.; Souza, R. S.; Garden, S. J.; de Lucas, N. C.; Pereira, M. D.; Bello Forero, J. S.; Romani, E. C.; Ribeiro, E. S.; *J. Photochem. Photobiol., B* **2016**, 165, 1; d) de Lucas, N. C.; Santos, G. L. C.; Gaspar, C. S.; Garden, S. J.; Netto-Ferreira, J. C.; *J. Photochem. Photobiol., A* **2014**, 294, 121; e) Firme, C. L.; Garden, S. J.; de Lucas, N. C.; Nicodem, D. E.; Correa, R. J.; *J. Phys. Chem. A* **2013**, 117, 439; f) de Lucas, N. C.; Ruis, C. P.; Teixeira, R. I.; Marcal, L. L.; Garden, S. J.; Correa, R. J.; Ferreira, S.; Netto-Ferreira, J. C.; Ferreira, V. F.; *J. Photochem. Photobiol., A* **2013**, 276, 16; g) de Lucas, N. C.; Correa, R. J.; Garden, S. J.; Santos, G.; Rodrigues, R.; Carvalho, C. E. M.; Ferreira, S. B.; Netto-Ferreira, J. C.; Ferreira, V. F.; Miro, P.; Marin, M. L.; Miranda, M. A.; *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, 11, 1201; h) de Lucas, N. C.; Fraga, H. S.; Cardoso, C. P.; Correa, R. J.; Garden, S. J.; Netto-Ferreira, J. C.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 10746; i) de Lucas, N. C.; Elias, M. M.; Firme, C. L.; Correa, R. J.; Garden, S. J.; Netto-Ferreira, J. C.; Nicodem, D. E.; *J. Photochem. Photobiol., A* **2009**, 201, 1; j) de Lucas, N. C.; Correa, R. J.; Albuquerque, A. C. C.; Firme, C. L.; Garden, S. J.; Bertoti, A. R.; Netto-Ferreira, J. C.; *J. Phys. Chem. A* **2007**, 111, 1117.
43. Lisboa, C. S.; de Lucas, N. C.; Garden, S. J.; *Dyes Pigm.* **2016**, 134, 618.
44. a) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10034; b) Liu, Y.-Y.; Liu, J.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J.; *Top. Curr. Chem.* **2019**, 377, 37; c) Vega-Peñaloza, A.; Mateos, J.; Companyó, X.; Escudero-Casao, M.; Dell'Amico, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 1082.
45. Teixeira, R. I.; de Lucas, N. C.; Garden, S. J.; Lanterna, A. E.; Scaiano, J. C.; *Catal. Sci. Technol.* **2020**, 10, 1273
46. Ci, X.; da Silva, R. S.; Goodman, J. L.; Nicodem, D. E.; Whitten, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8548.
47. Teixeira, R. I.; Garden, S. J.; de Lucas, N. C.; *J. Photochem. Photobiol., A* **2020**, 401, 112777.

## SÍNTESE ORGÂNICA NO LQBO DA UFSCar

Timothy John Brocksom<sup>a</sup> e Gabriel Hiroshi Seki Rosa<sup>a</sup>

Palavras-chave: terpenóides; Diels-Alder; catálise

## INTRODUÇÃO

A síntese orgânica moderna é uma atividade fundamental na nossa sociedade e vem passando por constantes renovações e reinvenções, em especial, a partir do início deste século. A construção e produção de moléculas orgânicas são de grande importância para a humanidade, desde os compostos mais simples para transporte, aquecimento, até as matérias-primas (*commodity chemicals*) para as cadeias de produção, levando às moléculas mais complexas encontradas em polímeros, plásticos, medicamentos, corantes, perfumes, flavorizantes e tantos outros produtos úteis em nosso dia a dia (Figura 1). Adicionalmente, a síntese orgânica está em crescente demanda por cientistas das áreas físicas e biológicas que necessitam de moléculas para as suas atividades de pesquisa. É muito claro que essa atividade exige uma procura permanente por eficiência, segurança, sustentabilidade, custo e real necessidade. Também, é fundamental o treinamento das próximas gerações com a melhor qualidade possível.



**Figura 1.** Síntese orgânica na sociedade moderna (CC0 1.0 – imagens de livre acesso - [www.creativecommons.org](http://www.creativecommons.org)).

O Laboratório de Química Bio-Orgânica (LQBO) teve o seu início no IQ-USP nos primeiros anos da década de 1970, com uma proposta de pesquisas sínteses orgânicas dirigidas por planejamento orientado pela biossíntese dos produtos naturais, o que depois passou a ser chamado de biomimético e bio-inspirado. O nosso lema sempre foi de que *Nature knows best* levando-nos à ideia de utilizar monoterpenos naturais abundantes da flora brasileira como matérias-primas e o que hoje se enquadram na utilização da biomassa. Assim, procuramos desenvolver primeiramente novas metodologias apropriadas para posterior incorporação em sínteses de moléculas mais complexas, uma estratégia chamada então de *model studies*.

A seguir apresentaremos alguns exemplos mais recentes de metodologias e sínteses do nosso laboratório, lembrando que o último livro sobre a Síntese Orgânica no Brasil é de 1994.<sup>1,2</sup>

## METODOLOGIAS

Se, por um lado, não há reações realmente *novas* desde a descoberta (por *serendipity*?) da reação de *Pauson-Khand* em 1973,<sup>3</sup> por outro a forma de execução tem mudado tremendamente nos últimos 50 anos. Sem dúvidas, grandes inovações foram obtidas pela introdução de catalisadores metálicos incluindo praticamente toda a tabela periódica. Frequentemente a lista de reagentes e catalisadores comerciais é tão extensa e certamente de custo muito elevado, o que desestimula as suas aplicações na pesquisa científica. As tabelas obrigatórias de escopo geralmente envolvem inúmeros substratos com muita semelhança estrutural e, obviamente, os exemplos com rendimentos baixos eventualmente aparecem na informação suplementar e sem destaque. Estes aspectos estão em discussão acalorada, o que deve levar para um aperfeiçoamento dos estudos. Também é requisito apresentar um mecanismo plausível até para reações complexas, e que ocorrem em várias etapas. Como a área tradicional de físico-química orgânica está em declínio por falta de financiamento adequado, a solução inovadora tem sido calcular/modelar os mecanismos com programas computacionais. Novamente há discussões sobre a validade dessa abordagem.

Essa situação pode se contrapor aos interesses científicos *blue-sky* de encontrar resultados inesperados e imprevisíveis (*serendipity*),<sup>4</sup> que também são desejáveis. Por outro lado, a tremenda expansão mundial em atividades nesta área, com a procura por resultados “inéditos” aumenta as chances de encontrar o chamado *serendipity*. A procura por projetos com a garantia de dar certo logo na sua apresentação às agências de fomento, leva à expectativa do produto “esperado” e “desejado”, enquanto outros produtos são descartados, porém, são muito mais interessantes para o nosso conhecimento. Um exemplo nosso será apresentado adiante. Vale a pena lembrar que as metodologias relevantes são utilizadas em sínteses, enquanto sínteses inovadoras frequentemente necessitam de novas metodologias.

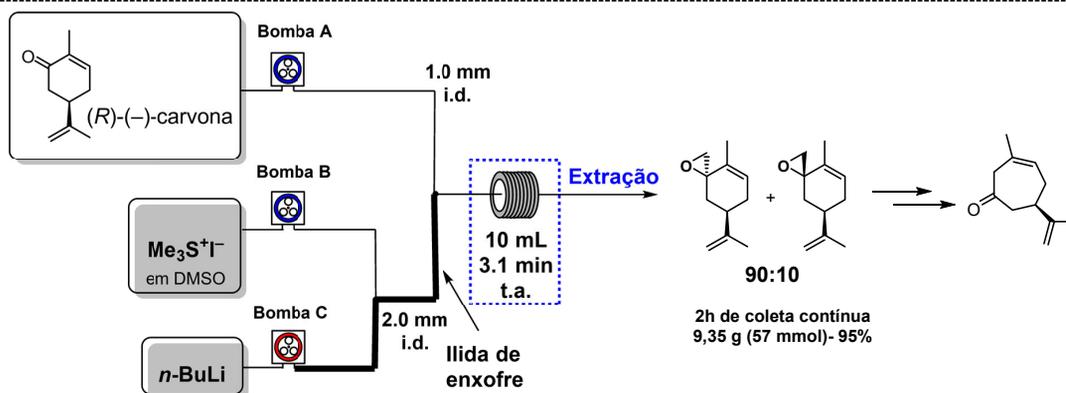
Do ponto de vista visual, os laboratórios de química orgânica desde 1900 até 2020 não mudaram praticamente nada, especialmente nos laboratórios de ensino. Evidentemente a química orgânica em execução se transformou totalmente, e apareceram discretamente equipamentos novos com intuítos de auxiliar o nosso trabalho, incluindo ultrassom, micro-ondas, fluxo contínuo e, certamente, os potentes computadores rodando algoritmos de inteligência artificial capazes de entregar até análises retrossintéticas. Ademais, muito em breve, podemos esperar a chegada das máquinas independentes dotadas de perfeição robótica.<sup>5</sup>

O fluxo contínuo moderno (em síntese química) que começou a aparecer em laboratórios acadêmicos a partir de 2006, foi o que chamou muito mais a nossa atenção nos últimos anos. Em 2014 conseguimos encaminhar o Dr. Leandro Carvalho para estagiar com o Prof. Steven Ley em Cambridge. O projeto do nosso laboratório procurava achar uma forma eficiente e escalonável de expandir o anel de seis carbonos da carvona para uma cicloeptenona enantiopura,<sup>6,9</sup> intermediário-chave na síntese de sesquiterpenos guaianos bioativos (Esquema 1).<sup>10,11</sup> A “epoxidação” da carvona foi feita com a reação de Corey-Chaykovsky. O iodeto de trimetilsulfônio foi desprotonado com BuLi utilizando DMSO como solvente e, numa escala de 10-20 gramas de carvona, apresenta uma série de riscos para o procedimento em batelada. Por outro lado, num sistema operando em regime de fluxo contínuo há muito mais segurança no manuseio da solução comercial de BuLi, com um inesperado benefício de poder utilizar o solvente reacional (DMSO) sem prévia purificação ou tratamento.<sup>12</sup> A posterior expansão do anel foi executada por um rearranjo Tiffeneau–Demjanov quimio- e regioselectivo.

É essencial destacar aqui a liderança do Prof. Kleber Thiago de Oliveira no desenvolvimento dessa técnica em nosso laboratório (veja o capítulo dele neste livro).<sup>13,14</sup> Também queremos agradecer-lo pela grande colaboração científica e pessoal.

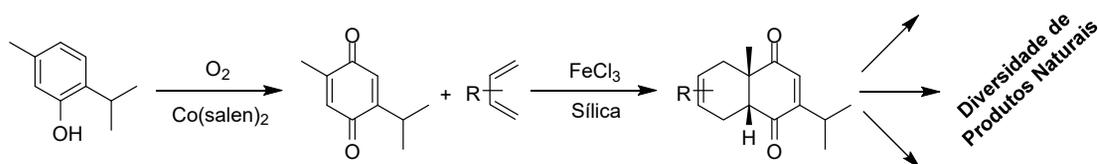
Voltando à catálise, devemos destacar que o nosso longo interesse em cicloadições [4+2] se iniciou em 1966 durante uma disciplina de pós-graduação ministrada pelo Prof. Robert Ramage, que nos apresentou a grande novidade da Conservação da Simetria de Orbitais Moleculares e as regras de Woodward-Hoffmann. A nossa aprendizagem não foi instantânea, mas, felizmente, após as contribuições do Prof. Fukui, com a sua versão mais palpável (de 1952) dos orbitais moleculares de fronteira, as compreensões foram mais diretas. O efeito dramático da catálise sobre essa reação primordial em síntese tinha sido reconhecido experimentalmente há seis décadas com o uso de  $AlCl_3$ . O nosso interesse nessa reação [4+2]<sup>15,16</sup> passou por diversas técnicas, desde altas pressões, versões intramoleculares, efeitos relevantes do solvente e, obviamente, catálise com ácidos de Lewis convencionais.<sup>17</sup>

Investigamos as vantagens cinéticas de micro-ondas e realmente há um efeito relevante. Porém, a dificuldade de aumentar a escala satisfatoriamente nos fez desanimar com as perspectivas de aplicações.



**Esquema 1.** “Epoxidação” da carvona em regime de fluxo contínuo, e posterior expansão de anel.

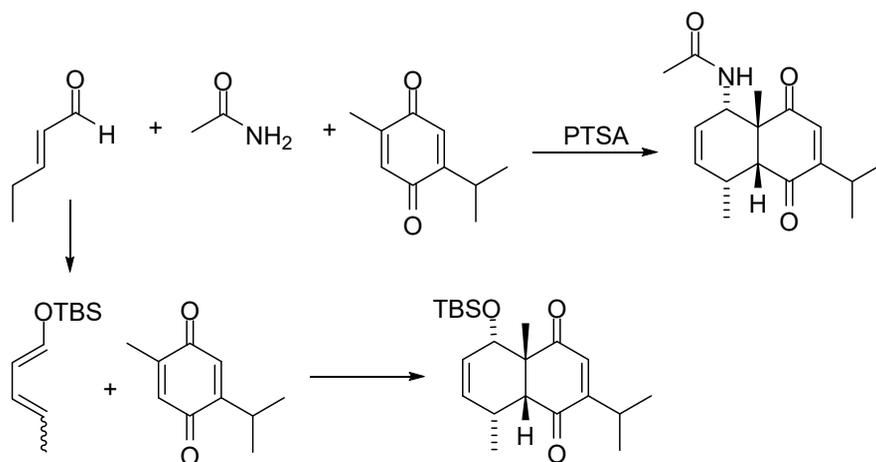
Numa colaboração com o Prof. Alcindo dos Santos, demonstramos o efeito cinético muito grande de  $\text{FeCl}_3$  de qualidade eletrônica misturado (almofariz e pilão) com uma variedade de sílica gel muito barata (aerosil) (Esquema 2). Além dos efeitos altamente positivos de catálise, podemos acrescentar a facilidade do preparo, baixo custo, e a grande facilidade experimental de utilizar esse catalisador que é estável ao ar e à umidade.<sup>18</sup> A oxidação de timol e outros fenóis substituídos foi feita com oxigênio molecular na presença do catalisador  $\text{Co}(\text{salen})_2$  com rendimentos tipicamente de 80% e em escala de no mínimo 10 gramas.<sup>19,20</sup> A própria reação de Diels-Alder da timoquinona e outras *para*-benzoquinonas fornece rendimentos acima de 80% em escalas de 10 gramas ou mais.



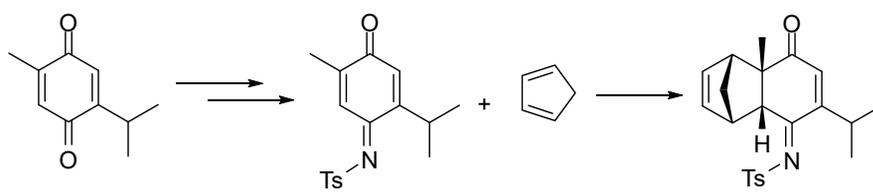
**Esquema 2.** Oxidação de timol e [4+2] de timoquinona com catálise de Fe (III) e sílica gel.

Essa reação de Diels-Alder também foi estudada na versão multicomponente (MCR), reagindo acetamida e *trans*-pent-2-enal com a timoquinona na presença de ácido *p*-toluenossulfônico e com retirada de água por aparelho Dean-Stark (Esquema 3). Essa reação pode ser executada em escala de até 20 gramas com 70% de rendimento. O destaque dessa reação fica por conta da orientação regioseletiva que leva a produzir o esqueleto carbônico dos sesquiterpenos eudesmanos.<sup>21</sup> A mesma regioseletividade pode ser obtida utilizando o dieno substituído com o grupo OTBS, mas o seu preparo e emprego é até desagradável, e necessita catálise com  $\text{ZnCl}_2$  anidro sem fácil escalonamento.

Relacionada com esses exemplos, uma transformação funcional simples do sistema da *p*-benzoquinona pode modificar as energias HOMO e LUMO e ainda os coeficientes dos orbitais atômicos e, assim, renovar totalmente a sua reatividade (Esquema 4). No caso das *p*-benzoquinonas basta uma simples troca de um dos dois oxigênios por um nitrogênio, e uma cicloadição posterior permite ganhar novas perspectivas em síntese. Após um extenso estudo experimental para compreender a reatividade desses sistemas, foram feitos também alguns estudos teóricos para verificar a consistência e coerência dos resultados experimentais.<sup>22</sup>

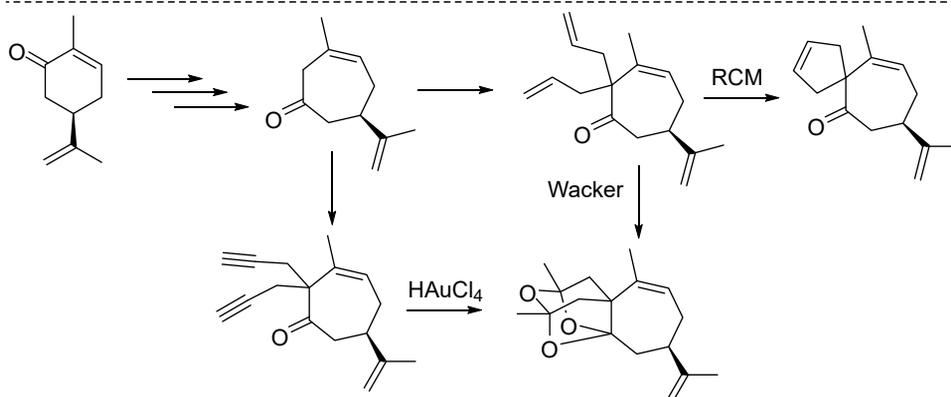


**Esquema 3.** Diels-Alder multicomponente da timoquinona; sesquiterpenos eudesmanos.



**Esquema 4.** [4+2] de timoquinona mononitrogenada.

Finalmente, vale a pena apresentar um exemplo de *serendipity* do nosso laboratório que demandou muito tempo para que pudéssemos esclarecer a estrutura do produto principal, sendo que o mecanismo de formação do tri-cetal cíclico ainda carece de sugestões plausíveis (Esquema 5). Num planejamento de efetuar uma pentanelação de uma cicloeptenona e assim alcançar sesquiterpenos guaianos, fizemos uma alilação do enolato, mas, nas condições utilizadas na época, obtivemos majoritariamente o produto *bis*-alilado. Ainda assim, testamos a oxidação de Wacker com oxigênio molecular na presença de Pd (II). O produto esperado seria pelo menos o derivado mono-acetonila para efetuar uma reação de aldol intramolecular e, assim, alcançar o esqueleto carbônico dos sesquiterpenos guaianos.<sup>23</sup>



**Esquema 5.** Tri-cetalização de bis-alcenos e alcinos.

Apesar da demora para a determinação estrutural desse *tris*-cetal precisamos mencionar que a estrutura real foi inicialmente proposta baseando-se somente no espectro de infravermelho, que claramente indicou uma função de éter sem ligação dupla ou grupo carbonílico.<sup>23</sup> Propomos então a formação de um *tri*-cetal interno, uma estrutura altamente condensada, simétrica e termodinamicamente estável, como determinada por cálculos posteriormente.

Ao retornar aos experimentos, anos depois, o resultado foi confirmado e estendido para catálises com rutênio e depois ouro, e ainda com um substrato *bis*-propargilado. Qual foi a nossa surpresa descobrir que o produto é sempre o mesmo, porém em rendimentos médios. Ainda mais intrigante, a formação deste *tris*-cetal interno não ocorre com substratos com anéis de seis carbonos, mas com anéis de sete e oito carbonos. Estamos ainda tentando decifrar o significado desses resultados, mas cálculos simples sugerem que o anel anexo de seis diminui bastante a estabilidade do sistema *tris*-cetal.<sup>24-27</sup>

## SÍNTESE ORGÂNICA

Nos últimos anos temos vivenciado progressos impressionantes das metodologias das reações, e a nossa caixa de ferramentas<sup>28</sup> tem crescido de forma espetacular. Também, houve uma modificação estratégica dessa atividade coincidente com a passagem para o presente século, tornando, em princípio, as atividades de síntese total mais viáveis. As sínteses totais da segunda metade do século passado se destacaram pela complexidade molecular imensa do produto natural desejado, e pela consequente longevidade da campanha necessária para o eventual sucesso.<sup>29</sup> Os números dessas pesquisas são impressionantes, com a molécula-alvo sendo dividida em várias regiões geográficas, tendo cada uma uma tarefa enorme nos seus grupos. As reações individuais contabilizadas avançaram rapidamente de 50 até 80, e fragmentos mais simples nem sequer entraram nessa contagem. Foram criados os artifícios contábeis da sequência linear mais longa (LLS – *longest linear sequence*), esquecendo-se os demais braços de uma síntese convergente e ainda a síntese das “matérias-primas” que não eram comerciais. Assim, os rendimentos “totais” insignificantes levavam ao produto em quantidades praticamente invisíveis, mas identificados por técnicas especializadas de espectros de massa. Estima-se que a síntese de palitoxina executada pelo grupo de Kishi precisava de mais de 170 etapas reacionais distintas,<sup>30</sup> e acredita-se que a síntese de maitotoxina pelo grupo de Nicolaou não será mais completada.<sup>31</sup> Havia uma filosofia de que qualquer molécula orgânica seria sintetizada dada a participação de um exército de pós-doutorandos e um financiamento multimilionário. Essa época praticamente se extinguiu no final do século passado,<sup>32</sup> quando houve um redirecionamento grande de financiamentos para a área de catálise.

Neste novo século o panorama de síntese total mudou completamente, com sequências sintéticas raramente passando de 20 etapas, com uma preocupação com rendimentos reais e eficiência, e a execução em escala multigrama. Os alvos sintéticos continuam bastante complexos, porém com tamanho molecular menor. O sucesso dessas novas sínteses se deve à forma de planejar e executar a análise retrossintética, aproveitando diferentes maneiras de encontrar desconexões de ligações C-C e C-heteroátomo.<sup>32</sup>

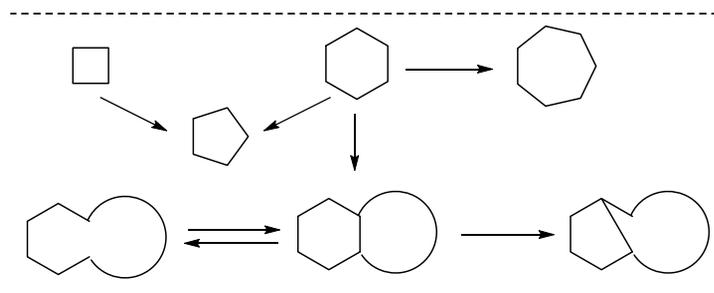
Essa avaliação vale para os países mais desenvolvidos onde há mais financiamentos, recursos humanos, infraestrutura e apoio técnico. Contudo, posso afirmar também que houve e está havendo progressos fantásticos no Brasil, desde a nossa chegada ao IQ-USP em 1972, em uma colaboração fundamental com o Prof. Nicola Petraghiani (Nicoló e/ou NP). Interagi bastante nessa época com os meus vizinhos Prof. Paulo Carvalho Ferreira e a sua equipe, bem como Prof. Marcello de Moura Campos, que publicou vários artigos junto com o NP na década de 1950, e que são as primeiras publicações internacionais da química orgânica brasileira.<sup>33,34</sup> Tivemos um início precário em que a gasolina do posto era destilada para preparar éter de petróleo, os vizinhos vinham se maravilhar com o substituto da rolinha agora chamada junta esmerilhada, mas vivenciamos também as primeiras importações de alguns reagentes através do Consulado Americano na Av. Paulista, entre outras proezas para a época. Enfim, juntando todos os praticantes de química orgânica sintética brasileira, caberia numa Kombi, incluindo os colegas da USP, UnB, UFRJ e UNICAMP. O progresso nacional fenomenal pode ser encontrado numa excelente avaliação da situação mais recente publicada pelos Profs. Pilli e de Assis em 2018.<sup>35</sup>

Passando agora para uma análise pessoal, podemos sugerir que a academia muitas vezes visa aos produtos naturais (metabólitos secundários), enquanto a indústria farmacêutica almeja heterocíclicos

preferencialmente aromáticos e sem estereoquímica (*flatland*). Certamente esta colocação há tempos perdeu validade, e acreditamos que as duas áreas estão se misturando e se aproximando com uma única diferença: as escalas das sínteses. Apesar dos avanços recentes em análises retrossintéticas computacionais,<sup>36</sup> o que realmente mudou a síntese orgânica neste século é a forma revolucionária de pensar as desconexões das ligações, diga-se de passagem, muitas delas realmente bioinspiradas (*Nature knows best*).<sup>37</sup>

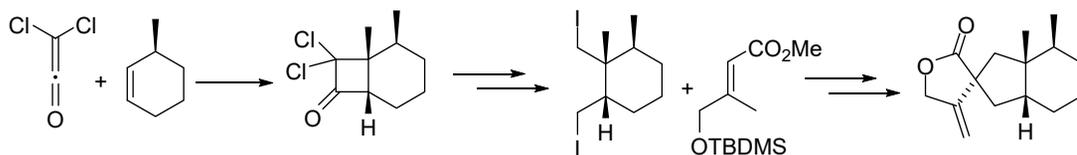
O nosso interesse com os sesquiterpenos teve início, novamente, devido ao Prof. Robert Ramage,<sup>38,39</sup> e depois passamos a incluir os diterpenos. Os terpenos são os produtos naturais mais numerosos, e compõem também os monoterpênicos presentes em óleos essenciais<sup>40-42</sup> e os triterpenos e esteroides de grande importância como fármacos. A Natureza apresenta aqui a sua imensa competência em síntese transformando a matéria-prima acíclica pirofosfato de farnesila com 15 carbonos em produtos naturais com carbociclos de três até 11 carbonos, incluindo até quatro anéis. De forma semelhante, os diterpenos policíclicos com inúmeros tamanhos diferentes de anéis são biossintetizados do pirofosfato de geranilgeranila acíclico.<sup>43</sup> As duas biossínteses produzem montagens impressionantes de sistemas cíclicos condensados, com pontes, carbonos espiros, e carbonos quaternários, para provocar a criatividade do químico sintético. Recentemente, esta área tem sido ampliada para incluir análogos de produtos naturais.<sup>44</sup>

Primeiramente, queremos relacionar os anéis carbocíclicos desde o mais disponível cicloexânico, advindo da anelação de Robinson, da reação de Diels-Alder ou de um benzeno. No Esquema 6 podemos ver anéis comuns (3 a 7 membros) interligados no sentido de que podem ser obtidos por reações de expansão de anel, lembrando que os anéis médios (8 a 12) precisam de metodologias específicas, e os anéis macrocíclicos (acima de 12) ainda de outras soluções. Também no Esquema 6 apresentamos o rearranjo Wagner-Meerwein para transformar, simultaneamente, dois anéis de seis em anéis de cinco e sete, respectivamente. Por último, destacamos um processo biomimético de um macrociclo para um policiclo e vice-versa, e outras reações intramoleculares e transanulares. Atualmente esses processos sintéticos fazem parte de uma “dança dos anéis”, basicamente clivagem, fragmentação, anelação, expansão, contração e rearranjo (*ring-distortion*).<sup>45</sup>



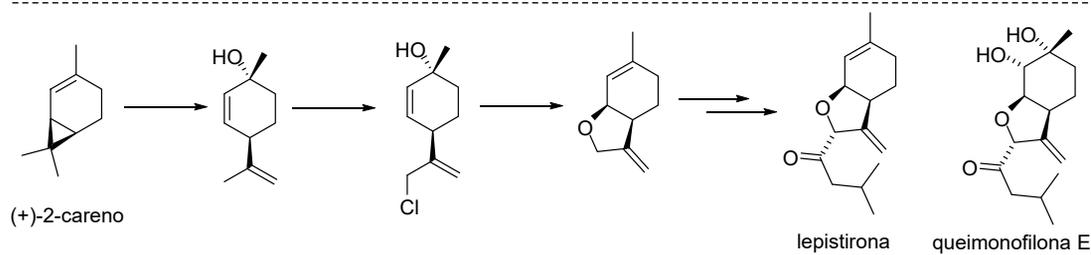
**Esquema 6.** Relações sintéticas de sistemas cíclicos.

A história da molécula baquenolida-A (B-A) se mistura com a história de vários membros da nossa Divisão de Química Orgânica da SBQ, sendo o nosso “símbolo”.<sup>46</sup> A estrutura molecular da B-A apresenta um sistema hidrindano com uma relação estereoquímica dos grupos metílicos que exige atenção. A abordagem de gerar o anel de seis pela reação de Diels-Alder se encontra perfeitamente delineada no capítulo do Prof. Mauricio G. Constantino.<sup>47</sup> Uma outra abordagem envolve a cicloadição [2+2] de dicloroceteno a um cicloexeno apropriado, em que a geração de dicloroceteno é acelerada por ultrassom. A clivagem do anel diclorociclobutanona e demais modificações podem ser visualizadas no Esquema 7. Essa síntese total representa uma excelente colaboração franco-brasileira com o Prof. Andrew E. Greene, e envolve ideias comuns e participação fundamental dos demais brasileiros, os Profs. Fernando Coelho, Marco de Lima e Alice Kanazawa.<sup>48</sup>



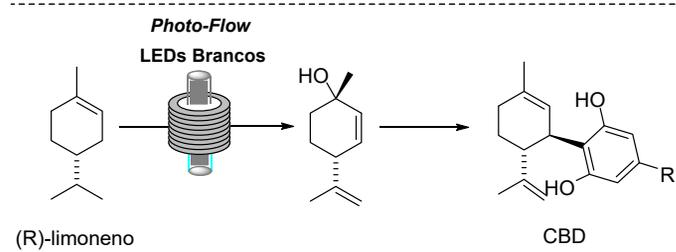
**Esquema 7.** Síntese de baquenolida-A (B-A) pela abordagem (6+2).

Os sesquiterpenos do grupo dos bisabolanos apresentam bioatividades relevantes, e suas sínteses se enquadram em nossa filosofia de utilizar *p*-mentanos naturais e abundantes da biomassa como matérias-primas. No Esquema 8 são apresentadas as sínteses enantiosseletivas efetuadas a partir de (+)-2-careno. Inicialmente, aproveitamos uma metodologia antiga de nosso grupo para gerar o tetraidrofurano  $\beta$ -exo-metileno. A geração do carbânion e adição diastereosseletiva ao isovaleraldeído e a oxidação do álcool produzido, leva então à lepiristona. Uma rota semelhante permitiu obter o derivado *bis*-hidroxilado da queimonofilona E.<sup>49</sup>



**Esquema 8.** As sínteses de lepiristona e queimonofilona E.

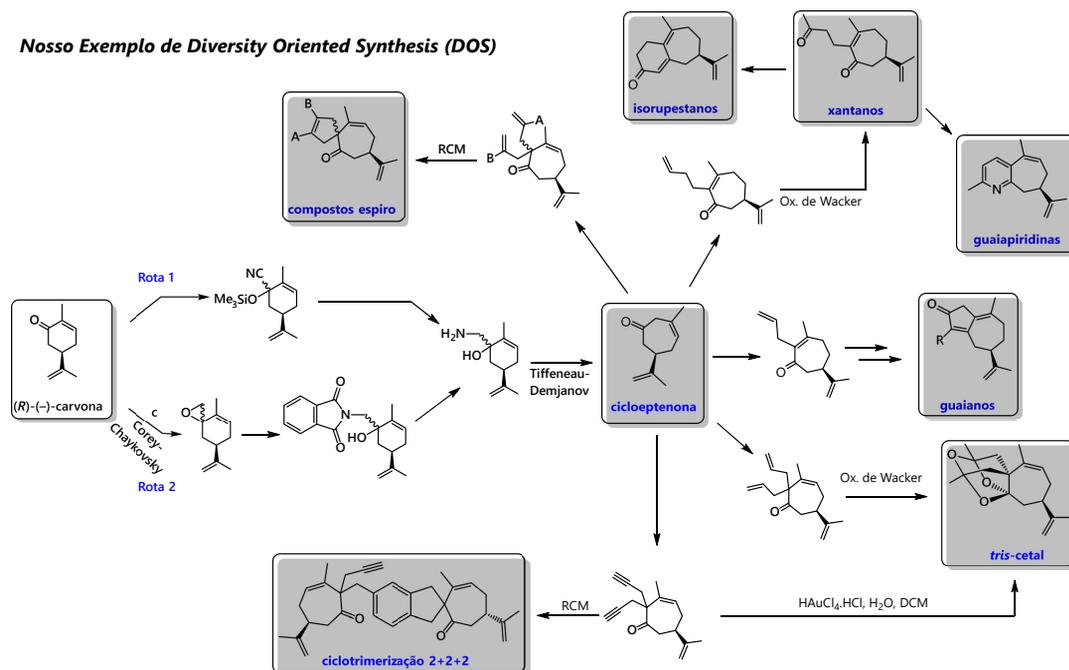
O intermediário *para*-mentadienol voltou agora a uma relevância, sendo obtido diretamente de (*R*)-limoneno por foto-oxidação (Esquema 9), num caminho sintético para a obtenção de canabidiol (CBD), realizado recentemente em colaboração com os Profs Rodrigo Souza (UFRJ) e Kleber T. de Oliveira (UFSCar).<sup>50</sup>



**Esquema 9.** *para*-mentadienol de limoneno por foto-oxidação: CBD.

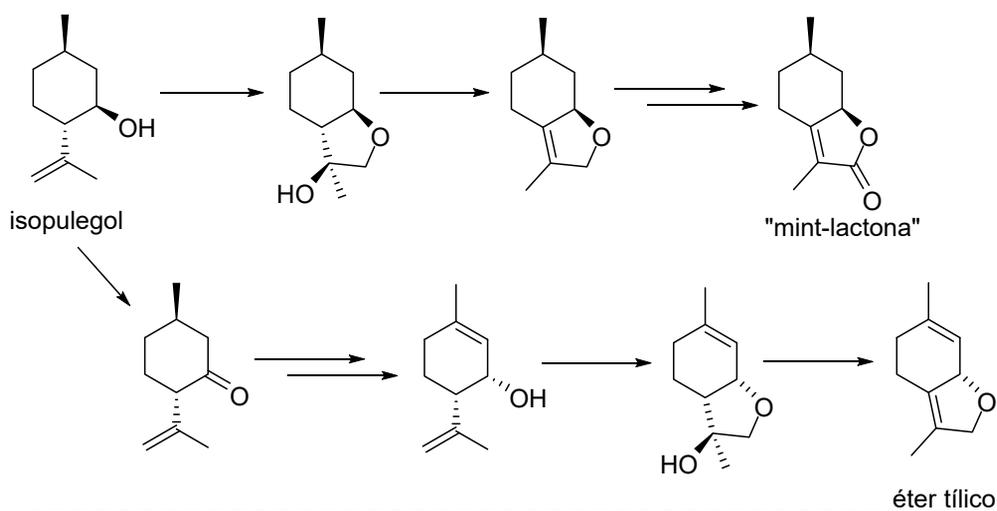
A cicloeptenona enantiopura obtida de carvona (Esquema 1) serve como o alvo sintético que permite a obtenção de diversos grupos de sesquiterpenos e, eventualmente, diterpenos. Essa abordagem se enquadra perfeitamente na estratégia de *diversity organic synthesis* (DOS), como idealizado pelo Prof. Stuart Schreiber.<sup>51</sup> Os resultados obtidos de forma preliminar estão descritos no Esquema 10.<sup>23-27</sup> No projeto anterior (Esquema 1) previa a mono-alilação da cicloeptenona central, adição de um carbânion vinílico e posterior RCM para obter guaianos. A alquilação semelhante com 4-bromo-but-1-eno, posterior reação de Wacker e aldol intramolecular permite a obtenção posterior de xantanos e isorupestanos. Partindo do composto *bis*-carbonílico, uma reação simples com NH<sub>3</sub> permite a obtenção de guaiapiridinas. A *bis*-propargilação da cicloeptenona já foi apresentada na *tris*-cetalização (Esquema 5), no entanto, descobrimos que há condições de executar uma cicloadição (2+2) gerando assim um benzeno altamente substituído. No Esquema 10 apresentamos essa abordagem relevante de DOS para sintetizar vários esqueletos carbônicos de sesquiterpenos bioativos.

## Nosso Exemplo de Diversity Oriented Synthesis (DOS)



**Esquema 10.** A carvona e a cicloptenona em Diversity Oriented Synthesis (DOS).

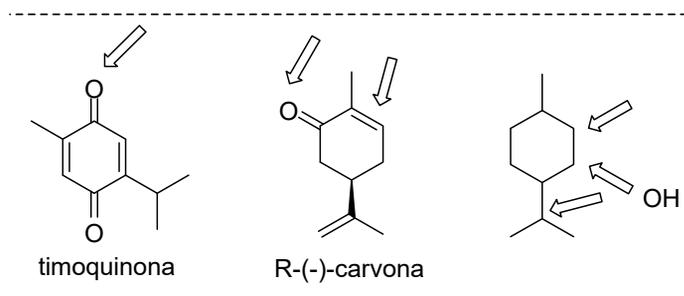
Na sequência, apresentamos duas sínteses de derivados oxi-heterocíclicos de monoterpênicos iniciadas pelo grupo da saudosa Profa. Helena M. C. Ferraz em seus estudos metodológicos com tálio (III).<sup>52</sup> A criação do anel tetraidrofurânico em *p*-mentanos como isopulegol gera compostos com propriedades relevantes organolépticas e biológicas. A ciclização 5-exo-trig da hidroxila à dupla isopropenilica é induzida por tálio (III), e reações convencionais posteriores conduzem para *mint-lactona*<sup>53,54</sup> ou éter tílico (Esquema 11).<sup>55</sup>



**Esquema 11.** As ciclizações com  $\text{Ti(III)}$ , e as sínteses da "mint-lactona" e do éter tílico.

Os óleos essenciais e seus componentes principais são utilizados há séculos como perfumes e também remédios, e as suas atividades biológicas são investigadas há muito tempo. Menos investigados são os compostos produzidos por transformações químicas desses monoterpênicos, o que levou a criarmos uma linha de pesquisa em colaboração com o Prof. Damião Pergentino de Souza. A seguir

apresentamos alguns dos compostos que foram avaliados por diversas atividades biológicas.<sup>56-66</sup> Todos os compostos sintetizados são derivados das *p*-benzoquinonas, especialmente a timoquinona, da carvona e de alguns outros monoterpênos disponíveis. A ideia central nessa linha de pesquisa foi sintetizar os produtos em poucas etapas e através de reações robustas, com reagentes simples, e em bons rendimentos, de tal forma que seriam facilmente disponibilizados. Ao mesmo tempo, as atividades biológicas procuradas são aquelas negligenciadas, esquecidas e até desprezadas pela falta de clientela interessante. Concretamente, as pesquisas incluem propriedades larvicida contra *Aedes aegypti* L. Na Figura 2 apresentamos genericamente as estruturas procuradas sinteticamente, sendo que as setas indicam onde houve modificações estruturais.



**Figura 2.** Análogos sintéticos de monoterpênos com atividades biológicas.

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento de metodologias novas e relevantes continua avançando sem grandes problemas no Brasil, enquanto a síntese orgânica de moléculas complexas depende muito mais de infraestrutura, almoxarifado, perseverança, logística, fôlego, e certamente a aceitação de uma demora maior e falta de sucesso em publicações. Por outro lado, a aprendizagem em sínteses totais é muito mais completa, e permite acesso maior à academia ou à indústria farmacêutica. No Brasil, essa escolha depende muito do projeto, do(s) aluno(s), do orientador, e a necessidade atual de numerologia. Assim, uma sugestão bem-humorada que daríamos é: dirijam seus projetos oficiais para atender assessores e às agências, mas continuem tentando, ao mesmo tempo, projetos de mais alto risco e menor probabilidade de publicações.

## AGRADECIMENTOS

Ao longo de praticamente 50 anos de atividades, fica muito difícil agradecer adequadamente e completamente ao conjunto de pesquisadores, alunos, colegas e amigos que me ajudaram. Felizmente, a grande maioria está citada nas referências; outros não foram, mas não foram esquecidos. Agradecemos às agências FAPESP, CAPES e CNPq, pelo apoio financeiro.

## REFERÊNCIAS

- Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Varanda, N. A.; dos Santos, R. B.; Pesquero, E. T. C.; Matias, L. G. O.; Alves, M. F. F.; de Andrade, M. C. C.; Moreira, L. A.; Oliveira, S. M.; Faccione, M.; de Faria, M. L.; Silva, F. C.; Ceschi, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; Loureiro Fo., A. P.; Castellano, E. E.; Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; em *Organic Synthesis in Brazil: an Overview*, pp. 111-127, ed. J.V. Comasseto, J.T.B. Ferreira, São Paulo 1994.
- Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G.; Naves, R. M.; Silva Jr., F.; Ceschi, M. A.; Catani, V.; Loureiro Fo., A. P.; de Sá, A. J. L.; Zukerman-Schpector, J.; Castellano, E. E.; em *Organic Synthesis in Brazil: an Overview*, pp. 129-144, ed. J.V. Comasseto, J. T. B. Ferreira, São Paulo 1994.
- Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W.E.; Foreman, M.I.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 977.
- Noyori, R.; *Angew Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 79.
- Gromski, P. S.; Granda, J. M.; Cronin, L.; *Trends Chem.* **2020**, 2, 4.
- de Oliveira, K. T.; Servilha, B. M.; Alves, L. C.; Desiderá, A. L.; Brocksom, T. J.; *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2014**, 42, 421.
- De Faria, M. L.; Magalhães, R. de A.; Silva, F. C.; Matias, L. G. de O.; Ceschi, M. A.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, 11, 4093.
- Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; de Sousa, D. P.; Frederico, D.; *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, 16, 3628.
- Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Barbosa, F. P.; *J. Braz. Chem. Soc.*, **2006**, 17, 792.
- Zukerman-Schpector, J.; Caracelli, I.; Carvalho, C. C.; de Faria, M. L.; Silva, F. C.; Matias, L. G. de O.; Brocksom, T. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 154.
- Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Frederico, D.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9289.
- Alves, L. de C.; Desiderá, A. L.; de Oliveira, K. T.; Newton, S.; Ley, S. V.; Brocksom T. J.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 7633.
- De Souza, J. M.; Galaverna, R.; De Souza, A. A. N.; Brocksom, T. J.; Pastre, J. C.; De Souza, R. O. M. A.; De Oliveira, K. T.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2018**, 90, 1131.
- Costa e Silva, R.; Da Silva, L. O.; Bartolomeu, A. de A.; Brocksom, T. J.; De Oliveira, K. T.; *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, 16, 917.
- Brocksom, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597.
- Brocksom, T.J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; *Quím. Nova* **2010**, 33, 2211.
- Brocksom, T. J.; Corrêa, A. G.; Naves, R. M.; Silva Jr., F.; Catani, V.; Ceschi, M. A.; Zukerman-Schpector, J.; Toloi, A. P.; Ferreira, M. L.; Brocksom, U.; *“Organic Synthesis: Theory and Application”*, ed. T. Hudlicky, JAI Press/Elsevier, **2001**, 5, 39.
- Donatoni, M. C.; Junior, G. A. B.; de Oliveira, K. T.; Ando, R. A.; Brocksom, T. J.; dos Santos, A. A.; *Tetrahedron* **2014**, 70, 3231.
- Dockal, E. R.; Cass, Q. B.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Corrêa, A. G.; *Synth. Commun.* **1985**, 15, 1033.
- Uliana, M. P.; Vieira, Y. W.; Donatoni, M. C.; Corrêa, A. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 1484.
- Vieira, Y. W.; Nakamura, J.; Finelli, F. G.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, 18, 448.
- Uliana, M. P.; Sevilha, B. M.; Alexopoulos, O.; de Oliveira, K. T.; Tormena, C. F.; Ferreira, M. A. B.; Brocksom, T. J.; *Tetrahedron* **2014**, 70, 6963.
- Silva, F. C.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal de São Carlos, 1987.
- De Faria, M. L. *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de São Carlos, 1998.
- Frederico, D.; *Pós-doutorado*, Universidade Federal de São Carlos, 2006.
- Alves, L. de C.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de São Carlos, 2015.
- Desiderá, A. L.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal de São Carlos, 2016.
- Armaly, A. M.; DePorre, Y. C.; Groso, E. J.; Riehl, P. S.; Schindler, C. S.; *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9232.
- Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Snyder, S.; Chen, J. S.; *Classics in Total Synthesis*, 3 volumes, Wiley-VCH.
- Armstrong, R. W.; Beau, J. M.; Cheon, S. H.; Christ, W. J.; Fujioka, H.; Ham, W. H.; Hawkins, L. D.; Jin, H.; Kang, S. H.; Kishi, Y.; Martinelli, M. J.; McWhorter, W. W.; Mizuno, M.; Nakata, M.; Stutz, A. E.; Talamas, F. X.; Taniguchi, M.; Tino, J. A.; Ueda, K.; Uenishi, J.; White, J. B.; Yonaga, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7525.
- Kramer, K.; *Chemistry World* **2015**, News, 15 janeiro.
- Brocksom, T. J.; Desiderá, A. L.; Alves, L. de C.; de Oliveira, K. T.; *Curr. Org. Synth.* **2015**, 12, 496.
- De Campos, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4480.
- De Campos, M. M.; Petraghani, N.; *Tetrahedron Lett.* **1959**, 11.
- Pilli, R. A.; de Assis, F. F.; *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2018**, 90, 895.
- Mikulak-Klucznik, B.; Gołębiowska, P.; Bayly, A. A.; Popik, O.; Klucznik T., Szymkuć, S.;

- Gajewska, E. P.; Dittwald, P.; Staszewska-Krajewska, O.; Beker, W.; Badowski, T.; Scheidt, K. A.; Molga, K.; Mlynarski, J.; Mrksich, M.; Grzybowski, B. A.; *Nature* **2020**, *588*, 83.
37. Warren, S.; Wyatt, P.; *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2<sup>a</sup> Ed., Wiley, 2009. Lamentavelmente, o Prof. Stuart Warren faleceu recentemente.
38. Parker, W.; Roberts, J. S.; Ramage, R.; *Quarterly Rev. Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 331. Lamentavelmente, o meu co-orientador de tese Prof. Robert (Bob) Ramage faleceu recentemente.
39. Brocksom, T. J.; Tese de Livre-Docência, Universidade de São Paulo, 1985.
40. Brocksom, T. J.; Donatoni, M. C.; Uliana, M. P.; de Sousa, D. P. *Medicinal Essential Oils: Chemical, Pharmacological, and Therapeutic Aspects*, Nova Science Publishers, New York, **2012**, chapter 3, 23.
41. Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T.; Ferreira, M. A. B.; Servilha, B. M., *Bioactive Essential Oils and Cancer*, Ed. D. P. De Sousa, Springer, New York, **2015**, chapter 4, 81.
42. Brocksom, T. J.; Alves, L. de C.; Gobo, N. R. da S.; de Oliveira, K. T.; *Óleos Essenciais: Síntese, Biossíntese e Aplicações Mediciniais*, **2020**, no prelo, Editora Laszlo.
43. Zografos, A. L.; *From Biosynthesis to Total Synthesis: Strategies and Tactics for Natural Products*, **2016**, Wiley.
44. Bebbington, M. W. P.; *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5059.
45. Huigens III, R. W.; Morrison, K. C.; Hicklin, R. W.; Flood Jr, T. A.; Richter M. F.; Hergenrother, P. J.; *Nature Chem.* **2013**, *5*, 195.
46. Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Constantino, M. G., *Quím. Nova* **2008**, *31*, 937.
47. Constantino, M. G.; de Oliveira, K. T.; Polo, E. C.; da Silva, G. V. J.; Brocksom, T. J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9880.
48. Brocksom, T. J.; Coelho, F.; Deprés, J-P.; Greene, A. E.; de Lima, M. E. F.; Hamelin, O.; Hartmann, B.; Kanazawa, A. M.; Wang, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15313.
49. Brocksom, T. J.; Zanotto, P. R.; Brocksom, U.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2397.
50. Aguilon, A.; Leão, R.; de Oliveira, K. T.; Brocksom, T. J.; Miranda, L.; de Souza, R. O. M. A.; *Org. Proc. Res. Dev.* **2020**, *24*, 2017.
51. Schreiber, S. L.; *Science* **2000**, *287*, 1964.
52. Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1497.
53. Ferraz, H. M. C.; Grazini, M. V. A.; Ribeiro, C. M. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2606.
54. Ferraz, H. M. C.; Longo Jr., L. S.; Grazini, M. V. A.; Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; *Synthesis* **2002**, 2155; errata *Synthesis*, **2003**, 316.
55. Brocksom, U.; Toloi, A. P.; Brocksom, T. J.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 237.
56. De Sousa, D. P.; Raphael, E.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 910.
57. De Sousa, D. P.; Schefer, R. R.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Molecules* **2006**, *11*, 148.
58. De Sousa, D. P.; Raphael, E.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Z. Naturforsch.* **2007**, *62c*, 563.
59. De Sousa, D. P.; Nóbrega, F. F. de F.; de Almeida, R. N.; Brocksom, T. J.; *Z. Naturforsch.* **2009**, *64b*, 351.
60. De Sousa, D. P.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Melo, M. A.; Brocksom, T. J.; Cavalcanti, S. C. H.; *Parasitol. Res.* **2010**, *107*, 741.
61. De Sousa, D. P.; Raphael, E.; Brocksom, T. J.; *Z. Naturforsch.* **2010**, *65b*, 1381.
62. De Sousa, D. P.; Nóbrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; de Almeida, R. N.; *Rev. Bras. Farmacognosia* **2011**, *21*, 427.
63. De Sousa, D. P.; Nóbrega, F. F. F.; Santos, C. C. M. P.; Benedito, R. B.; Vieira, Y. W.; Uliana, M. P.; Brocksom, T. J.; de Almeida, R. N.; *Trop. J. Pharm. Res.* **2012**, *13*, 605.
64. Rocha, D. F. O.; Wouters, F. C.; Zampieri, D. S.; Brocksom, T. J.; Machado, G.; Marsaioli, A. J.; *Molecules* **2013**, *18*, 11429.
65. Lima, T. C.; Santos, S. R. L.; Uliana, M. P.; Santos, R. L. C.; Brocksom, T. J.; Cavalcanti, S. C. de H.; de Sousa, D. P.; *Parasitol. Res.* **2015**, *114*, 2883.
66. Ud Din, Z.; Fill, T. P.; Donatoni, M. C.; dos Santos, C. A. A.; Brocksom, T. J.; Rodrigues-Filho, E.; *Mol. Divers.* **2016**, *20*, 877.



## ORGANOCALCOGÊNIOS E PILAR[N]ARENOS: CONTRIBUIÇÕES PARA CONSOLIDAÇÃO DE UM GRUPO DE PESQUISA

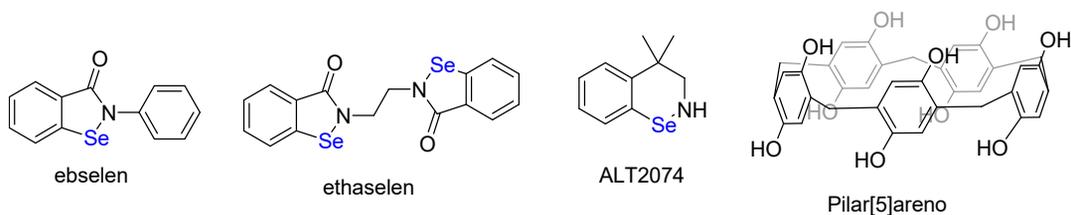
Vanessa Nascimento<sup>a</sup>

**Palavras-chave:** organocalcogênios; pilararenos; química verde

### INTRODUÇÃO

Os compostos organosselênio são essenciais para os reinos animal e vegetal, notadamente nos mamíferos, estando diretamente associados a uma série de mecanismos celulares e moleculares, principalmente na defesa contra o estresse oxidativo. Devido à sua importância, a busca de novos compostos orgânicos contendo o referido calcogênio vem recebendo destaque por suas diversas aplicações. Nesse sentido, é válido salientar a existência de três moléculas dessa classe de compostos, que estão em estudos clínicos. São elas: ebselen, ethaselen e ALT2074 (Figura 1).<sup>1</sup> A primeira delas, inclusive, recentemente se sobressaiu, pois se mostrou promissora – entre 10.000 substâncias estudadas – para o tratamento da Covid-19.<sup>2</sup> A química sintética envolvendo organocalcogênios vem sendo explorada, com sucesso, por diversos grupos de pesquisa no Brasil, sendo um dos principais, o LabSelen, coordenado pelo professor Antonio Luiz Braga. Este pesquisador, entusiasta pelo progresso da ciência brasileira, vem nucleando diversos grupos de pesquisas em importantes Universidades Brasileiras e do exterior, inclusive o Laboratório de Síntese de Sistemas Supramoleculares e Organocalcogênios (SupraSelen), no Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense (UFF).

É importante introduzir, também, a química dos pilar[n]arenos, assim designados por Tomoki Ogoshi em 2008,<sup>3</sup> pois essa classe de compostos faz parte da linha de pesquisa em que atuamos. Eles constituem uma categoria de moléculas macrocíclicas, formadas a partir de “n” unidades de hidroquinona, ligadas por pontes de metileno na posição *para* (Figura 1). Por apresentarem características ímpares e fascinantes, a química desses macrociclos se desenvolveu rapidamente nos últimos anos. Assim, novas rotas sintéticas foram descobertas e diferentes aplicações exploradas, entre as quais podem ser citadas: a estabilização de nanopartículas; sensores fluorescentes; dímeros ou polímeros supramoleculares; transmembranas artificiais para canais de prótons; além de outros materiais inovadores. Neste contexto, os pilar[n]arenos apresentam certas vantagens com relação aos macrociclos tradicionais, já que são altamente simétricos e rígidos em comparação com éteres de coroa e calixarenos, resultando numa maior seletividade na complexação de moléculas hóspedes. Ademais, são facilmente funcionalizados e pode-se modular sua solubilidade em água e em solventes orgânicos.<sup>4</sup> A química destes macrociclos foi, inicialmente, explorada no Brasil pelo Laboratório de Catálise e Fenômenos Interfaciais (LACFI), coordenado pelo Prof. Faruk Nome (*in memoriam*).<sup>5</sup> A síntese dos pilar[n]arenos é um desafio e poucos grupos de pesquisa no país a descrevem, sendo atualmente um deles o Laboratório SupraSelen.



**Figura 1.** Organocalcogênios em estudos clínicos e estrutura do pilar[5]areno desenvolvido por Ogoshi et al.

<sup>a</sup> Laboratório SupraSelen. Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica

O Laboratório SupraSelen vem, desde 2016, contribuindo com o desenvolvimento de projetos na área de síntese orgânica, na linha de pesquisa, “Organocalcogênicos e Pilar[n]arenos: Síntese e Aplicações”. Como será comentado mais adiante, o nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo estudos que visam à preparação e a aplicação dessas duas classes de compostos (organocalcogênicos e pilar[n]arenos) e, em estudos mais recentes, conectando-as de modo a levar a uma nova classe de moléculas híbridas com propriedades importantes e diferenciadas.

Neste capítulo, portanto, serão abordadas as contribuições das pesquisas que realizei ao longo da minha formação para a consolidação do SupraSelen. Na química dos organocalcogênicos, o objetivo gira em torno da combinação dessas moléculas com outras estruturas biologicamente importantes e na prospecção farmacêutica. Além disso, o laboratório se empenha em desenvolver metodologias que atendam aos princípios da Química Verde, para a obtenção de compostos organocalcogênicos de alto valor agregado. O *design* e a síntese de novos pilar[n]arenos também são objetos de estudo, onde se busca atender às mais diversas aplicações. Por fim, um dos mais desafiadores projetos conduzidos no SupraSelen é a combinação entre organocalcogênicos e pilar[n]arenos na pesquisa de sistemas privilegiados que possam galgar diferentes aplicações, entre elas catalisadores em reações de halogenação e dispositivos para uso em *drug delivery*.

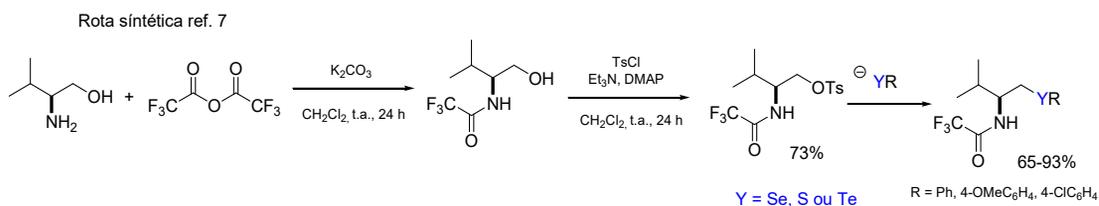
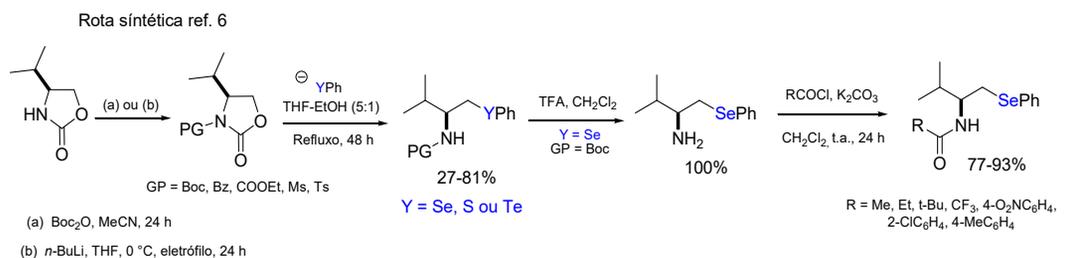
## ORGANOCALCOGÊNIOS

O sucesso do SupraSelen se deve, em grande parte, a minha experiência adquirida nos diferentes projetos em que atuei em importantes temas, tais como catálise assimétrica e estudos de miméticos de enzimas. Na área de catálise assimétrica, participei do desenvolvimento de catalisadores quirais contendo selênio, derivados de aminoácidos e suas aplicações em reações enantiosseletivas, como mostrado no Esquema 1.<sup>6,7</sup>

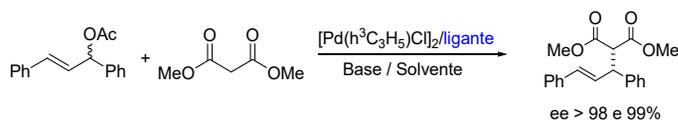
A aplicação de compostos quirais de selênio na obtenção de substratos enantiomericamente puros ou enriquecidos era a novidade a ser explorada na química organometálica naquela época. Nesse sentido, o grupo do Prof. Antonio L. Braga contribuiu com trabalhos importantes na área e o Esquema 1 ilustra dois manuscritos que fizeram parte desse repertório. Ambos descrevem a obtenção de calcogeno aminas e amidas para aplicação em alquilação alílica assimétrica. No primeiro deles a síntese descrita ocorreu por meio da abertura de anéis 2-oxazolidinonas protegidas com ânions selenolatos, enquanto o outro envolveu a obtenção de selenoamidas perfluoradas (*β-calcogeno-aminas N-substituídas quirais*). Ambos os catalisadores contendo organocalcogênicos foram aplicados em reação de substituição alílica enantiosseletiva levando à obtenção do produto de interesse com excessos enantioméricos superiores a 98% e 99%, respectivamente.

Uma das experiências altamente relevante em que também participei ocorreu em 2009, após minha mudança para a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), no LabSelen. Em um projeto multidisciplinar envolvendo uma parceria com a físico-química orgânica, coordenada pelo Prof. Faruk Nome e o Prof. Michael Detty (Buffalo – EUA), foi realizada a síntese e aplicação de selenetos e selenóxidos específicos visando à revisão do ciclo catalítico da glutatona peroxidase (GPx), quando um seleneto mimetiza essa enzima. A síntese dos selenetos utilizados no referido trabalho se originou da clivagem *in situ* do disseleneto correspondente, seguida da substituição por brometo de benzila. A obtenção dos selenóxidos, por sua vez, ocorreu pela reação dos selenetos com um agente oxidante (Esquema 2).<sup>8</sup>

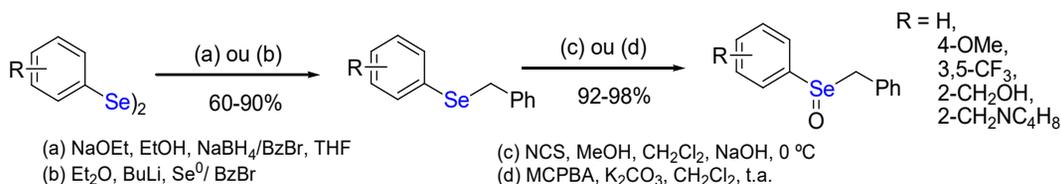
De posse das moléculas contendo selênio almeçadas, partiu-se para a verificação da capacidade das mesmas em mimetizar a enzima GPx, através da oxidação de tióis a dissulfetos, utilizando peróxido de hidrogênio como agente oxidante.<sup>9</sup> O melhor resultado foi obtido para o selenóxido derivado da pirrolidina, que mostrou ser três vezes mais potente que o ebselen, utilizado como padrão. O grande marco desse trabalho foi o estudo do mecanismo envolvido no ciclo catalítico dessas moléculas, onde se provou, através de resultados experimentais, o envolvimento da espécie diferente daquela proposta até então, que é uma perhidróxi selenana. Como conclusão, a revisão do comportamento catalítico de selenetos em reações de oxidação de tióis foi proposta e o processo que se desenvolveu publicado em revista de grande prestígio internacional (Figura 2).



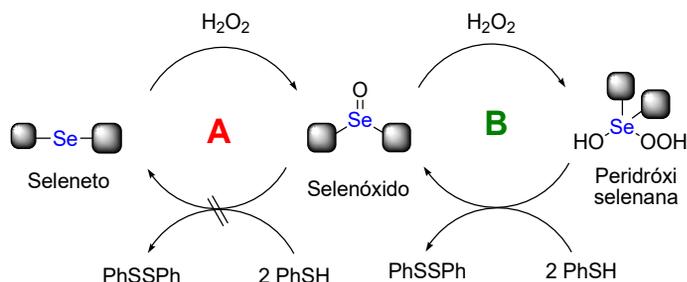
Reação de alquilação alílica assimétrica utilizada em ambos os trabalhos



**Esquema 1.** Síntese e aplicação de  $\beta$ -calcogeno-aminas *N*-substituídas quirais em reação de alquilação alílica assimétrica.



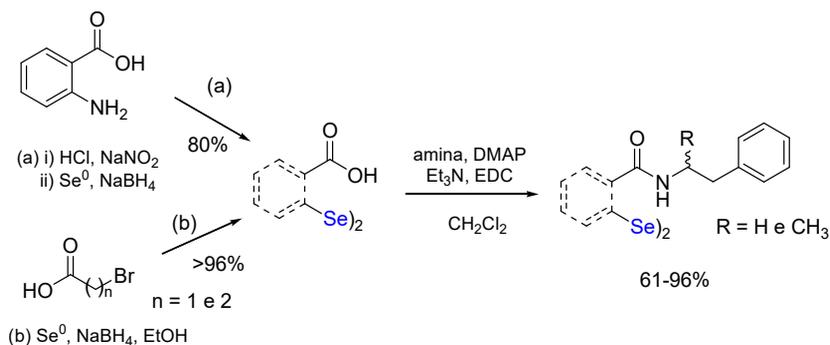
**Esquema 2.** Obtenção dos selenóxidos descritos no trabalho.



**Figura 2.** Ciclo catalítico revisado no trabalho.

Seguindo na linha de pesquisa de síntese de organocalcogênicos para a aplicação biológica, o desafio passou a ser a obtenção de híbridos moleculares, ou seja, uma abordagem racional que envolve a conjugação de estruturas de compostos bioativos – no caso, anfetaminas/grupamentos organoselênio – em uma mesma molécula. Essa técnica visou à potencialização da atividade biológica que, em muitos casos, decorre da atuação do híbrido diante de múltiplos alvos biológicos.<sup>10</sup> Sendo assim, no ano de 2014, participei de um trabalho que versou sobre a síntese de disselenetos contendo a porção anfetamina e sua aplicação como antioxidante.<sup>11</sup>

A etapa sintética foi desenvolvida através de reações de acoplamento entre as referidas aminas da classe das anfetaminas e os disselenetos alifáticos e aromáticos correspondentes, de acordo com o Esquema 3.



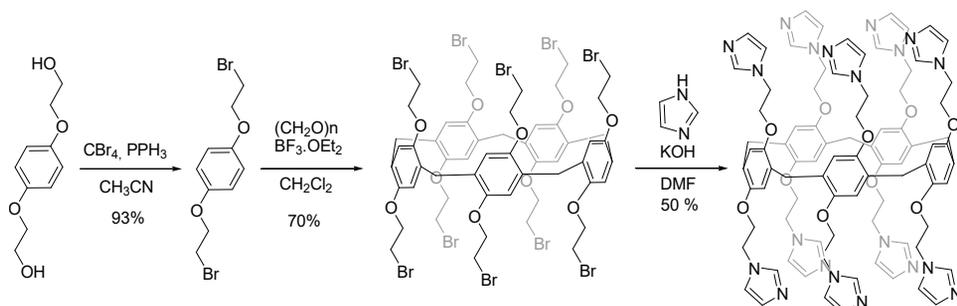
**Esquema 3.** Rota sintética para a obtenção dos disselenetos contendo anfetaminas.

Os compostos sintetizados foram avaliados quanto ao seu potencial antioxidante, inicialmente, como miméticos da enzima GPx, através do método descrito por Tomoda et al.<sup>9</sup> Os resultados encontrados mostraram que, em sua maioria, as moléculas obtidas foram até nove vezes mais rápidas do que o ebselen (padrão) no consumo do oxidante. Somado a isso, todos os compostos foram eficientes na inibição da formação de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), induzidas por ferro, e muitos deles também foram capazes de atuar como substratos da enzima tiorredoxina redutase (TrxR). Esses testes biológicos foram realizados em colaboração com o grupo do Prof. João Batista Teixeira Rocha – UFSM, e os resultados publicados em uma excelente revista de química medicinal.<sup>11</sup>

## LABORATÓRIO SUPRASELEN

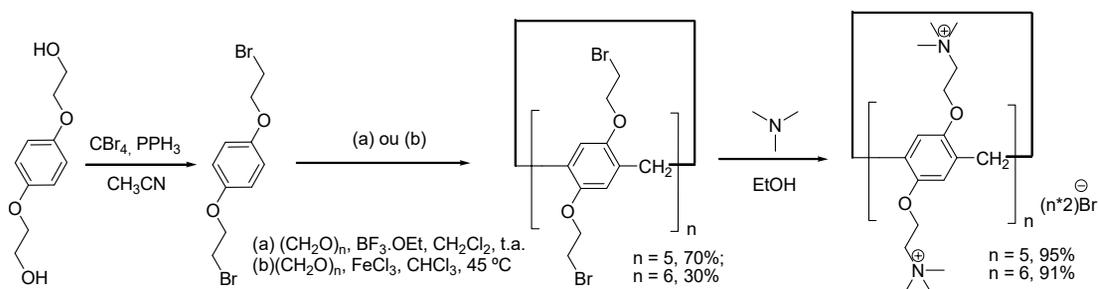
A experiência adquirida nos diversos campos de estudos permitiu estabelecer a linha mestra de pesquisa do Laboratório SupraSelen: “Organocalcogênicos e Pilar[n]arenos: Síntese e Aplicações”, que engloba a maioria dos sub-projetos já desenvolvidos e em andamento. Entre eles destaca-se o planejamento e a síntese de pilar[n]arenos e co-pilar[n]arenos para diversas aplicações em diferentes subáreas, permitidas com o auxílio de outros laboratórios parceiros.

Na catálise supramolecular, o *design* de nanorreatores capazes de mimetizar a atividade enzimática é objeto de estudo de diversos grupos pesquisa. Os pilar[n]arenos através de suas propriedades de reconhecimento podem ligar-se seletivamente a diferentes moléculas e essa característica vai depender da funcionalização do macrociclo. Sendo assim, o desenvolvimento de novos pilar[n]arenos para o emprego como enzimas artificiais supramoleculares seletivas torna-se altamente promissor. Nesse sentido, em uma colaboração com o Prof. Faruk, conseguimos desenvolver, em 2018, um pilar[5]areno não carregado, inédito. A metodologia envolveu três etapas reacionais, sendo a última uma reação de substituição com o imidazol (Esquema 4). Nesse trabalho, relatou-se que a aplicação do pilar[5]areno como hospedeiro acelera a reação de hidrólise de diésteres de fosfato em um fator de 10<sup>4</sup> vezes.<sup>12</sup>



**Esquema 4.** Rota sintética para a obtenção do pilar[5]areno derivado do imidazol.

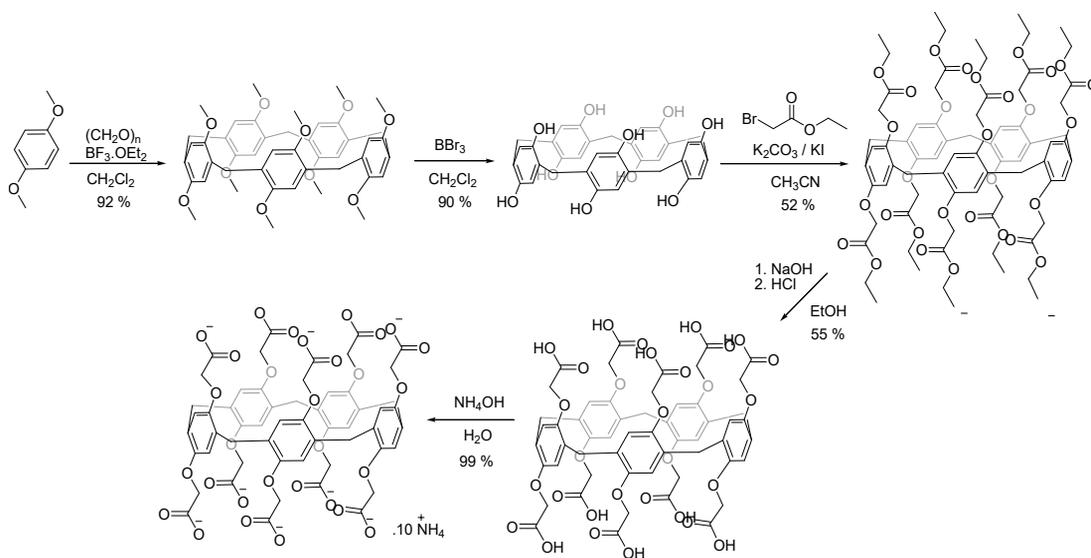
Acrescido a isso, ainda em colaboração com o LACFI-UFSC, realizou-se a reprodução da síntese de diversos pilararenos com a finalidade de aplicá-los em estudos para auxiliar na compreensão de sistemas biológicos e seus processos naturais, como o caso dos efeitos catalíticos promovido por enzimas.<sup>13,14</sup> A título de exemplo, pode-se citar o pilar[5]areno funcionalizado com grupos trimetilamônio que, através da complexação hóspede-hospedeiro, inibiu a alta taxa de hidrólise do ácido 2-carboxiftalanílico – essa reação é um modelo utilizado para fornecer o melhor entendimento da eficiência enzimática, incluindo os mecanismos de sua inibição (Esquema 5). Nesse trabalho, inclusive, a influência do tamanho da cavidade do macrociclo foi reportada.



**Esquema 5.** Rota sintética para a obtenção dos pilar[n]arenos ( $n = 5$  ou  $6$ ) funcionalizados com grupos trimetilamônio empregados na hidrólise do ácido 2-carboxiftalanílico.

Mais recentemente, desenvolveram-se novos projetos nessa linha de pesquisa, agora envolvendo novas colaborações na UFF, com o Laboratório de Materiais da UFF (LaMUFF) e o Laboratório de Química Supramolecular e Nanotecnologia (LQSN/UFF). Este último é coordenado pela Profa. Célia Machado Ronconi, que permitiu a publicação de dois trabalhos importantes.<sup>15,16</sup> Nesses novos estudos, sintetizam-se pilararenos inéditos, ou não, que podem ser aplicados no campo biológico.

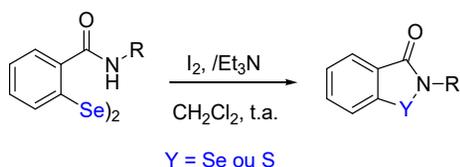
O primeiro trabalho envolveu o uso do pilar[5]areno funcionalizado com grupos carboxilato no recobrimento de um nanomaterial com base em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro. O material obtido foi utilizado como um dispositivo de entrega controlada do fármaco doxorrubicina, administrado no tratamento do câncer, através da aplicação de um campo magnético alternado. A síntese do pilar[5]areno envolvido nesse artigo foi realizada em cinco etapas reacionais conforme o Esquema 6. O dispositivo se mostrou bastante promissor, visto que a quantidade de fármaco liberada após a aplicação do campo foi compatível com o  $\text{IC}_{50}$  de variadas linhagens de células cancerosas.



**Esquema 6.** Síntese do pilar[5]areno funcionalizado com grupos carboxilato.

O segundo artigo envolveu a aplicação do pilar[5]areno funcionalizado com grupos trimetilamônio em um novo sistema de transporte e liberação de doxorrubicina. Nesse trabalho, o macrociclo, solúvel em água, foi utilizado como “tampa” de duas nanoválvulas baseadas em sílica mesoporosa (MCM-41 e MCM-41-COOH) e a liberação do fármaco foi investigada através da variação do pH e também na presença de diferentes íons. O pilar[5]areno funcionalizado com grupos trimetilamônio foi obtido de maneira similar à síntese apresentada no Esquema 5 e tanto a MCM-41 quanto a MCM-41-COOH foram sintetizadas. Após o carregamento com doxorrubicina, a interação entre o pilar[5]areno e os dois nanocarregadores ocorreu de forma eletrostática e a liberação do fármaco foi realizada através de meios que enfraqueceram essa interação. Estudos *in vitro*, em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), também foram realizados e os resultados se mostraram promissores para os dispositivos desenvolvidos.

Conforme citado anteriormente, o ebselen é uma das estruturas mais promissoras quando se trata de organocalcogênicos sintéticos e a obtenção de seus derivados é uma vertente ainda explorada pelos grupos de pesquisa na área. Sendo assim, recentemente desenvolvemos uma nova forma de preparação dessa classe de compostos, como pode ser vista no Esquema 7. A metodologia desenvolvida em colaboração com o Prof. Claudio Santi da Universidade de Perúgia, na Itália, merece destaque, pois trata-se de uma alternativa fácil, rápida e eficiente para a obtenção de derivados do ebselen. Foram obtidas 13 diferentes moléculas – muitas delas inéditas – por meio da ciclização intramolecular de disselenetos e dissulfetos contendo amidas, na presença de iodo molecular e trietilamina (Esquema 8).



R = alquila, arila, amoniésteres e aminoácidos

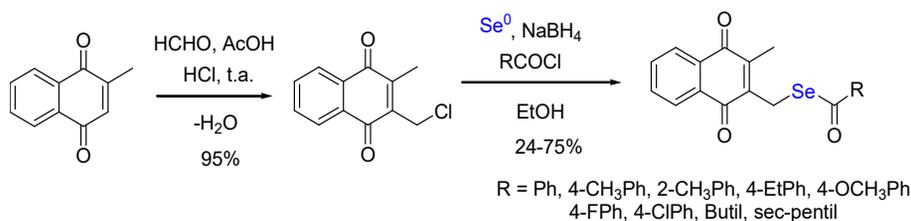
**Esquema 7.** Síntese dos derivados do ebselen.

A síntese desses compostos, somada às suas aplicações como catalisadores na reação de oxidação de tiofenol a dissulfeto, e mais alguns estudos teóricos sobre as interações do calcogênio, presente na molécula e os heteroátomos dos grupos vizinhos, foram publicados.<sup>17</sup> Importante destacar que, conforme supracitado, o ebselen apresentou atividade contra SARS-CoV-2 e impulsionado por esses resultados, bem como de posse da quimioteca de compostos sintetizados nesse trabalho, o grupo do Prof. Claudio Santi explorou essas moléculas contra a Covid-19. Os resultados preliminares, expostos na versão *preprint*, apontam que os derivados do ebselen estudados são excelentes inibidores *in vitro* da protease principal da SARS-CoV-2, devido à sua capacidade em ligar-se aos tióis livres presentes nela. Além disso, testes adicionais sugeriram que outros mecanismos de ação podem também estar envolvidos no combate à doença.<sup>18</sup>

Outro subprojeto, desenvolvido pelo grupo, trata da busca por metodologias para a obtenção de organocalcogênicos, bem como suas aplicações. Nesse contexto, um trabalho reportado recentemente mostrou o potencial de seleno-naftoquinonas contra a tuberculose.<sup>19</sup> Para a síntese das moléculas obtidas, contou-se com a colaboração do Laboratório de Síntese Orgânica Aplicada (LabSOA) da UFF, coordenado pelos professores Vitor F. Ferreira, Fernando C. da Silva e Luana da Silva M. Forezi. A metodologia envolveu a selenofuncionalização de núcleos naftoquinônicos – no caso, a menadiona – através da formação *in situ* de uma espécie nucleofílica de selênio, obtida por meio da redução de selênio elementar (Esquema 8). Foram sintetizados um total de nove novos selenoésteres funcionalizados com menadiona, com rendimentos entre 24% e 75%.

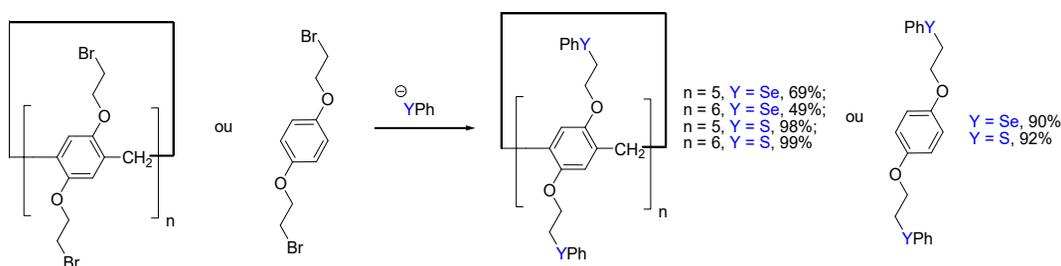
De posse das moléculas almeçadas, elas foram submetidas, em parceria com o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Tuberculose (INCT-TB) e o Laboratório de Síntese Orgânica, Cromatografia e Química Ambiental (SINCROMA/UFF), à avaliação *in vitro* da sua atividade diante do *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Os melhores resultados foram obtidos para três compostos sintetizados (R = Ph, 2-CH<sub>3</sub>Ph e 4-FPh) que foram testados contra isolados clínicos multirresistentes (CDCT-16 e CDCT-27) e, também, demonstraram uma potente atividade. Junto a isso, testes de toxicidade foram

realizados em parceria com um grupo de pesquisa da Universidade Federal do Rio de Janeiro e dois dos derivados apresentaram baixa citotoxicidade.



**Esquema 8.** Síntese das seleno-naftoquinonas.

Atualmente, um dos projetos mais desafiadores desenvolvidos no laboratório é a junção da química dos pilararenos com organocalcogênicos. Nesse sentido, desenvolveu-se uma série de pilar[n]arenos e monômeros contendo selênio e enxofre, e avaliou-se suas aplicações eletroquímicas (Esquema 9).<sup>20</sup>



**Esquema 9.** Pilar[n]arenos e monômeros contendo selênio e enxofre.

A síntese foi realizada com sucesso e o comportamento eletroquímico das espécies se apresentou similar entre si, oxidando-se pela troca de um único elétron evidenciando, nesse caso, irreversibilidade eletroquímica. Estudou-se, também, o comportamento térmico das moléculas, bem como suas aplicações como sensores para determinação de Zn<sup>2+</sup> em amostras de colírios e cosméticos. Os resultados se mostraram promissores e vêm sendo melhor investigados.

Outros projetos vêm sendo desenvolvidos com sucesso no Laboratório SupraSelen dentro da linha de pesquisa “Organocalcogênicos e Pilar[n]arenos: Síntese e Aplicações”. Nesse sentido, estamos trabalhando no emprego de metodologias sustentáveis para a obtenção de quimiotecas de organocalcogênicos e na prospecção biológica deles. Além disso, impulsionados pelos excelentes resultados na conjugação de naftoquinonas com selênio, estamos buscando novos híbridos envolvendo diferentes núcleos com potencial biológico acentuado. Na área da química supramolecular, nosso grupo de pesquisa tem se dedicado na busca por pilararenos inéditos e na combinação deles com organocalcogênicos, que vêm sendo aplicados em catálise, objetivando o desenvolvimento de processos ambientalmente adequados para a obtenção de substratos de alto valor agregado.

Este capítulo trouxe uma visão geral da minha trajetória até eu atingir a independência científica e coordenar o Laboratório SupraSelen, desde 2016, na UFF. Cabe salientar os desafios enfrentados para consolidar uma linha de pesquisa em um período de tempo bastante curto, em uma área competitiva. Espera-se também que, mesmo com as adversidades enfrentadas pela pesquisa brasileira, o Laboratório SupraSelen possa continuar sua história nesta área.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos ex-orientadores e coorientadores os infinitos ensinamentos durante a minha formação. Um agradecimento especial a todos os colaboradores por permitirem o desenvolvimento de tantos trabalhos de excelência e às agências de fomento (FAPERJ - E-26/202.911/2019, CNPq -310656/2021-4, CAPES e INCT-catálise) que possibilitam, até hoje, a execução dos projetos por meio de financiamentos e concessão de bolsas. Agradeço imensamente a todos os estudantes que fizeram e fazem parte do Laboratório SupraSelen, pois eles são os verdadeiros responsáveis por fazer tudo acontecer.

## REFERÊNCIAS

1. Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L.; *New Frontiers in Organoselenium Compounds*, Springer International Publishing, Cham, 2018.
2. Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L. W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H.; *Nature* **2020**, 582, 289.
3. Ogoshi, T.; Kanai, S.; Fujinami, S.; Yamagishi, T. A.; Nakamoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5022.
4. Ogoshi, T.; Yamagishi, T.; Nakamoto, Y.; *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7937.
5. Liz, D. G.; Manfredi, A. M.; Medeiros, M.; Montecinos, R.; Gómez-González, B.; Garcia-Rio, L.; Nome, F.; *Chem. Commu.* **2016**, 52, 3167.
6. Sehnem, J. A.; Vargas, F.; Milani, P.; Nascimento, V.; Braga, A. L.; *Synthesis* **2008**, 8, 1262.
7. Sehnem, J. A.; Milani, P.; Nascimento, V.; Andrade, L. H.; Dorneles, L.; Braga, A. L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 997.
8. Nascimento, V.; Alberto, E. E.; Tondo, D. W.; Dambrowski, D.; Detty, M. R.; Nome, F.; Braga, A. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 138.
9. Iwaoka, M.; Tomoda, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2557.
10. Kerru, N.; Singh, P.; Koorbanally, N.; Raj, R.; Kumar, V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 142, 179.
11. Nascimento, V.; Ferreira, N. L.; Canto, R. F. S.; Schott, K. L.; Waczuk, E. P.; Sancineto, L.; Santi, C.; Rocha, J. B. T.; Braga, A. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 131.
12. Wanderlind, E. H.; Liz, D. G.; Gerola, A. P.; Affeldt, R. F.; Nascimento, V.; Bretanha, L. C.; Montecinos, R.; Garcia-Rio, L.; Fiedler, H. D.; Nome, F.; *ACS Catal.* **2018**, 8, 3343.
13. Silveira, E. V.; Nascimento, V.; Wanderlind, E. H.; Affeldt, R. F.; Micke, G. A.; Garcia-Rio, L.; Nome, F.; *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9684.
14. Silveira, E. V.; Wanderlind, E. H.; Masson, A. K.; Cordeiro, P. S.; Nascimento, V.; Affeldt, R. F.; Micke, G. A.; *New J. Chem.* **2020**, 44, 2701.
15. Fernandes, T. S.; Santos, E. C. S.; Madriaga, V. G. C.; Bessa, I. A. A.; Nascimento, V.; Garcia, F.; Ronconi, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 2452.
16. Santos, E. C. S.; dos Santos, T. C.; Fernandes, T. S.; Jorge, F. L.; Nascimento, V.; Madriaga, V. G. C.; Cordeiro, P. S.; Checcha, N. R.; Da Costa, N. M.; Pinto, L. F. R.; Ronconi, C. M.; *J. Mater. Chem. B* **2020**, 8, 703.
17. Nascimento, V.; Cordeiro, P. S.; Arca, M.; Marini, F.; Sancineto, L.; Braga, A. L.; Lippolis, V.; Iwaoka, M.; Santi, C.; *New J. Chem.* **2020**, 44, 9444.
18. Sancineto, L.; Mangiavacchi, F.; Dabrowska, A.; Pacula, A.; Obieziurska-Fabisiak, M.; Scimmi, C.; Lei, Y.; Kong, J.; Zhao, Y.; Machado, K. S.; Werhli, A. V.; Ciancaleoni, G.; Nascimento, V.; Kula-Pacurar, A.; Lenardao, E. J.; Yang, H.; Ścianowski, J.; Pyrc, K.; Santi, C.; *ChemRxiv. Preprint.* (2020), doi.org/10.26434/chemrxiv.12994250.v1.
19. Ribeiro, R. C. B.; de Marins, D. B.; Di Leo, I.; Gomes, L. S.; Moraes, M. G.; Abbadi, B. L.; Villela, A. D.; da Silva, W. F.; da Silva, L. C.R. P.; Machado, P.; Bizarro, C. V.; Basso, L. A.; de Moraes, M. C.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; Nascimento, V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 209, 112859.
20. Silva, M. V. S.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade Federal Fluminense, Brasil, 2019.

## SÍNTESE DE NAFTOQUINONAS UTILIZANDO ORTO-QUINONAS METÍDIOS

Fernando de Carvalho da Silva<sup>a</sup>, Sabrina B. Ferreira<sup>b</sup>, David R. Rocha<sup>a</sup> e Vítor F. Ferreira<sup>c</sup>

Palavras-chave: quinona; orto-quinona metídeo; aplicações sintéticas

## BREVE DIGRESSÃO SOBRE QUINONAS

Há milênios a humanidade trata suas enfermidades com extratos, pós, óleos, raízes, chás, unguentos, vapores e infusões obtidos da fauna e da flora disponíveis na natureza. Algumas dessas práticas médicas ainda continuam a ser usadas nos dias atuais por muitas populações que não têm acesso aos medicamentos mais inovadores. Além da relevância dos produtos naturais extraídos de plantas, fungos e bactérias, eles têm sido fonte de inspiração para o desenvolvimento de fármacos valiosos para doenças importantes.<sup>1</sup>

A família das substâncias denominadas quinonas são compostos naturais e sintéticos que possuem dois grupos funcionais carbonila no mesmo anel de seis membros: simples (benzênico) e fundidos (naftalênicos, antracênicos, fenantrênicos, etc.). Com esses arranjos estruturais são possíveis duas estruturas isoméricas: *para*-quinona ou  $\alpha,\beta$ -dienônicas (**1**) e *orto*-quinona ou 1,2-dicarbonílicos (**2**). Suas propriedades químicas e biológicas são bastante diferentes (Figura 1) e estão difundidas na natureza em vários organismos, como mamíferos, plantas, líquens, fungos, bactérias e insetos. Muitas quinonas ocorrem na natureza como metabólitos secundários naturais na fauna e na flora que desempenham várias funções biológicas. Por exemplo, a lausona (**6**, Figura 1), uma naftoquinona natural que tem uma longa história de uso na medicina popular, data de alguns milênios. Pode ser obtida a partir do extrato da folha da planta henna, que é um arbusto ramificado ou uma pequena árvore com casca acinzentada. As espécies mais comuns são *Lawsonia alba*, *Lawsonia spinosa* e *Lawsonia inermis* Linn. O extrato ainda é muito empregado como cosmético para pintura de cabelos, unhas e pele, e no tratamento de infecções fúngicas e feridas.<sup>2</sup>

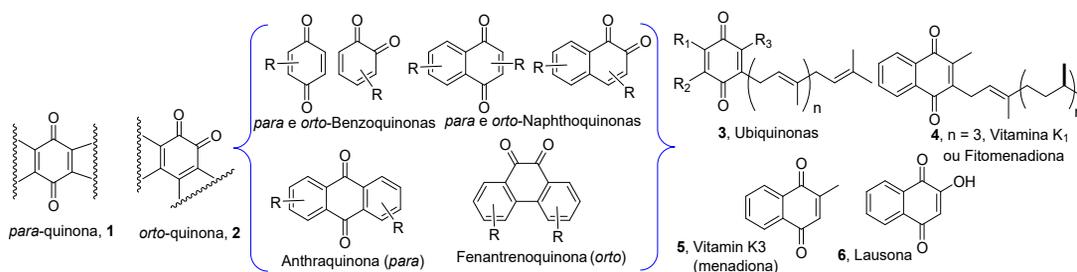


Figura 1. Diversidade estrutural da quinonas e exemplos relevantes.

Resumidamente, as quinonas têm sido objeto de muito interesse devido as suas várias atividades biológicas<sup>1</sup> e versatilidades sintéticas.<sup>3</sup> Esses compostos são capazes de aceitar um ou dois elétrons em um ciclo reversível chamado de ciclo redox<sup>4</sup> para formar um ânion radical ou uma espécie de diânion *in situ*. A partir dessas espécies são produzidas uma cascata de espécies reativas de oxigênio (ROS, em inglês), como radical hidroxila, radicais semiquinona, peróxido de hidrogênio e ânion superóxido<sup>5,6</sup>, que aceleram as condições hipóxias intracelulares. Devido a esse ciclo redox, as quinonas apresentam citotoxicidade para diversos tipos de células cancerosas, pois afetam enzimas como topoisomerases,

a Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química (DQO)

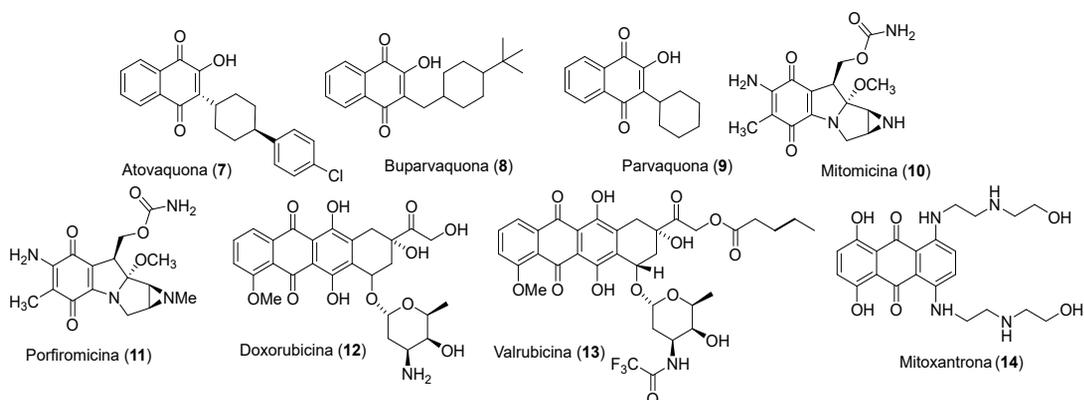
b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química

c Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica

que são críticas para a replicação do DNA. As quinonas foram estudadas quanto às atividades anti-tumorais,<sup>7</sup> moluscicidas,<sup>8,9,10</sup> leishmanicidas,<sup>11</sup> anti-inflamatórias,<sup>12</sup> antifúngicas<sup>13</sup> e tripanocidas.<sup>14</sup> Alguns medicamentos pertencentes à família das quinonas, que estão no mercado farmacêutico para o tratamento de diversas doenças, têm suas atividades biológicas centradas no núcleo quinonoídico.<sup>15</sup> A Figura 2 mostra alguns exemplos de princípios ativos de medicamentos (9-15) que continuam em uso na clínica médica.

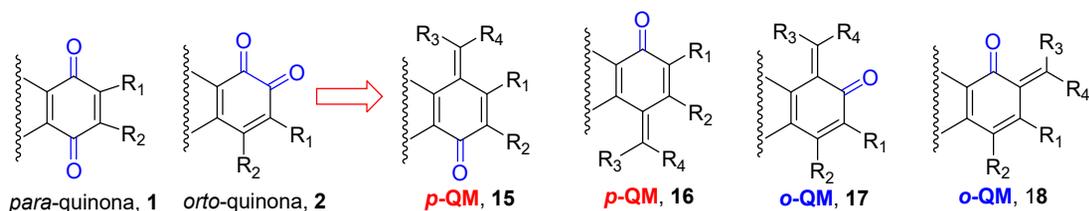
## RELAÇÃO ENTRE QUINONAS E ORTO- E PARA-QUINONA METÍDIO (QMS)

As quinonas metídeos são compostos ou intermediários muito reativos derivados das quinonas (p. ex., 7 e 8) pela substituição de uma ligação  $\pi$ -carbonila por uma ligação  $\pi$ -olefina (p. ex., 9-12) (Figura 2).<sup>16,17</sup> As quinonas metídeos (QMs) são compostos ou intermediários de reações que são sinteticamente importantes. Também são intermediários responsáveis para a atividade biológica de alguns fármacos em vários processos biológicos. Elas ocorrem naturalmente e já foram isoladas de madeira e pigmentos de insetos, além de metabólitos de fungos. Comparativamente elas possuem uma diversidade estrutural bem maior do que as quinonas. Por exemplo, as *para*-quinonas podem gerar duas possíveis *para*-quinonas metídeos (*p*-QMs), assim como as *orto*-quinonas metídeos (*o*-QMs).



**Figura 2.** Fármacos quinonoídicos que estão no mercado farmacêutico.

Neste capítulo serão destacadas as *o*-QMs (16 e 18) que foram objetos de estudos em nosso grupo nas últimas décadas. Porém, é importante ressaltar que as *p*-QMs (15 e 17) são valiosas plataformas sintéticas que se assemelham estruturalmente a uma *p*-quinona, mas com a presença de dois substituintes conjugados eletronicamente diferentes, carbonila e metilideno, leva à reatividade diferente devido à polarização da molécula. Nesse sentido, estão sujeitas a sofrerem ataques de nucleófilos na ligação dupla exocíclica do carbono terminal, comportando-se como eletrófilos análogos ao vinil e gerando produtos de adição-1,6 (Figura 3).<sup>18</sup>



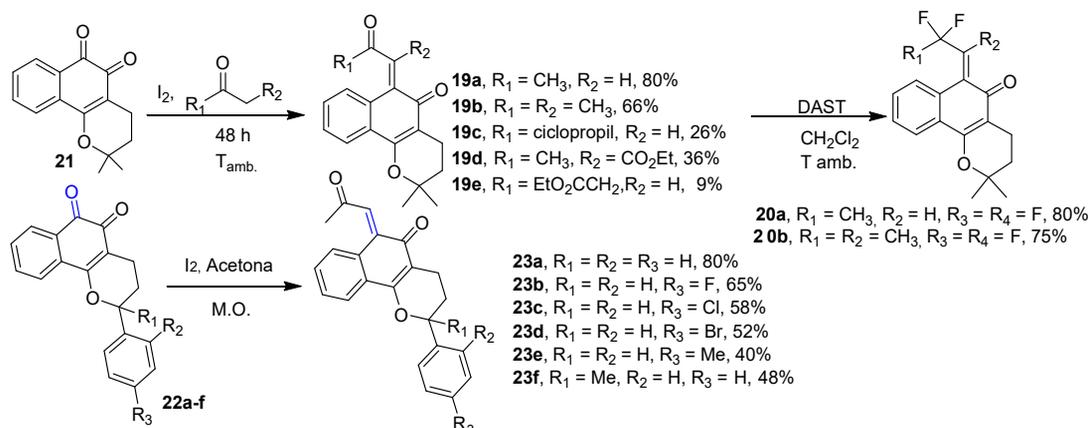
**Figura 3.** Relações entre as quinonas com as *p*-QMs e as *o*-QMs.

Apesar das *o*-QMs serem consideradas intermediários reativos em muitas reações, em alguns casos, que dependem dos substituintes, podem ser isoladas e caracterizadas. Existem evidências indiretas para a geração *in situ* de *o*-QMs através da identificação estrutural dos produtos que resultam de diversas reações. Em 1969, Sullivan et al. mostraram que era possível se obter *o*-QMs, derivados

da 9,10-fenantrenoquinona, suficientemente estáveis para serem isoladas.<sup>19</sup> Os autores demonstraram que a estabilidade foi dependente da eletronegatividade e do volume dos substituintes na unidade estrutural *o*-QM. Nosso grupo também foi capaz de preparar e isolar várias *o*-QMs estáveis (**19a-e**, **20a-b**) a partir da  $\beta$ -lapachona (**21**), uma importante naftoquinona bioativa,<sup>20,21</sup> através da condensação aldólica com compostos 1,3-dicarbonílicos.<sup>22</sup> O processo de condensação aldólica foi catalisado por iodo molecular e ocorreu quimio- e diastereosseletivamente na carbonila mais eletrofílica<sup>23</sup> do composto **21** (Esquema 1). Continuando nosso interesse na síntese de *o*-QMs, decidimos estudar a transformação de vários análogos de  $\beta$ -lapachona (**22a-f**) nas *o*-QMs estáveis (**23a-f**) por aquecimento térmico e usando irradiação de micro-ondas. As reações sob irradiação de micro-ondas foram mais rápidas, mas os rendimentos e seletividades não se alteraram significativamente (Esquema 1).<sup>24</sup>

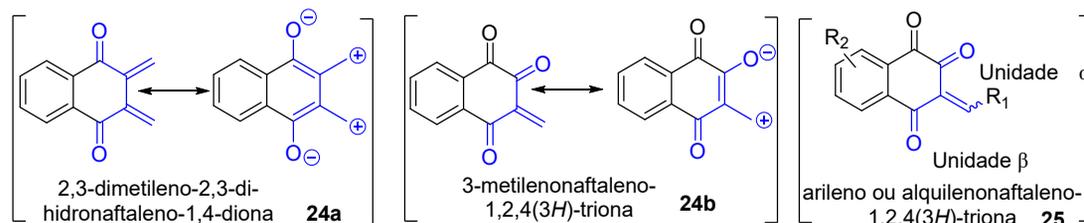
## ORTO-QUINONA METÍDIO EM SÍNTESE ORGÂNICA

As *o*-QMs são intermediários muito úteis em síntese orgânica,<sup>25</sup> na preparação de materiais especiais, química fina e produtos farmacêuticos. O comportamento químico das *o*-QMs se assemelha ao das cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e heterodienos, pois reagem facilmente com nucleófilos e dienófilos ricos em elétrons através de reações de hétero Diels-Alder eficientes com olefinas.



**Esquema 1.** As *o*-QMs obtidas a partir da  $\beta$ -lapachona e derivados.

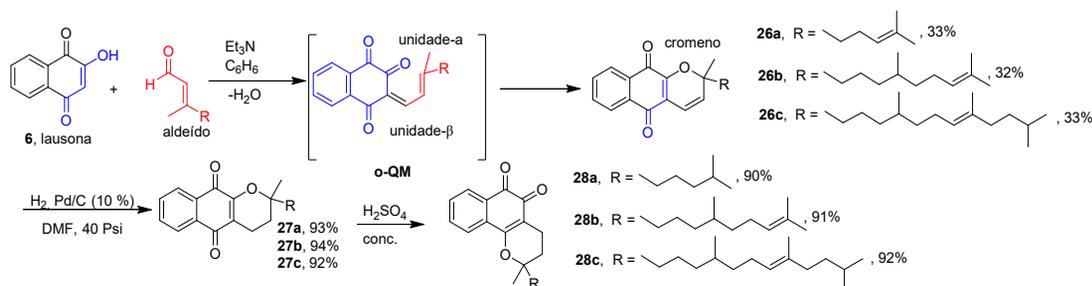
O nosso grupo de pesquisa explorou as possibilidades de obtenção de novas naftoquinonas com atividades biológicas utilizando a *o*-QMs 2,3-dimetileno-2,3-di-hidronaftaleno-1,4-diona (**24a**),<sup>26,27</sup> 3-metileno-naftaleno-1,2,4(3*H*)-triona (**24b**) e arileno- ou alquilenonaftaleno-1,2,4(3*H*)-triona (**25**) em reações de hétero Diels-Alder intra- e intermoleculares, *tandem* Knoevenagel-eletrociclizações, reações de adição de Michael e reduções da olefina. As *o*-QMs do tipo **25** podem existir como isômeros geométricos *E/Z*, que se comportam como uma combinação de estruturas zwitteriônicas ou biradicalares. Com esses centros catiônicos e aniônicos, a molécula pode atuar como um nucleófilo ou eletrófilo (Figura 4).



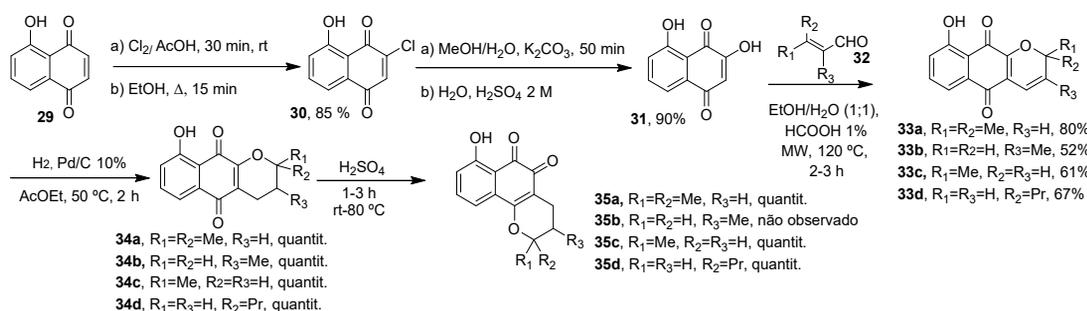
**Figura 4.** As *o*-QMs utilizadas para a obtenção de novas naftoquinonas.

## TANDEM KNOEVENAGEL-6 $\pi$ -ELETROCICLIZAÇÃO: SÍNTESE DE CROMENOS

A reação *tandem* de Knoevenagel, uma condensação do tipo aldol, que ocorre entre um aldeído ou cetona e ésteres de ácido acetoacético, ácido malônico ou ácido cianoacético, forma um intermediário *o*-QMs. Quando essa reação é seguida de reação de eletrociclicização essa sequência pode ser utilizada para síntese de cromenos. Em nosso primeiro estudo envolvendo os intermediários *o*-QMs,<sup>28</sup> mostramos que esse procedimento simples em um único vaso reacional é uma estratégia para preparar compostos das séries  $\alpha$  e  $\beta$ -lapachonas. A reação da lausona (**6**) com aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados em presença de Et<sub>3</sub>N/THF leva à formação das di-hidro- $\alpha$ -lapachonas (**26a-c**), heterociclos cromo fundidos na 1,4-naftoquinona, via intermediários *o*-QMs formados pela sequência *tandem* Knoevenagel-6 $\pi$ -eletrociclicização, que pode ser facilmente convertida às naftoquinonas **27** e **28** (Esquema 2). Recentemente, retornamos ao uso dessa rota sintética para a obtenção de novas desidro- $\alpha$ -lapachonas (xiloidonas), e posterior transformação em  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas para avaliação antitumoral.<sup>29</sup> Nessa abordagem, estudou-se a influência de um grupo hidroxila nos anéis aromáticos que poderiam ser mais pró-oxidantes. Por exemplo, a juglona (**29**, 5-hidroxi-1,4-naftoquinona) é mais citotóxica que a 1,4-naftoquinona. Para execução dessa rota é preciso sintetizar o derivado da lausona (**31**) com a hidroxila no anel aromático. Para alcançar esse objetivo partiu-se da juglona, preparada anteriormente em rota desenvolvida em nosso grupo,<sup>30</sup> que através de cloração seletiva no carbono-2 foi preparado o derivado **30** em 85% de rendimento. Através de hidrólise desse produto foi possível se obter a 2,5-di-hidroxi-1,4-naftoquinona (**31**). A reação dessa naftoquinona com os aldeídos (**32**) levou aos cromenos **33a-d**. Esses compostos foram hidrogenados em um reator de alta pressão levando aos compostos correspondentes **34a-d** em rendimentos quantitativos. A etapa posterior para a síntese das  $\beta$ -lapachonas foi realizada em H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado obtendo-se os compostos **35a,c,d**. No entanto, todas as tentativas para obter o composto **35b** falharam (Esquema 3).



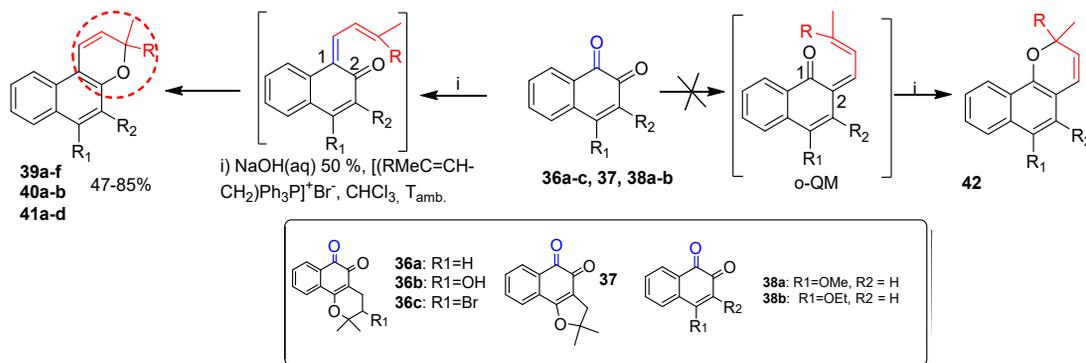
**Esquema 2.** Síntese do heterociclo cromo-1,4-naftoquinona via *o*-QMs.



**Esquema 3.** Explorando a sequência Knoevenagel/eletrociclicização na síntese de cromenos.

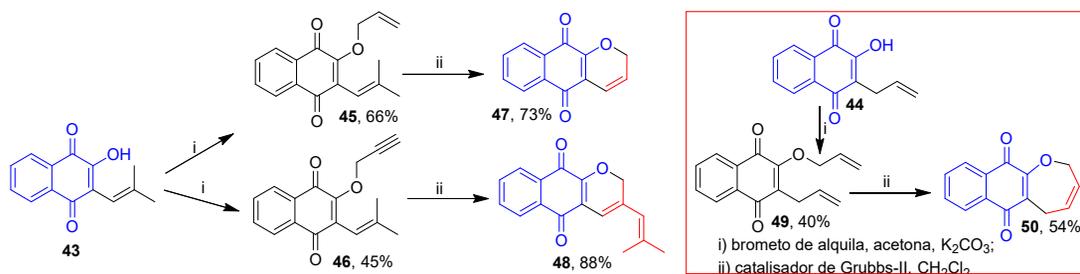
Como mostrado nos Esquemas 2 e 3, são gerados os heterociclos cromenos via *o*-QMs. Dando continuidade aos nossos estudos visando estudar alternativas de síntese de cromenos utilizando *o*-QMs, desenvolvemos outra estratégia *tandem*, em um único recipiente, envolvendo a reação de olefinação de Wittig seguida de eletrociclicização.<sup>31</sup> O método envolveu o uso das *o*-naftoquinonas (**36a-c**, **37**, **38a,b**) com 2,0 eq. de um sal de alil-trifenilfosfônio, [(RMeC=CH-CH<sub>2</sub>) Ph<sub>3</sub>P]<sup>+</sup>Br<sup>-</sup>, na presença de solução aquosa de NaOH (50% p/v) e clorofórmio, à temperatura ambiente, por 48 horas. As

*o*-naftoquinonas utilizadas foram derivadas de  $\beta$ -lapachona (**36a-c**), *nor*- $\beta$ -lapachona (**37**) e as *o*-naftoquinonas **38a-b**. A reação ocorre por meio da formação *in situ* de um ílídio,  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CMeR}$ , e sua reação subsequente com uma *o*-naftoquinona para produzir o intermediário *o*-QM, que imediatamente cicliza para formar 2*H*-cromenos (Esquema 4), em rendimentos que variaram de 47% a 85% (**39a-f** proveniente da reação com **36a-c**; **40a-b** proveniente da reação com **37** e **41a-d** proveniente da reação com **38a-b**), resultante do ataque seletivo do ílídio de fósforo na carbonila mais reativa da posição-1 das *o*-naftoquinonas.



**Esquema 4.** Síntese de cromenos por olefinação de Wittig-eletrociclização.

Dada a dificuldade de sintetizar alguns cromenos, decidimos explorar outra rota sintética envolvendo a *O*- e *C*-alquilação de naftoquinonas, como os compostos **43** e **44**, derivados da lausona (**6**) seguido por ciclização por metátese de fechamento de anel (RCM, em inglês).<sup>32</sup> Apesar de não estar incluída na classe de eletrociclização de *o*-QM, ela se enquadra na nossa busca por métodos de síntese de cromenos. A *O*-alquilação foi realizada utilizando métodos clássicos que produziram os produtos de *O*-alquilação **45**, **46** e **47** em rendimentos que variaram de 40% a 66% (Esquema 5). Esses produtos foram submetidos à RCM em diclorometano na presença do catalisador de rutênio (Grubbs, segunda geração), formando os derivados cromenos **48** e **49** em bons rendimentos. É interessante observar que esse método pode formar anéis maiores como a oxepina **50** (Esquema 5). Notavelmente, esse método permitiu a síntese do cromeno **48**, que não teve sucesso usando o método Knoevenagel-eletrociclização.



**Esquema 5.** Síntese de cromenos por metátese de fechamento de anel.

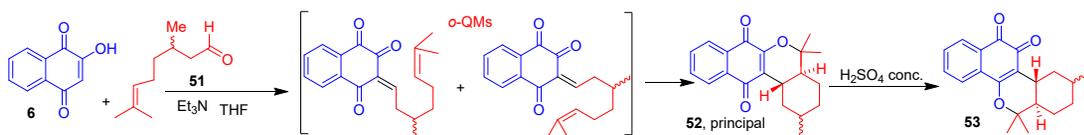
## AS O-QMS EM REAÇÕES HÉTERO DIELS-ALDER: SÍNTESE DE CROMANOS

A reação de Diels-Alder é uma das ferramentas mais importantes em síntese orgânica sustentável, já que tem alta economia atômica. Essa reação pode formar até quatro novos centros estereogênicos em uma única etapa e tornou-se uma das mais estudadas no campo da síntese orgânica, pois, considerando seu escopo, por exemplo, tem ampla aplicação na construção de sistemas de anéis policíclicos. Além disso, o grande número de possibilidades de reação tem levado a diversas variações do processo bimolecular e inter- e intramolecular.<sup>33</sup> Uma variante muito importante da reação Diels-Alder típica

envolve heteroátomos nas ligações  $\pi$ , como um grupo carbonila, em vez de uma ligação dupla olefínica, tanto nos dienos quanto nos dienófilos. Elas são denominadas reações hétero Diels-Alder.

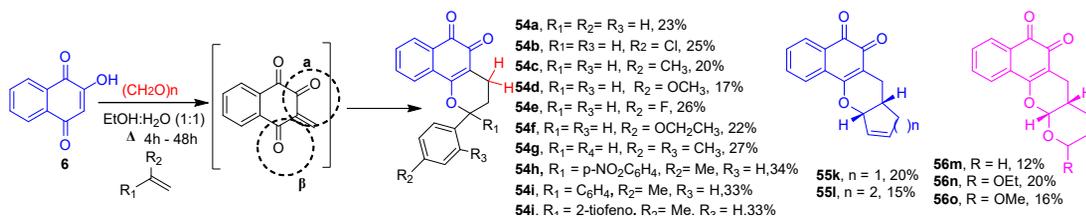
As *o*-QMs são heterodienos adequados para cicloadições [4 + 2] por processos inter- e intramoleculares (Figura 4). Essa reação leva às subestruturas típicas dos cromanos ou pirano-naftoquinonas.<sup>34</sup> No entanto, o processo intermolecular apresenta dois problemas principais que devem ser superados (entre outros): a rápida dimerização das *o*-QMs em compostos espiro,<sup>32</sup> e sua geração e captura devem ser feitos *in situ*.

Nosso grupo se interessou pelas reações hétero Diels-Alder intramolecular envolvendo *o*-QMs já em 1980,<sup>35</sup> quando foi relatada uma nova preparação das  $\alpha$ - e  $\beta$ -pirano-naftoquinonas tetracíclicas **52** e **53** (70%), usando os intermediários *o*-QM descrito no Esquema 6, por uma sequência tandem-Knoevenagel/hétero Diels-Alder.



**Esquema 6.** Reação intramolecular de hétero Diels-Alder envolvendo *o*-QMs.

A próxima etapa de evolução da reação de hétero Diels-Alder envolvendo *o*-QMs foi a reação intermolecular *tandem* Knoevenagel hétero Diels-Alder em um único vaso reacional. Por esse método, nosso grupo preparou diversos cromanos-naftoquinonas conforme delineado no Esquema 7.<sup>36</sup> Esses análogos da naftoquinona de  $\beta$ -lapachona foram analisados quanto ao efeito sobre tripomastigotas da corrente sanguínea e cinco deles apresentaram  $IC_{50}$  / 24 h na faixa de 22 a 63  $\mu$ M. A  $\beta$ -lapachona (**21**) demonstrou ter muitos efeitos farmacológicos diferentes, incluindo uma promissora atividade anti-câncer. Os protocolos comuns para a síntese de **21** baseiam-se essencialmente na ciclização catalisada por ácido do produto natural lapachol (**58**), que é obtido a partir das árvores de ipê ou sinteticamente a partir da lausona (**6**). No entanto, a *C*-alquilação de **6** é sinteticamente limitada devido às reações colaterais envolvendo o produto de *O*-alquilação. Nosso grupo desenvolveu um método para se obter grandes quantidades de **21** e **57** utilizando a reação de Knoevenagel/hétero Diels-Alder entre **6**, formaldeído e isobutileno (Esquema 8).<sup>37,38</sup>

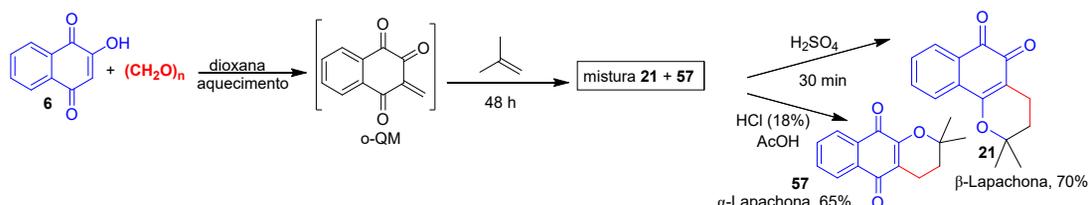


**Esquema 7.** Reação intermolecular tandem hétero Diels-Alder com formaldeído.

Esse tipo de reação foi bastante estudado com o formaldeído. Então, o próximo passo estratégico nessa linha sintética foi expandir esse método para qualquer tipo de aldeído. Dessa forma, foram sintetizados diversos derivados cromânicos análogos da  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas (Esquema 9).<sup>39</sup> Para executar a reação de três componentes entre a lausona (**6**), aldeídos e estirenos substituídos (como dienófilos) em etanol/ $H_2O$  (1:1) como solvente. Os produtos obtidos  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas se apresentaram como uma mistura de estereoisômeros com predominância dos enantiômeros *trans*. O enantiômero de configuração *cis* (**62d**) se mostrou um potente inibidor da replicação do vírus da dengue.<sup>40</sup>

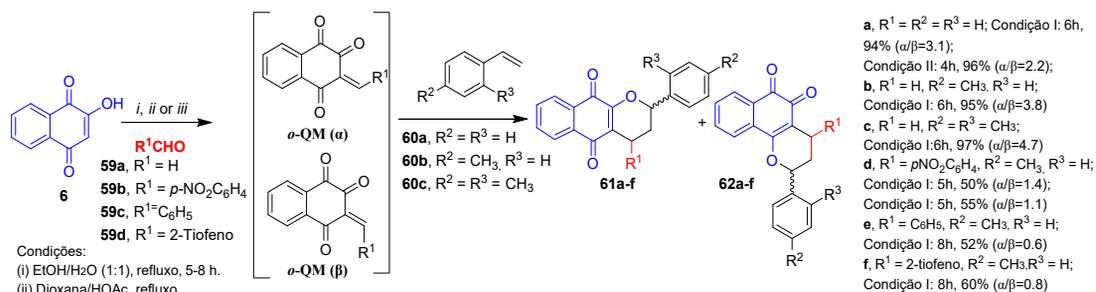
A capacidade das naftoquinonas de causar danos ao DNA e peroxidação de lipídios está associada ao grupo hidroxila no anel benzênico que potencializa sua capacidade pró-oxidante do radical semiquinona. Essa premissa foi comprovada quando foram preparadas as séries  $\alpha$ - e  $\beta$ -pirano-naftoquinonas **65a-h** e **66a-h**, com um grupo hidroxila na posição 7 ou 9 do anel aromático, respectivamente (Esquema 10).<sup>41</sup> A sequência de reações inicia-se pela adição de Michael do *p*-tiocresol na juglona **29**, que produziu dois adutos isoméricos, **63** e **64** em 40% e 47 %, respectivamente. Posteriormente, o isômero **64** foi hidrolisado fornecendo a 2,8-di-hidroxi-1,4-naftoquinona (**31**). Em seguida, através da

seqüência Knoevenagel/hétero Diels-Alder (via *o*-QMs) com formaldeído e estirenos substituídos em etanol sob irradiação de micro-ondas, foram obtidas as  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas **65a-h** e **66a-h**, respectivamente. Além disso, relatamos as atividades citotóxicas desses derivados contra quatro linhagens de células de câncer e também tripanocida.<sup>42</sup> Esses resultados demonstram que a introdução de um grupo hidroxila no anel aromático aumentou a seletividade e a atividade desses compostos para células de melanoma MDA-MB435, e sugerem que outros substituintes também podem aumentar essas atividades se localizados em outras posições do anel aromático. Os análogos 7-hidroxi- $\beta$ -lapachonas (**66**) testados contra células de melanoma MDA-MB435 se mostraram muito mais ativos.

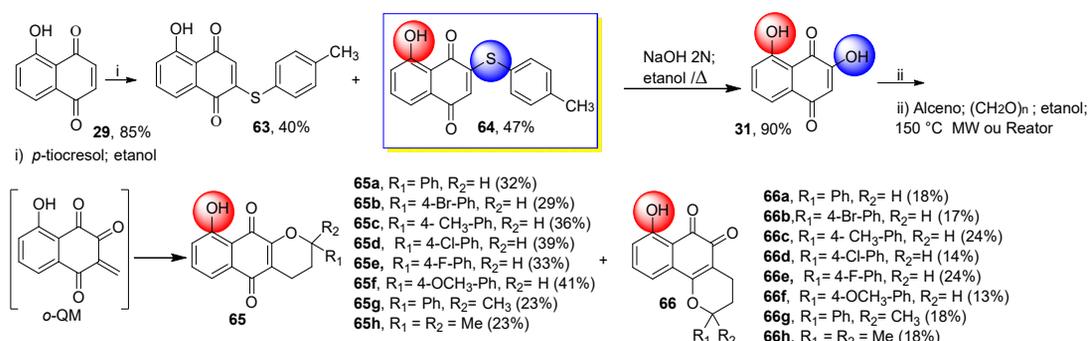


**Esquema 8.** Síntese da  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas via Knoevenagel/hétero Diels-Alder.

Uma pergunta que ficou sem resposta nos parágrafos anteriores foi a razão da formação regio-seletiva das  $\alpha$ -lapachonas nas reações hétero Diels-Alder com dienófilos ricos em elétrons. Para responder a essa pergunta, as reações foram investigadas por abordagens computacionais e baseadas nos dados experimentais que indicaram que a relação  $\alpha$ : $\beta$  varia entre 60:40 e 80:20.<sup>43</sup> Os dados observados indicaram que a seletividade  $\alpha$  tem a menor barreira de energia como resultado da menor repulsão de Pauli ao longo do caminho da reação, quando comparada ao isômero- $\beta$ . Ao comparar os pontos equivalentes nas superfícies de energia potencial (PES) de  $\alpha$ - e  $\beta$ -lapachonas, de acordo com o modelo de tensão de ativação (ASM) e análise de decomposição de energia (EDA), fomos capazes de demonstrar que o termo de repulsão de Pauli aumenta mais significativamente quando indo de reagentes para estado de transição  $\beta$  do que para estado de transição  $\alpha$ , resultando em menor energia de interação nos estágios iniciais do caminho de reação e em um estado de transição posterior para  $\beta$ -lapachona.



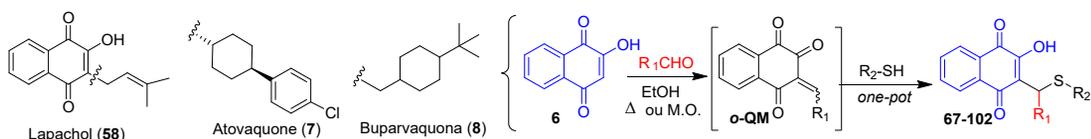
**Esquema 9.** Intermolecular Knoevenagel hétero Diels-Alder com aldeídos.



**Esquema 10.**  $\alpha$ - e  $\beta$ -Piranonaftoquinonas substituídas no anel aromático.

## ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA À O-QM

Em nossa busca de novas naftoquinonas utilizando as *o*-QMs decidimos estudar a adição nucleofílica na olefina das *o*-QMs. O que motivou esse estudo sintético foi o desenvolvimento de uma nova reação de três componentes entre a lausona (**6**), aldeídos e tióis para a preparação de alquil e arilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas (**67-102**) estruturalmente relacionadas ao produto natural lapachol (**58**) e sua avaliação biológica diante do parasita da malária humana *Plasmodium falciparum* (Esquema 11).<sup>44</sup> Como precedente, o lapachol (**58**) serviu de modelo para a concepção dos fármacos atovaquona (**7**) e buparvaquona (**8**) que se encontram no mercado farmacêutico. As reações entre os aldeídos, tióis (RSH) e lausona (**6**) foram realizadas utilizando o aquecimento convencional (refluxo) e a irradiação por micro-ondas. Os resultados são apresentados no Esquema 11. Deve-se ressaltar que as reações usando micro-ondas têm melhores rendimentos e menores tempo de reação. Essa reação de três componentes mostrou-se uma boa alternativa para a síntese das 2-hidroxi-3-alkil ou -arilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas (**67-102**). Os compostos dessa série se mostraram promissores diante dos diversos micro-organismos patogênicos. O composto **67** ( $R_1 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ;  $R_2 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) foi o mais eficaz contra o *P. falciparum* (3D7), o composto **68** ( $R_1 = \text{Ph}$ ;  $R_2 = p\text{-ClC}_6\text{H}_4$ ) foi ativo no parasita *Leishmania (L.) infantum*<sup>45</sup> e os compostos **69** ( $R_1 = \text{Ph}$ ;  $R_2 = p\text{-FC}_6\text{H}_4$ ) e **70** ( $R_1 = R_2 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ) foram os mais ativos contra o *Trypanosoma cruzi*.<sup>46</sup>



**Esquema 11.** Síntese de alquil e arilsulfanilmetil-[1,4]-naftoquinonas (**67-102**).

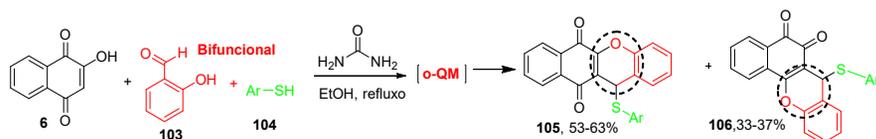
Os xantenos são compostos heterocíclicos amplamente encontrados em produtos naturais que têm muitas aplicações biológicas e na ciência dos materiais. Eles são preparados por vários métodos.<sup>47</sup> Com o objetivo de ampliar nossos estudos das *o*-QMs decidimos estudar uma nova reação utilizando um aldeído bifuncional capaz de, além de formar o intermediário *o*-QM, executar uma segunda reação. A execução dessa estratégia envolveu a reação de três componentes organocatalisada por ureias envolvendo a lausona (**6**) com o salicilaldeído (**103**) e diversos tiofenóis (**104**) para formar uma série de *para*- e *orto*-naftoxantenos, **105** e **106**, estruturalmente relacionados com  $\beta$ -lapachona (**21**) e  $\alpha$ -lapachona (**57**), respectivamente (Esquema 12).<sup>48</sup>

Nos parágrafos anteriores demonstramos que a reação da lausona (**6**) com aldeídos forma uma *o*-QM que então pode se envolver em outras reações. Na ausência de qualquer outro reagente, a reação segue com a adição em **6**, que pode ser via adição de enol na *o*-QM ou através da reação de Diels-Alder. A literatura mostra que a adição da *o*-QM em **6** forma o aduto **107**,<sup>49</sup> que após a ciclização pode formar até três possíveis isômeros (**108-109**) (Esquema 13).

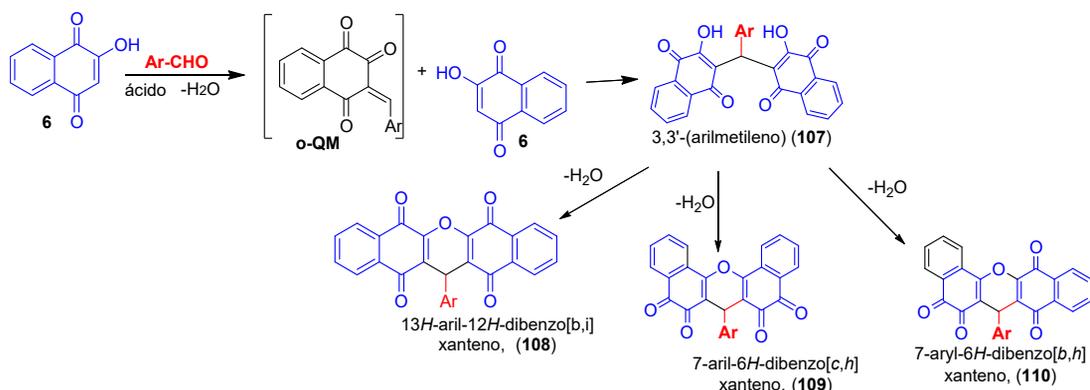
Nosso estudo sintético foi iniciado pela reação de **6** com benzaldeído em etanol/água (1: 1) sob refluxo formando o sólido **111** com 83% de rendimento. Essa reação quando realizada sem solvente produz compostos do tipo **112** com bons rendimentos. A reação de **6** com benzaldeído na presença de uma quantidade catalítica de ácido *p*-toluenossulfônico a 80 °C levou à formação de um produto vermelho escuro com 79% (**112a**) de rendimento, cuja estrutura foi confirmada como sendo de uma *orto-para* quinona (Esquema 14). Pela primeira vez foi mostrado na literatura que essa reação pode levar aos produtos *orto-para* quinona e foi reproduzida com vários grupos arilas (**112b-h**).<sup>50</sup> O mecanismo de reação pode ser explicado por meio de um intermediário obtido após a reação de adição entre o intermediário Z-*o*-QM protonado e uma segunda molécula lausona (**6**), levando ao isômero *orto-para* de maior estabilidade, que então controla a regioselectividade da reação. Esse método foi aplicado para a preparação *orto-para*-naftoxantenos (**114a-e**) utilizando aldeídos triazólicos e testá-los contra a linhagem da célula de câncer de mama humano MCF-7. O composto **114a** se destacou nessa série sendo mais ativo do que o padrão doxorrubicina (Esquema 14).

Nos exemplos mostrados no Esquema 14 e na literatura há diversos métodos de síntese para os compostos bis-2,5-dieno-2,6-diol através da condensação Knoevenagel de um enol com aldeídos, seguido por uma reação de Michael conduzida com diferentes catalisadores. Até o momento não existem

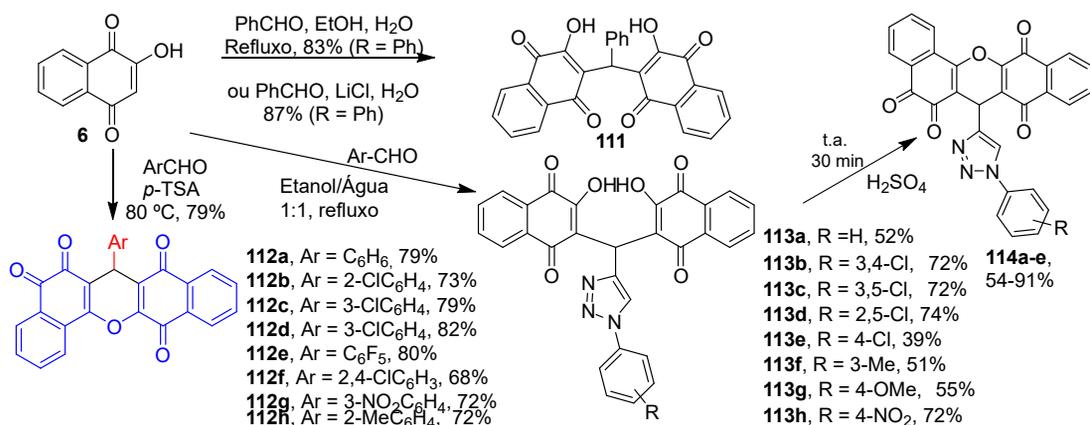
métodos eficientes para a preparação de 3,3'-(metileno)-bis-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas com diferentes naftoquinonas. Nosso grupo desenvolveu um novo método de síntese de 3,3'-(aril/alquil-metileno)-bis-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas não simétricas usando um aduto de Mannich de naftoquinona e sua reação com outra porção de 2-hidroxi-1,4-naftoquinona. Esse novo método produziu pela primeira vez 3,3'-(aril/alquil-metileno)-bis-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas não simétricas (Esquema 15).<sup>51</sup>



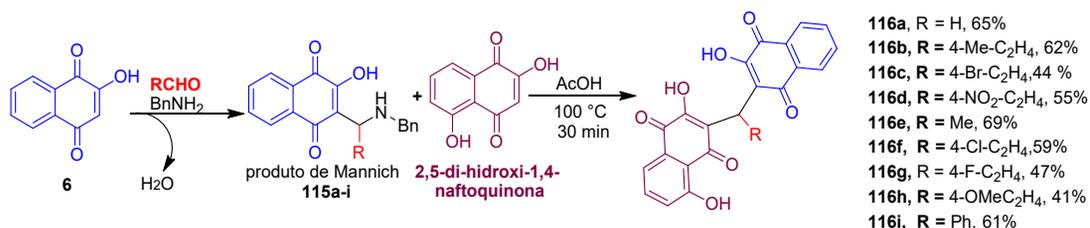
**Esquema 12.** Rota sintética usada na série para- e orto-naftoxantenos **105** e **106**.



**Esquema 13.** Possíveis produtos da reação de **6** com aldeídos.



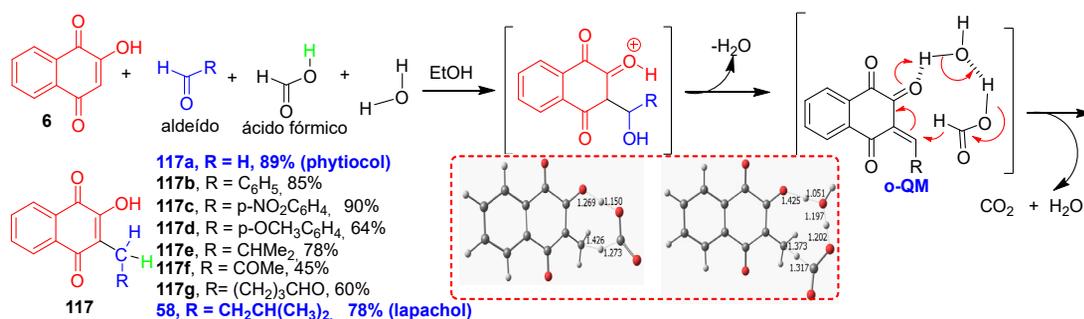
**Esquema 14.** Método sintético para a preparação de p,o-naftoxantenos.



**Esquema 15.** Rota sintética para a preparação de 3,3'-(aril/alquil-metileno)-bis-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas não simétricas.

## REDUÇÃO DA O-QM: SÍNTESE DE 3-ALQUIL-1,4-NAFTOQUINONAS

Outros estudos levaram ao desenvolvimento de um método simples, seguro e quimiosseletivo para a obtenção de produtos de C-alkilação (3-alkil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas, **117a-g** e **58**), através da redução de o-QM geradas *in situ*, a partir da reação de **9** com aldeídos pelo sistema ácido fórmico-água. Essa nova metodologia “one-pot” foi aplicada à síntese de importantes naftoquinonas naturais (Esquema 16).<sup>52</sup> Entre 1992 e 1998 foram desenvolvidas cinco rotas sintéticas para o lapachol (**58**) com rendimento máximo de 30%. O nosso método produziu **58** em 78% de rendimento em uma única etapa. Esse é o melhor resultado até o momento descrito na literatura (Esquema 16).



Esquema 16. Método de obtenção 3-alkil-2-hidroxi-1,4-naftoquinonas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As o-QMs são intermediários com reatividade variável, pois se tratam de espécies transitentes em reações e meios biológicos. Esses intermediários são mais recentes do que outros já conhecidos há muitos anos e, portanto, ainda com potencial para envolvimento em outras reações. Foi com essa concepção que nosso grupo de pesquisa estudou ao longo dos anos várias novas reações envolvendo esses intermediários. É importante ressaltar que esses intermediários podem ser úteis para ampliar a diversidade estrutural das naftoquinonas.

## REFERÊNCIAS

- Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *Curr. Org. Synth.* **2016**, *13*, 334
- Jordão, A. K.; Vargas, M. D.; Pinto, A. C.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67909.
- Forezi, L. S. M.; Cardoso, M. F. C.; Costa, D. C. S.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *Mini Rev. Org. Chem.* **2017**, *14*, 375.
- de Abreu, F. C.; Ferraz, P. A. L.; Goulart, M. O. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 19.
- Santos, E. V. M.; Carneiro, J. W. M.; Ferreira, V. F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 87.
- Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; de Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova*, **2003**, *26*, 407.
- Asche, C.; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, *5*, 449.
- Santos, A. F.; Ferraz, P. A. L.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Goulart, M. O. F.; Sant'Ana, A. E. G.; *Int. J. Parasitol.* **2000**, *30*, 1199.
- Santos, A. F.; Ferraz, P. A. L.; Abreu, F. C.; Chiari, E.; Goulart, M. D. F.; Sant'Ana, A. E. G.; *Planta Med.* **2001**, *67*, 92.
- Barbosa, T. P.; Camara, C. A.; Silva, T. M. S.; Martins, R. M.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6464.
- Teixeira, M. J.; Almeida, Y. M.; Viana, J. R.; Holanda Filha, J. G.; Rodrigues, T. P.; Prata, J. R. C. Jr.; Coelho, I. C. B.; Rao, V. S. Pompeu, M. M. L.; *Phytoterapy Res.* **2001**, *15*, 44.
- Almeida E. R.; *J. Ethnopharmacol.* **1990**, *29*, 239.
- Garnier, S.; Wolfender, J. L.; Nianga, M.; Stoeckli-Evans, H.; Hostettmann, K.; *Phytochemistry* **1996**, *42*, 1315.
- de Moura, K. C. G.; Emery, F. S.; Neves-Pinto, C.; Pinto, M. C. F. R.; Dantas, A. P.; Salomão, K.; de Castro, S. L.; Pinto, A. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 325.
- Shrestha, J. P.; Subedi Y. P.; Chen, L.; Chang, C.-W. T.; *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 2012.
- Rokita, S. E.; *Quinone Methides*, Wiley: Hoboken, 2009.

17. Ferreira, S. B.; Da Silva, F. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F.; *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 1080.
18. Lima, C. G. S.; Pauli, F. P.; Costa, D. C. S.; de Souza, A. S.; Forezi, L. S. M.; Ferreira, V. F.; da Silva, F. C.; *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2650.
19. Nicolaidis, D. N.; Litinas, K. E.; Lefkaditis, D. A.; Adamopoulos, S. G.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1994**, 2107.
20. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; Santos, W. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F.; *Rev. Virtual Quim.* **2010**, *2*, 140.
21. da Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; De Souza, M. C. B. V.; *Quim. Nova* **2003**, *26*, 407.
22. da Silva, M. N.; Ferreira, S. B.; Jorqueira, A.; de Souza, M. C. B. V.; Pinto, A. V.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6171.
23. da Silva, M. N.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. R. F.; Wardell, S. M. S. V.; Wardell, J. L.; *ARKIVOC* **2003**, 156.
24. Ferreira, S. B.; Gonzaga, D. T. G.; da Silva, F. C.; Araújo, K. G. L.; Ferreira, V. F.; *Synlett* **2011**, (11) 1623.
25. Singh, M. S.; Nagaraju, A.; Anand, N.; Chowdhury, S.; *RSC Adv.* **2014**, *4*, 55924.
26. Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Santo, S. C.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 169.
27. Silva, J. S.; Ferrioli Filho, S.; Kanesiro, M. M.; Ferreira, V. F.; Santos, S. C.; Pinto, C. N.; Fonseca, J. L.; Mizrahy, H. E.; Gilbert, B.; Pinto, M. C. F. R.; Ribeiro, F. W.; Pinto, A. V.; *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **1992**, *87*, 345.
28. Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Coutada, L. C. M.; *Acad. Brasil. Ciênc.* **1980**, *52*, 477.
29. Moreira, C. S.; Nicoletti, C. D.; Pinheiro, D. P.; de Moraes, L. G. C.; Futuro, D. O.; Ferreira, V. F.; Pessoa, C. O.; da Rocha, D. R.; *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 2109.
30. Pinto, A. V.; Ferreira, V. F.; Pinto, M. C.; *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1177.
31. da Silva, F. C.; Jorqueira, A.; Gouvêa, R. M.; Souza, M. C. B. V.; Howie, R. A.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Ferreira, V. F.; *Synlett* **2007**, (20) 3123.
32. da Rocha, D. R.; Mota, K.; Da Silva, I. M. C. B.; Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; Da Silva, F. C.; *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3266.
33. Martin, J. G.; Hill, R. K.; *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 537.
34. Ferreira, V. F.; Ferreira, S. B.; da Silva, F. C.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4793.
35. Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; Coutada, L. C. M.; *Synth. Commun.* **1980**, *12*, 195.
36. Ferreira, S. B.; Salomão, K.; da Silva, F. C.; Pinto, A. V.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.; de Castro, S. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3071.
37. Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Ferreira, V. F.; *Org. Prep. Proced. Int.* **2009**, *41*, 211.
38. Delarmelina, M.; Nicoletti, C. D.; de Moraes, M. C.; Futuro, D. O.; Bühl, M.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Carneiro, J. W. M.; *Chem. Plus. Chem* **2019**, *84*, 52.
39. da Silva, F. C.; Ferreira, S. B.; Kaiser, C. R.; Pinto, A. C.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 1478.
40. da Costa, E. C. B.; Amorim, R.; da Silva, F. C.; da Rocha, D. R.; Papa, M. P.; de Arruda, L. B.; Mohana-Borges, R.; Ferreira, V. F.; Tanuri, A.; da Costa, L. J.; Ferreira, S. B.; *Plos One* **2013**, *8*, e82504.
41. da Rocha, D. R.; de Souza, A. C. G.; Resende, J. A. L. C.; Santos, W. C.; dos Santos, E. A.; Pessoa, C.; de Moraes, M. O.; Costa-Lotufu, L. V.; Montenegro, R. C.; Ferreira, V. F.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4315.
42. da Rocha, D. R.; de Souza, A. M. T.; de Souza, A. C. G.; Castro, H. C.; Rodrigues, C. R.; Menna-Barreto, R. F. S.; de Castro, S. L.; Ferreira, V. F.; *Med. Chem.* **2014**, *10*, 564.
43. Delarmelina, M.; Ferreira, S. B.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; Carneiro, J. W. M.; *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7001.
44. Sharma, A.; Santos, I. O.; Gaur, P.; Ferreira, V. F.; Garcia, C. R. S.; da Rocha, D. R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 48.
45. Pinto, E. G.; Santos, I. O.; Schmidt, T. J.; Borborema, S. E. T.; Ferreira, V. F.; Rocha, D. R.; Tempone, A. G.; *PLoS ONE* **2014**, *9*, e105127.
46. Lara, L. S.; Moreira, C. S.; Calvet, C. M.; Lechuga, G. C.; Souza, R. S.; Bourguignon, S. C.; Ferreira, V. F.; Rocha, D. R.; Pereira, M. C. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 572.
47. Forezi, L. S. M.; Marra, R. K. F.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *Current Organic Synthesis* **2017**, *14*, 929.
48. Cardoso, M. F. C.; Forezi, L. S. M.; Cavalcante, V. G. S.; Juliani, C. S. R.; Resende, J. A. L. C.; da Rocha, D. R.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2017**, *28*, 1926.
49. Tisseh, Z. N.; Bazgir, A.; *Dyes and Pigments* **2009**, *83*, 258.
50. Carneiro, P. F.; Pinto, M. C. F. R.; Marra, R. K. F.; Campos, V. R.; Resende, J. A. L. C.; Delarmelina, M.; Carneiro, J. W. M.; Lima, E. S.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.; *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5525.
51. Ribeiro, R. C. B.; de Freitas, P. P.; Moreira, C. S.; de Moraes, L. G. C.; de Moraes, M. G.; da Silva, F. C.; da Rocha, D. R.; Gimba, E. R. P.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 288.
52. Ferreira, S. B.; da Rocha, D. R.; Carneiro, J. W. M.; Santos, W. C.; Ferreira, V. F.; *Synlett* **2011**, (11) 1551.



## ÍNDICE DE AUTORES

### A

Adão Aparecido Sabino 91  
Adeildo Junior de Oliveira 133  
Adilson Beatriz 37  
Adrielle P. Maximiano 507  
Alcides J. M. da Silva 47  
Alcindo A. dos Santos 57  
Alessandro B. C. Simas 69  
Alexandre A. M. Lapis 157  
Aloir A. Merlo 325  
Amanda de A. Borges 269  
Analú Campos Reis 133  
Andréa M. Aguilar 449  
André Luiz Meleiro Porto 81  
Ângelo de Fátima 91  
Anita J. Marsaioli 99  
Antonio Carlos Bender Burtoloso 123  
Antônio Euzébio Goulart Santana 133  
Antonio Luiz Braga 111  
Arlene G. Corrêa 145

### B

Bárbara S. M. de Jesus 69  
Beatriz S. Cugnasca 57  
Bianca C. Rocha 385  
Brenno A. D. Neto 157  
Bruce A. L. Sacchelli 385  
Bruno H. Rita 211

### C

Caio C. Oliveira 177  
Camilla D. Buarque 167  
Carlos Kleber Z. Andrade 187  
Carlos Roque Duarte Correia 177  
Carolina G. S. Lima 269  
Caroline B. Pereira 303  
Caroline Da Ros Montes D'Oca 461  
Cintia D. F. Milagre 337  
Claudio L. Donnici 199

Clayton M. Souza 199  
Cleiton Moreira da Silva 91  
Cristiano Raminelli 211

### D

Daniela Hartwig 247  
Danielle Ferreira Dias 223  
David Esteban Quintero Jimenez 81  
David R. Rocha 675  
Dênis Pires de Lima 37  
Dennis Russowsky 235  
Diego Alves 247  
Dimas José da Paz Lima 133  
Diogo Montes Vidal 573  
Diogo Teixeira Carvalho 223

### E

Eder J. Lenardão 247  
Edgar Schaeffer 47  
Eduard Westphal 325  
Elaine Chamorro Reis 19  
Elaine R. Sodre 157  
Emilio C. de Lucca Jr. 429  
Estela Maris Freitas Muri 617

### F

Fabíola Suelen Santos 19  
Fábio S. Fernandes 281  
Felipe C. Demidoff 551  
Felipe Wodtke 57  
Fernanda Andreia Rosa viii, 19, 259  
Fernanda da C. S. Boechat 519  
Fernanda I. Bombonato 449  
Fernando Coelho 281  
Fernando de Carvalho da Silva viii, 269  
Francisco V. Gaspar 551  
Franco J. Caires 303

**G**

Gabriel Hiroshi Seki Rosa 655  
Gelson Perin 247  
Giovanni Wilson Amarante viii, 293  
Giovanny Carvalho dos Santos 417  
Giuliano C. Clososki 303  
Guilherme S. Caleffi 551

**H**

Hállen D. R. Calado 199  
Hélio A. Stefani 315  
Henrique Fonseca Goulart 133  
Hugo Gallardo 325  
Hugo Santos 281  
Humberto M. S. Milagre 337

**I**

Iêda Maria Begnini 441  
Igor D. Jurberg 349  
Igor Ferreira Pereira da Silva 133  
Irlon Maciel Ferreira 81  
Isadora M. de Oliveira 315  
Isis Torres Souza 133

**J**

Jéssica Raimundo da Rocha 133  
João L. Petrarca de Albuquerque 57  
Jorge L. O. Domingos 551  
Joseane A. Mendes 167  
Juliana C. da Silva 47  
Juliana Franco-Braga 199  
Julio Cezar Pastre 361

**K**

Karina P. Del Rio 47  
Karlos E. Pianoski 259  
Katherine L. Romero-Orejón 99  
Kleber Thiago de Oliveira viii, 373

**L**

Larissa Alves-Côrrea 199  
Larissa Cavalcante dos Santos Giló 133  
Leandro H. Andrade 385  
Leandro S. de M. Miranda 397  
Leonardo S. A. Carneiro 167  
Letícia V. Faro 519  
Luana da S. M. Forezi 269, 519  
Lucas A. Zeoly 281  
Lucas Lima Zanin 81  
Luciara Cavalcante Lima 133  
Luiz C. A. Barbosa 405  
Luiz Carlos da Silva-Filho 417  
Luiz C. Dias 429  
Luiz Everson da Silva 441  
Luiz S. Longo Jr 449

**M**

Manoel T. Rodrigues Jr. 281  
Marcela Campelo R. Silva 1, 591  
Marcelo F. M. F. Azevedo 167  
Marcelo Gonçalves Montes D'Oca 461  
Marcelo Siqueira Valle 473  
Marcio C. S. de Mattos 483  
Marcio S. Silva 247  
Márcio W. Paixão 145  
Marco A. B. Ferreira 429  
Marcos V. L. R. Archilha 57  
Marcus H. de Araújo 199  
Marcus M. Sá 507  
Marcus V. Craveiro 449  
Marcus Vinícius Nora de Souza 497  
Maria Cecília B. V. de Souza 519  
Maria H. Araujo 199  
Mariane Fantinel 385  
Maria Raquel Ferreira de Lima 133  
Marina Ávila-Costa 199  
Mauricio Gomes Constantino 531  
Mauricio Moraes Victor viii, 541  
Michael J. V. da Silva 259

**N**

Nathália S. de Oliveira 47

**O**

Otilie Eichler Vercillo 187

**P**

Paulo Henrique Barcellos França 133

Paulo Henrique Gorgatti Zarbin 573

Paulo Henrique Schneider 563

Paulo R. R. Costa 551

Pedro N. Batalha 519

Pedro P. de Castro 293

**R**

Rafael Centurião Brinkerhoff 461

Rafael Oliveira Rocha 187

Raquel G. Jacob 247

Renan de Souza Galaverna 361

Renara Kariny Santos de Morais 133

Renata Fontes Ongaratto 461

Ricardo Andrade Rebelo 441

Ricardo Silva Porto 133

Ricardo S. Schwab 145

Roberto G. S. Berlinck 1

Róbson R. Teixeira 405

Rodrigo O. M. A. de Souza 583

Ronaldo A. Pilli 1, 591

Rosemeire Brondi Alves 605

Rossimiriam Pereira de Freitas 19, 473, 605

**S**

Sabrina B. Ferreira 675

Sergio Pinheiro 617

Silvio do Desterro Cunha viii, 629

Simon J. Garden 643

**T**

Talita de A. Fernandes 157

Tamiris R. C. Silva 211

Thaís A. Rossa 507

Thiago Belarmino de Souza 223

Thiago S. Silva 281

Timothy John Brocksom 655

Tula B. Bisol 507

Tulio Matencio 199

**V**

Vanderson Barbosa Bernardo 133

Vanessa Nascimento 667

Verônica D. da Silva 167

Vitor Fernandes Moreno 417

Vitor F. Ferreira 269, 675

**W**

Wender Alves da Silva 187

