UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE XILOQUINONAS 2, 3 - DISSUBSTITUIDAS

SOLANGE DE LIMA NETTO

Tese de Doutorado

Orientadora:

Profª. Dra. BLANKA WLADISLAW

SÃO PAULO
1986

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE DE XILOQUINONAS 2,3-DISSUBSTITUÍDAS

Solange de Lima Netto
Tese de Doutorado

Orientadora:
Profa.Dra. Blanka Wladislaw

São Paulo
1986

Ao Claudio.

*À Iara e Nuno,
minha mãe e meu pai.
À minha irmã Simone.*

À Profa. Dra. BLANKA WLADISLAW,
minha sincera gratidão pela orien
tação segura e pelo apoio dispen
sados durante a elaboração desta
tese.

Agradeço à Rhodia S/A., especialmente aos Srs. Y.Boisdrón, F.Dewilde, R.Müller e M.Garcia pelos testes biológicos realizados no Centro de Pesquisas, em Paulínia.

Agradeco

À Lilitana Marzorati, por sua amizade e auxílio constantes, não sô no decorrer da tese como na carinhosa revisão final.

Aos meus tios Wanny e José Carignani, com quem sempre encontrei muito amor e apoio.

Aos meus amigos Carlos e Izabel Masili, Cláudio L. Donnici, Eliana Silicz Bueno, Mirella Petrescu e Sandra Guerrero Zerbini pelo carinho e incentivo que sempre me deram.

Pelo apoio dos amigos e colegas do bloco 5, na convivência de todos esses anos.

Aos Profs. Drs. Hans Viertler, Klaus Zinner, Paulo R. Olivato, Massayoshi Yoshida e Yukino Miyata, que estiveram sempre abertos a esclarecimentos, contribuindo de forma especial para a minha formação.

Aos colegas da Rhodia, que me acolheram tão carinhosamente.

À Srta. Nilza Gomes Xavier e Srs. Laerte Vilela da Silva e José Neiva pela colaboração técnica.

Às Sras. Riva Moscovici e Luzia Narimatsu, pela execução das análises elementares.

À Srta. Sandra Gomes de Oliveira pela datilografia e ao Sr. João F. Ganzerli pelos desenhos constantes desta tese.

À FAPESP, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

ÍNDICE

	pag.
INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO I - REAÇÕES DE 2,3-DI-HALOGENOQUINONAS COM NUCLEÓFILOS	2
Reações com nucleófilos de enxofre	2
Reações com nucleófilos de nitrogênio	7
Reações com nucleófilos de carbono	19
CAPÍTULO II - REAÇÕES DE DI-HALOGENO-XILOQUINO- NAS COM NUCLEÓFILOS: Apresentação e discussão dos resultados	25
CAPÍTULO III - PARTE EXPERIMENTAL	47
Instrumentos	47
Registro de Espectros	47
Experiências Realizadas	48
1. Síntese de o-xiloquinona	48
1.1. Preparação de 3-nitro-o-xileno	48
1.2. Preparação de 3-amino-o-xileno	49
1.3. Preparação do sulfato de 3-amino-o-xileno	49
1.4. Oxidação do sulfato de 3-amino-o-xileno	50

2. Reações de halogenação da xiloquinona	51
2.1. Cloração da xiloquinona	51
2.2. Bromação da xiloquinona	51
3. Reação de 2,3-di-halogeno-xiloquinona com alquil-mercapteto de sódio	52
A - Descrição do Procedimento Geral	52
3.1. Reação com metilmercapteto de sódio	52
3.2. Reação com etilmercapteto de sódio	53
3.3. Reação com n-propilmercapteto de sódio	54
3.4. Reação com i-propilmercapteto de sódio	54
3.5. Reação com n-butilmercapteto de sódio	55
3.6. Reação com benzilmercapteto de sódio	56
4. Reações de 2,3-di-halogeno-xiloquinona com mercaptanas aromáticas	57
A - Descrição do Procedimento Geral	57
4.1. Reação com tiofenol	57
4.2. Reação com p-metoxi-tiofenol	58
4.3. Reação com p-metil-tiofenol	58
5. Síntese de 2-metilsulfinil-3-metiltio-xiloquinona	59
6. Síntese de 2-metilsulfinil-3-metiltio-naftoquinona	60

6.1. Preparação da 2,3-dibromonaftoquinona	60
6.2. Preparação da 2,3-dimetiltio-naftoquinona	60
6.3. Oxidação da 2,3-dimetiltio-naftoquinona	61
7. Reação entre 2-metilsulfinil-3-metiltio-xiloquinona e cloreto de tionila	62
8. Reação entre 2,3-dicloroxiloquinona e metóxido de sódio	63
9. Síntese da 2-aziridinil-3-metiltio-xiloquinona	63
9.1. Preparação da aziridina	63
9.2. Preparação da 2-aziridinil-3-cloroxiloquinona	64
9.3. Preparação da 2-aziridinil-3-metiltio-xiloquinona	65
10. Síntese de 2-fenilamino-3-bromoxiloquinona	66
11. Preparação da 2-cloro-3-malonil-xiloquinona	67
12. Preparação da 2-acetoacetil-3-cloroxiloquinona	68
13. Síntese da 2-acetoacetil-3-feniltio-xiloquinona	69
14. Síntese de 2-malonil-3-feniltio-xiloquinona	70
15. Síntese da 2-aziridinil-3-malonil-xiloquinona	70
16. Síntese da 2-acetoacetil-3-aziridinil-xiloquinona	71
17. Reação entre 2,3-dicloroxiloquinona e dimetil sulfóxido	72

Espectro nº 1: ^1H RMN de 2,3-dietiltio-xiloquinona	73
Espectro nº 2: ^1H RMN de 2,3-di-p-toliltio-xiloqui nona	73
Espectro nº 3: ^1H RMN de 2-metilsulfinil-3-metiltio- xiloquinona	74
Espectro nº 4: I.V. de 2-metilsulfinil-3-metiltio- xiloquinona	74
Espectro nº 5: ^1H RMN de 2-cloro-3-metiltio-xilo- quinona	75
Espectro nº 6: I.V. de 2-cloro-3-metiltio-xiloqui- nona	75
Espectro nº 7: ^1H RMN de 2-metilsulfinil-3-metil- tio-naftoquinona	76
Espectro nº 8: ^1H RMN de 2-cloro-3-malonil-xilo- quinona	76
Espectro nº 9: ^1H RMN de 2-aziridinil-3-malonil- xiloquinona	77
Espectro nº 10: ^1H RMN de 2-malonil-3-feniltio- xiloquinona	77
SUMÁRIO	78
SUMMARY	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80

INTRODUÇÃO

A presente tese resulta do interesse de B.Wladislaw e col. em quinonas tio-substituídas.

Os estudos recentes^{1,2,3} indicaram que não é possível introduzir na benzoquinona grupos alquiltio nas posições vizinhas. A xiloquinona, na qual uma das duplas ligações C=C acha-se protegida por grupos metílicos, pareceu-nos apropria para esta finalidade.

Neste trabalho estendemos o nosso estudo a outros grupos substituintes, tais como de nitrogênio e carbono. Achamos que seria de interesse não somente a comparação entre as reatividades, como também os compostos sintetizados poderiam ter atividade biológica potencial.

A presente tese contém 3 capítulos.

No primeiro apresentamos os derivados de enxofre, nitrogênio e carbono, principalmente na série da naftoquinona.

No segundo, acham-se reunidos os resultados por nós obtidos, a interpretação dos mesmos e dos resultados da literatura.

O terceiro contém a parte experimental.

CAPÍTULO I

REAÇÕES DE 2,3-DI-HALOGENO-QUINONAS COM NUCLEÓFILOS

O presente Capítulo trata principalmente de reações de 2,3-di-halogeno-naftoquinona com nucleófilos de enxofre, nitrogênio e carbono, cujo estudo extensivo acha-se relatado na literatura. Entretanto, incluímos também algumas reações isoladas que encontramos para 2,3-di-halogeno-xiloquinonas.

Reações com nucleófilos de enxofre:

Acham-se, na literatura mais antiga, alguns casos isolados de reações de di-halogeno-naftoquinonas com nucleófilos de enxofre. Assim, uma reação deste tipo foi relatada pela primeira vez por Brass e Köhler⁴, em 1921, que trataram a dicloro ou dibromonaftoquinona (1a,b) com sulfeto de sódio, obtendo o sulfeto cíclico (2). A formação destes compostos foi confirmada em 1922 pelos mesmos autores,⁵ os quais verificaram que a reação passa pelo produto reduzido (3) (Esquema 1).

ESQUEMA 1

Em 1923, Fries e Ochwat⁶ obtiveram o produto de dis substituição (4) ao tratarem a naftoquinona diclorada com o-nitro - tiofenol.

Entretanto, o estudo mais completo destas reações foi efetuado posteriormente por Fieser e Brown,⁷ em 1949, que relataram a obtenção de uma série de naftoquinonas mono (5) e 2,3-ditiossubstituídas simples (6) e mistas (7).

Ao tratarem a 2,3-dicloronaftoquinona (1a) com alquilmercaptanas, obtiveram exclusivamente os produtos de monossustituição (5a-f), sendo necessário empregar os mercaptetos correspondentes para obter as naftoquinonas ditiossubstituídas (6a-c). Entretanto, a reação com mercaptanas aromáticas conduziu aos produtos de dissustituição (6d-f).

As naftoquinonas 2,3-ditiossubstituídas mistas (7), foram sintetizadas pelo tratamento das monoalquiltiossubstituídas (5) com arilmercaptanas.

Os autores obtiveram também os monoalcoxiderivados (8a-c), quando fizeram reagir a dibromonaftoquinona com alcóxidos, na proporção de 1:1 (Esquema 2).

Em analogia ao descrito por Brass,⁴ Fickentscher,⁸ em 1969 efetuou a reação entre 2,3-dicloroxiloquinona (9a) e sulfeto de sódio, obtendo o sulfeto cíclico (10), que foi oxidado à diquinona (11) (Esquema 3).

R = (a) Me; (b) Et; (c) C₁₂H₂₅

AR = (d) C₆H₆; (e) β naph;
(f) C₆H₄-CH₃-p

ESQUEMA 3

Em 1972, Oediger e Joop,⁹ obtiveram a naftoquinona 2,3-dissubstituída (12) ao tratarem a di-halogeno-naftoquinona com ácido mercapto acético.

12

Um trabalho que relatou a reação com um nucleófilo de oxigênio foi o de Ullmann e Ettisch,¹⁰ que, em 1921, fizeram reagir a 2,3-dicloronaftoquinona com fenolato de sódio, obtendo o produto dissustituído (13).

13

Reações com nucleófilos de nitrogênio:

Em 1882, Plageman¹¹ descreveu pela primeira vez a reação entre a naftoquinona diclorada e aminas, com formação de produtos de monossustituição.

Zincke e Schmidt,¹² em 1895, relataram que a 2,3-dicloronaftoquinona reage com o-diaminobenzene fornecendo o composto (14).

14

Fries e Och watt,⁶ em 1923, discutiram a dificuldade na obtenção de produtos diss substituídos de nitrogênio, excessão feita à diazido-naftoquinona (15). Entretanto, os autores ve rificaram também que era possível introduzir um novo amino-grupo a partir do derivado monoamínico acetilado (16).

Fries e Billig,¹³ em 1925, continuaram o trabalho iniciado por Fries,⁶ obtendo uma série de naftoquinonas do tipo do composto (17).

Em 1944, Buu-Hoi e colaboradores,¹⁴ interessados em obter substâncias ativas contra o bacilo de Koch, prepararam uma série de novas naftoquinonas 2-halo-3-amino-substituídas (18), a partir de dibromo ou dicloronaftoquinona.

18

X = Cl ; Br

Este trabalho foi ampliado, em 1952, quando Buu-Hoi e colaboradores^{15,16} descreveram 26 novas 2-cloro-3-amino-naftoquinonas (18), propondo a utilização destes compostos na caracterização de amins primárias e secundárias, exceto amins impedidas estericamente, tais como a 2,4,6-trimetilanilina e 2,4-dimetil-6-cloro-anilina.

Em 1950, Calandra e Adams,¹⁷ motivados pelo trabalho de Buu-Hoi,¹⁴ apresentaram uma nova série de naftoquinonas mono-amino substituídas (18), visando testar sua atividade anti-bacteriana. Os autores verificaram que todos os compostos apresentaram alta atividade inibitória.

Várias outras naftoquinonas do tipo (18) foram sintetizadas em 1961, por Oeriu,¹⁸ cujo interesse era medir sua atividade tuberculostática. Vários dos compostos sintetizados mos

traram-se efetivos contra o bacilo de Koch.

Em 1954, Hoover e Day,¹⁹ interessados em sintetizar compostos de estrutura semelhante ao imidazol, trataram a 2-acilamino-3-amino-naftoquinona (17), obtida anteriormente,⁶ com orto-formiato de etila, obtendo o composto (19) (Esquema 4).

ESQUEMA 4

Em 1955, Petersen e colaboradores²⁰ obtiveram, pela primeira vez, a mono-aziridinil-naftoquinona (20) pela reação entre a dicloronaftoquinona (1a) e aziridina. Este composto, ao ser tratado com diferentes nucleófilos de oxigênio e enxofre, forneceu diversos derivados monoaziridinílicos mistos (21a-d) (Esquema 5).

ESQUEMA 5

R=OEt (a), SMe (b),
SEt (c), SCH₂φ⁻ (d).

Dois anos mais tarde, Petersen e colaboradores,²¹ em vista da atividade anticancerígena verificada nesses derivados aziridinínicos, sintetizaram uma série de novos compostos aziridinínicos a partir de derivados monoclóroacetamídicos ou monoclórosulfonamídicos (22) (Esquema 6).

ESQUEMA 6

$R = N(CH_3)SO_2CH_3$ (a);
 $NHCOCH_3$ (b);
 $N(CH_3)COCH_3$ (c);
 $N(Et)COCH_3$ (d).

Em 1963, Van Allan e colaboradores²² relataram a reação entre 2-anilino-3-cloronaftoquinonas e azoteto de sódio, conduzindo aos derivados mistos (23), os quais, pelo aquecimento, forneceram os diazanaftacenos (24a-f) (Esquema 7).

ESQUEMA 7

- (a) $R^1=R^2=H$; $R^3=NO_2$;
- (b) $R^1=R^2=H$; $R^3=OCH_3$;
- (c) $R^1=R^2=H$; $R^3=Cl$;
- (d) $R^1=R^2=H$; $R^3=CH_3$;
- (e) $R^1=R^2=R^3=H$;
- (f) $R^1=CH_3$, $R^2=H$; $R^3=N(Et)_2$.

Os mesmos autores,^{2 3} ainda no mesmo ano, relataram a obtenção de um derivado misto 2,3-dissubstituído da naftoquinona (25) quando trataram a 2,3-dicloronaftoquinona (1 a) com p-nitroanilina em presença de piridina. Este composto, ao ser tratado com bicarbonato de sódio, forneceu a quinona (26) (Esquema 8).

ESQUEMA 8

Fokin e colaboradores²⁴ em 1963, relataram que pelo tratamento de 2,3-dicloronaftoquinona (1a) com piperidina ou anisidina, na proporção de 1:2, era possível obter tanto o mo no quanto o diamino derivado, dependendo da temperatura utilizada (Esquema 9).

ESQUEMA 9

Em 1968, Van Allan²⁵ obteve a 2,3-diazido -
-xiloquinona (27) pelo tratamento de 2,3-dicloroxiloquinona (9a)
com azoteto de sódio (Esquema 10).

ESQUEMA 10

Em 1972, Gauss e colaboradores²⁶ obtiveram várias naftoquinonas dissustituídas por anéis nitrogenados (28 a-f) ao tratarem a 2,3-dicloronaftoquinona (1 a) com imidazóis e pirazóis.

Em 1922, Fries e Kerkow²⁷ relataram a primeira naftoquinona dissustituída contendo um grupo amino e um tio-grupo. Ao tratarem a 2-anilino-3-cloronaftoquinona com sulfeto de sódio, obtiveram o composto (29), o qual, ao ser tratado com sulfato de metila, forneceu a naftoquinona (30) (Esquema 11).

ESQUEMA 11

Posteriormente, em 1962, Oeriu e Benesch²⁸ relataram a síntese e atividade tuberculostática de 29 naftoquinonas mistas (30) ao tratarem 2-amino-3-cloronaftoquinonas com vários mercaptetos alifáticos e aromáticos (Esquema 12).

ESQUEMA 12

Reações com nucleófilos de carbono:

Em 1898, Liebermann²⁹ sugeriu que da reação entre dibromonaftoquinona (1b) e éster malônico, era obtido o derivado monossustituído (31). A dissustituição, segundo o autor,³⁰ deve ser dificultada por problemas estéricos.

Em 1900, Michel ³¹ confirmou a mono-substituição relatada por Liebermann nas reações entre 2,3-dicloronaftoquinona (1a) e os sais sódicos de vários compostos com metilenas ativas (31 a-h).

31

- $R^1=R^2=CO_2Et$ (a);
 $R^1=COCH_3$, $R^2=CO_2Et$ (b);
 $R^1=R^2=CO_2Me$ (c);
 $R^1=\phi$ e $R^2=C\equiv N$ (d);
 $R^1=CO\phi$, $R^2=CO_2Me$ (e);
 $R^1=COMe$, $R^2=CO\phi$ (f);
 $R^1=CO_2Et$, $R^2=COCO_2Et$ (g);
 $R^1=R^2=-CO(CH_2)_3CO-$ (h).

Em 1942, Smith e Austin, ³² fazendo reagir a 2,3-dibromoxiloquinona (9b) com éster malônico, verificaram que o produto obtido dependia do tempo de reação. Assim, enquanto o mono-halogeno-derivado (32) era formado logo após a adição dos reagentes, o dimalonil-derivado (33) se formava após um tempo de reação maior (Esquema 13).

ESQUEMA 13

Em 1966, Van Allan e colaboradores³³ relataram a obtenção do produto de monossustituição (34) quando trataram a 2,3-dicloronaftoquinona (1 a) com indandiona.

34

Em 1964, os mesmos autores³⁴ obtiveram pela primeira vez o diciano derivado da naftoquinona (35), pelo tratamento da naftoquinona diclorada (1a) com cianeto de sódio e oxidação posterior do sal sódico da hidroquinona correspondente formado intermediariamente (Esquema 14).

ESQUEMA 14

Vários autores verificaram que nas reações de dicloro-naftoquinona com nucleófilos de carbono houve ocorrência de ciclização.

Assim, Luckenbaugh e Erickson,³⁵ em 1954, ao tratarem a 2,3-dicloronaftoquinona (1a) com compostos com metilenas ativas, tais como o ácido acetilacético, em presença de piri-

dina ou quinolina, obtiveram os derivados (36 a-d) e (37 a,b) respectivamente.

Este trabalho foi estendido em 1957, por Pratt e colaboradores³⁶ a análogos do ácido acetilacético, que conduziram aos compostos (37 e-h).

36

37

R=CO₂Et (a); CO₂Me (b);
CO₂H (c); CONH₂(d); COMe (e);
COφ (f); C≡N (g); C₆H₅ (h).

Em 1957, Pratt e Rice³⁷ descreveram uma rota pela qual era possível obter os ftaloil-furanos (38) num único passo, a

partir da 2,3-dicloronaftoquinona (1ª) e compostos com metilénas ativas, em presença de terc-butil-amina.

38

$R = \phi$, $R^1 = \text{CN}$

$R = \text{Me}$, $R^1 = \text{COMe}$

$R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CO}\phi$

$R = \phi$, $R^1 = \text{CO}\phi$

$R = \text{Me}$, $R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$

CAPÍTULO II

REAÇÕES DE DI-HALOGENO-XILOQUINONAS COM NUCLEÓFILOS

Apresentação e discussão dos resultados

O Capítulo I demonstra claramente que não existe na literatura um estudo sistemático de reações de di-halogeno-xiloquinonas com nucleófilos. Em vista disso, achamos de interesse efetuar tal estudo empregando-se diversos nucleófilos, tais como os de enxofre, oxigênio, nitrogênio e carbono.

As 2,3-di-halogeno-xiloquinonas (9a,b) poderiam ser preparadas pela reação de xiloquinona (39), seja com cloro⁸ ou bromo.³² O Esquema 15 indica os passos que foram utilizados para a obtenção destes compostos (9a,b). A matéria prima empregada era o o-xileno, o qual, pela nitração, forneceu o 3-nitro-o-xileno (40), em 60% de rendimento³⁸ (Experiência nº 1.1., pg. 48). A redução do mesmo rendeu o amino-derivado correspondente (41),³⁹ em rendimento de 78%. (Experiência nº 1.2., pg. 49). Este último, transformado no sulfato correspondente⁴⁰ (42) (Experiência nº 1.3., pg. 49) e submetido à oxidação forneceu a xiloquinona (39) desejada. O rendimento baixo por nós obtido (20%) concorda com o da literatura e pode ser atribuído às dificuldades inerentes à purificação e isolamento

do produto (Esquema 15).

Convém ressaltar que nas nossas reações usamos tanto a dicloro (9a) quanto a dibromoxiloquinona (9b).

Em analogia ao estudo de dicloronaftoquinona com nucleófilos de enxofre⁷ (vide esquema 1, pg. 3), a dicloroxiloquinona (9a) foi por nós submetida à reação com diversos alquilmercaptetos, na proporção de 1:2 (Esquema 16). Em todos os casos obtivemos produtos de diss substituição (43a-f), em rendimentos de 40-80% (Experiências n^os 3.1., 3.2., 3.3., 3.4., 3.5., 3.6.; pgs. 52 a 56).

Com a finalidade de introduzir na xiloquinona dois grupos arila, empregamos, em analogia à naftoquinona,⁷ (Esquema 1, pg. 3) algumas arilmercaptanas (Esquema 16). (Experiências n^os 4.1., 4.2., 4.3.; pgs. 57 e 58). Como era de se esperar, obtivemos as diariltio-xiloquinonas (44 a-c) em rendimentos de 35 a 47% (Esquema 16).

Todos os compostos ditio-substituídos, ainda não descritos na literatura, foram isolados em forma pura, caracterizados por espectroscopia de ¹H RMN e IV e pela análise elementar.

É digno de nota que, contrariamente ao que foi descrito para a dicloronaftoquinona⁷ (Esquema 1, pg. 3), a reação da dicloroxiloquinona com n-butil mercaptana não conduziu ao tio-cloro derivado (45), mesmo empregando quantidades equimolares de reagentes, mas forneceu a 2,3-di-n-butiltio-xiloquinona

ESQUEMA 15

X = Cl (a)

Br (b)

ESQUEMA 16

(43e), em 25% de rendimento (vide observação, exp.3.5, pag.55) (Esquema 17).

ESQUEMA 17

Pareceu-nos de interesse verificar o comportamento de algum dialquiltio-derivado (43) frente a oxidantes. As experiências prévias com sistemas enediônicos, efetuadas paralelamente no nosso laboratório³, indicaram que o único reagente oxidante efetivo para este tipo de composto é o ácido perselênico gerado "in situ".^{41,42} Quando submetemos a dimetiltio-xiloquinona (43a) à reação com este reagente, verificamos que ocorreu a oxidação de apenas um alquiltio grupo, conduzindo à 2-metilsulfinil-3-metiltio-xiloquinona (46). (Experiência nº 5, pg. 59) (Esquema 18).

Confirmamos a ocorrência de mono-oxidação no sistema 2,3-dialquiltio-quinoídico quando submetemos a dimetiltionaf-toquinona (6a), por nós preparada,⁷ (Experiência nº 6.2, pg. 60), à reação com o mesmo agente oxidante (Experiência nº 6.3.: pg. 61) (Esquema 18).

ESQUEMA 18

Ambos os compostos (46) e (47) eram os primeiros sul fôxidos na classe de compostos quinoídicos e foram por nós iden tificados por análise espectroscópica e elementar.

Trabalhos anteriores efetuados por Wladislaw e colaboradores⁴³ indicaram que na reação de α -alquiltio-sulfóxidos (48) com cloreto de tionila, em vez de uma reação de Pummerer normal, ocorre uma reação de eliminação do grupo sulfinila, com formação de um alquiltio-clorometano (49) (Esquema 19).

ESQUEMA 19

Achamos de interesse verificar se esta reação ocorreria também com a monosulfinil-xiloquinona por nós preparada (46). De fato, os resultados experimentais (Experiência nº 7, pg. 62) mostraram que neste composto ocorre o ataque de cloro com eliminação do grupo sulfinila, havendo formação do derivado monotio clorado (50) (Esquema 20). A sua estrutura foi provada pela espectroscopia e pela transformação no ditio-derivado conhecido (43a).

ESQUEMA 20

É digno de nota que a reação da 2-metilsulfinil-3-metiltio-xiloquinona (46) com cloreto de tionila é uma reação ainda não descrita na série de quinonas.

Seguindo o plano originalmente proposto, com a finalidade de investigar a reação com um nucleófilo de oxigênio, efetuamos a reação da dicloroxiloquinona (9a) com metóxido de sódio (Experiência nº 8, pg. 63). Se bem que não foi possível isolar um produto puro da mistura obtida, o seu espectro de $^1\text{H RMN}$ parecia indicar que houve abstração de um próton do grupo metila. É digno de nota que semelhante reação na cadeia

lateral foi descrita na literatura para duroquinona quando tratada com algumas bases de carbono,⁴⁴ de enxofre⁴⁵ e de nitrogênio.⁴⁶

Em vista disso, passamos ao estudo de reações com nucleófilos de nitrogênio. Escolhemos dois reagentes: aziridina e anilina, nucleófilos largamente empregados na série de naftoquinonas.

A reação da dicloroxiloquinona (9a) com aziridina, na proporção de 1:2, forneceu a 2-aziridinil-3-cloroxiloquinona (51). (Experiência nº 9.2.; pg. 64). Semelhante reação obtivemos quando tratamos a dibromoxiloquinona (9b) com anilina, pois isolamos o derivado monoanilínico correspondente (52) (Experiência nº 10, pg. 66) (Esquema 21). Ambos os compostos monossubstituídos (51) e (52), ainda não descritos na literatura, foram por nós purificados e identificados por análise espectroscópica e elementar. Cabe ressaltar que este resultado está de acordo com os relatados na literatura para a reação de naftoquinonas di-halogenadas com aminas. (Vide pgs. 6 a 18) (Esquema 21).

O derivado monoaziridinílico (51) parecia-nos de interesse como matéria prima para a obtenção de derivados mistos de xiloquinonas contendo nitrogênio e enxofre.

ESQUEMA 21

De fato, quando tratamos a 2-aziridinil-3-cloroxiloquinona (**51**) com metilmercapteto de sódio, obtivemos a 2-aziridinil-3-metiltio-xiloquinona (**53**). Este composto, ainda não descrito na literatura, foi identificado por espectroscopia e análise elementar. (Experiência nº 9.3., pg. 65) (Esquema 22).

ESQUEMA 22

Nas nossas investigações de reações de dicloroxiloquinona (9a) com nucleófilos de carbono, empregamos inicialmente os carbânions do éster malônico e do éster acetilacético.^{31,32} Era de nosso conhecimento que seria possível parar na monoss_ustituição (Vide pg. 19) e, portanto, achamos que os derivados monoss_ustituídos poderiam ser compostos de partida para derivados diss_ustituídos mistos de carbono e nitrogênio ou carbono e enxofre, ainda desconhecidos.

A reação da dicloroxiloquinona (9a) com o sal sódico do malonato de etila, em condições brandas, conduziu à monomalonil-cloroxiloquinona (54) (Experiência nº 11, pg. 67), sendo es_ute resultado concordante com o da literatura³² (Vide pg. 19).

Estendendo a mesma reação ao sal sódico de acetoacetato de etila, obtivemos a 2-acetoacetil-3-cloroxiloquinona (55) (Experiência nº 12, pg. 68) (Esquema 23).

Os compostos (54) e (55) foram identificados por espectroscopia e análise elementar.

ESQUEMA 23

Com a finalidade de obter derivados mistos, escolhemos dois nucleófilos: aziridina e tiofenol. Fazendo reagir os compostos (54) e (55) com estes reagentes obtivemos as xiloquinonas mistas previstas: 2-aziridinil-3-malonil-xiloquinona (56) (Experiência nº 15, pg. 70), 2-acetoacetil-3-aziridinil-xiloquinona (57), (Experiência nº 16, pg. 71), 2-malonil-3-feniltio-xiloquinona (58) (Experiência nº 14, pg. 70) e 2-acetoacetil-3-feniltio-xiloquinona (59) (Experiência nº 13, pg. 69).

Todos estes compostos apresentaram características espectrais compatíveis com as estruturas propostas (Esquema 24).

ESQUEMA 24

Diante do sucesso destas reações, achamos de interese se averiguar se a di-halogeno-xiloquinona (9) reagiria também com o metilsulfinilcarbânion (60), dando origem ao derivado quinoídico do dimetilsulfóxido (61), não descrito na literatura. Entretanto, verificamos que não ocorreu a reação, pois recuperamos os reagentes de partida. (Experiência nº 17, pg. 72) (Esquema 25).

ESQUEMA 25

Alguns aspectos interessantes devem ser ressaltados ao se examinar o conjunto dos resultados obtidos nas reações de quinonas di-halogenadas com nucleófilos de enxofre, nitrogênio e carbono, como também na reação do derivado sulfinílico com cloreto de tionila.

Em primeiro lugar, nota-se que enquanto as reações com nucleófilos de enxofre fornecem os derivados dissustituídos, as com nucleófilos de nitrogênio e carbono conduzem aos monossustituídos.

Uma possível explicação para este fato pode ser obtida considerando-se os passos mecanísticos envolvidos nestas reações. Foi sugerido⁴⁸ que na reação de uma quinona com nucleófilos, inicialmente ocorre uma adição 1,4 com a eliminação posterior de cloro. Parece-nos portanto razoável sugerir que no caso de reações de di-halogeno-xiloquinona com mercaptetos

ocorreriam duas adições, cada uma seguida por uma eliminação (Esquema 26).

No caso de nucleófilos de nitrogênio, a primeira fase - adição e eliminação - ocorre normalmente, conduzindo ao derivado monossustituído (62). Entretanto, a adição posterior do nucleófilo não se verifica. Uma possível explicação para esta falta de reatividade da monoamino-xiloquinona (65) poderia ser proveniente da contribuição da estrutura canônica (B) que dificultaria a adição 1,4 da segunda molécula do nucleófilo nitrogenado (Esquema 27). Esta sugestão estaria de acordo com a de Marxer⁴⁹ para a reação de benzoquinonas 2,5-diclorossustituídas com aziridina. Além disso, não podemos deixar de observar que, caso a segunda adição tivesse ocorrido, o intermediário (66), com carga negativa vizinha ao nitrogênio, seria energeticamente desfavorecido.

É digno de nota que no caso de nucleófilos de enxofre o intermediário (64), formado na segunda adição 1,4, com carga negativa vizinha ao enxofre, seria especialmente estabilizado⁵⁰ (Esquema 26).

A importância desta estabilização torna-se evidente pelo fato de, no caso da reação com nucleófilos de carbono em condições mais brandas, a reação também para no derivado monossustituído. No entanto nestes casos não podemos excluir a possibilidade da existência de um impedimento estérico, proveniente da introdução de dois grupos volumosos, tais como dois³⁰

ESQUEMA 26

ESQUEMA 27

grupos CO_2Et ou um grupo COCH_3 e um CO_2Et . Esta última explicação encontra seu apoio no fato de que a adição posterior de grupos menores, como por exemplo aziridina, mostrou-se possível. (Vide Esquema 24, pg. 37).

Se bem que nossos resultados da reação com nucleófilos de nitrogênio e carbono concordem com os descritos anteriormente, os resultados da reação com alquil mercaptana divergem (Vide pg. 28), demonstrando a formação do derivado dissustituído.

Em analogia a sistemas 2-alquiltio-enônicos,^{51,52} poder-se-ia prever a ocorrência do deslocamento eletrônico entre enxofre, dupla e carbonila nos composto monoclora-tio-sustituídos (62). Porém, a contribuição da estrutura (B) seria sem dúvida menor do que no derivado mononitrogenado (65) (Esquema 27, pg. 41) e, portanto, explicaria a reatividade com a segunda molécula da mercaptana. Entretanto, nos parece razoável sugerir que, no caso de naftoquinonas monotiocloro-sustituídas (67), tal estrutura (B), estabilizada pela vizinhança do anel aromático, teria uma contribuição maior, o que justificaria a ocorrência de monossustituição ao se empregar, em vez de mercapteto, a mercaptana, um reagente nucleófilo mais fraco (Esquema 28).

Finalmente, a reação do derivado sulfinílico (46) com cloreto de tionila (pg. 62) enquadra-se no esquema geral das reações de xiloquinonas 2,3-sustituídas com nucleófilos,

ESQUEMA 28

61

67

consistindo numa adição 1,4 seguida por eliminação. O aspecto interessante que deve ser ressaltado nesta reação é a regiosseletividade na adição nucleófila de Cl^- ao cátion de sulfônio (67) formado inicialmente.⁵³ Parece-nos razoável sugerir que a força motriz para o ataque no carbono 1 é a eliminação do grupo MeSOSOCl que se decompõe dando SO_2 e H_3CSOCl (Esquema 29).

ESQUEMA 29

Na apresentação dos trabalhos da literatura sobre as quinonas 2,3-dissubstituídas (vide Capítulo I) fizemos, por diversas vezes, referência à atividade biológica destes compostos. Em vista disso, achamos de interesse submeter algumas xiloquinonas por nós sintetizadas a testes bacteriológicos.

Os compostos a serem testados eram os seguintes:

(9a) $X=Y=Cl$

(43a) $X=Y=CH_3$

(51) $X=N \text{ (arrow pointing down-right) }, Y=Cl$

(53) $X=N \text{ (arrow pointing down-left) }, Y=SCH_3$

Os testes anti-microbianos in vitro contra vários microorganismos foram efetuados. Os resultados obtidos acham-se na Tabela 1. Eles indicam que os derivados (9a) e (51) apresentam atividades sobre bactérias Gram positivas anaeróbicas e Gram negativas aeróbicas, sendo que o primeiro é aquele que apresenta maior espectro de atividade.

TABELA 1

TESTES ANTI-MICROBIANOS DE QUINONAS 2,3-SUBSTITUÍDAS (in vitro)

COMPOSTOS	MICROORGANISMOS						
	STR	CLOS	ECO	SAL	PROT	PSD	SAU
(9a)	1000	62	250	1000	500	1000	500
(53)	1000	62					500
(51)	1000	125	1000				1000
(43a)	125	31					125

STR - Streptococcus pyogenes; CLO - Clostridium perfringens

ECO - Escherichia coli; SAL - Salmonella tiphymurim

PRO - Proteus vulgaris; PSD - Pseudomonas aeruginosa

SAU - Staphylococcus aureus.

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL

Instrumentos:

Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (^1H RMN) foram registrados em um aparelho Varian, modelo T-60, operando em radiofrequência de 60 MHz.

Os espectros de infravermelho (I.V.) foram registrados em um espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo 283-A.

As análises elementares foram efetuadas no laboratório de microanálises do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, num aparelho Analisador Elementar Perkin Elmer modelo 240-B.

Registro dos Espectros:

- Nos espectros de ^1H RMN, o solvente empregado foi clorofórmio deuterado 99% ou tetracloreto de carbono, empregando-se, como referência interna, tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos (δ) foram apresentados em ppm.

- Os espectros de I.V. foram registrados em celas de 0,5 mm de caminho óptico, quando se utilizaram soluções em clorofórmio ou entre celas de cloreto de sódio, quando se utilizou substância pura ou filme em nujol.

Experiências Realizadas:

1. SÍNTESE DE O-XILOQUINONA

1.1. Preparação de 3-nitro-o-xileno³⁸ (40)

Em um balão de 250 ml de duas tubuluras, equipado com agitador mecânico e funil de adição foram introduzidos 25,0 g (0,231 mol) de o-xileno, sob resfriamento em banho de gelo e sal. Adicionou-se uma mistura de ácido sulfúrico 98% (50,0 g; c.a. 0,500 mol), e ácido nítrico 67% (25,0 g; c.a. 0,266 mol), mantendo-se a temperatura da reação inferior a -5°C . A mistura reacional foi agitada durante 30 min. à temperatura ambiente, jogada em água e cuidadosamente neutralizada com solução de hidróxido de sódio 5%. A mistura foi extraída com éter etílico e o extrato secado com sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado e o 3-nitro-o-xileno destilado em coluna tipo Vigreux, recolhendo-se a fração que destilou entre 108 e $112^{\circ}\text{C}/8$ Torr. (21,3 g, 61%) (Lit.:³⁸ $127-130^{\circ}\text{C}/18$ Torr.).

1.2. Preparação de 3-amino-o-xileno³⁹ (41)

Em um balão de 250 ml com duas tubuluras, equipado com agitador mecânico e condensador de refluxo, contendo 30,0 g (0,199 mol) de 3-nitro-o-xileno e 45,0 g (0,378 mol) de estanho em pó, foram adicionados, em pequenas porções, através do condensador, 100 ml de ácido clorídrico 36%. A mistura reacional foi refluxada durante 2,5 h em banho de água, resfriada e, em seguida, tratada com uma solução de 75,0 g de hidróxido de sódio em 150 ml de água. O condensador de refluxo foi substituído por um de destilação e o produto destilado por arraste a vapor direto. O destilado foi extraído com éter, secado sobre sulfato de magnésio e, quando o solvente foi evaporado, obtiveram-se 18,7 g (78%) de xilidina que foi identificada por C.G., resultando 95% de pureza.

1.3. Preparação do sulfato de 3-amino-o-xileno⁴⁰ (42)

Em um bequer de 100 ml, contendo 20,0 g de 2,3-dimetilanilina, adicionaram-se 20 ml de uma solução de ácido sulfúrico 10%, sob forte agitação e 20 ml de água destilada. O sólido obtido foi filtrado, lavado e deixado em estufa, a 100°C, por uma noite. Obtiveram-se 45,0 g do hidrogeno-sulfato de 3-amino-o-xileno (80%).

1.4. Oxidação do sulfato de 3-amino-o-xileno⁴⁰

Em um erlenmeyer de 2 l, dissolveram-se 40,0 g de sulfato de 3-amino-o-xileno em 240 g de ácido sulfúrico diluídos em 720 g de água. A mistura foi resfriada a -5°C , sob agitação e adicionou-se, gota a gota, uma solução de dicromato de sódio (28,0 g em 80 ml de água). Após uma noite no refrigerador, adicionaram-se, da mesma forma, 60,0 g de dicromato de sódio dissolvidos em 180 ml de água. A mistura foi mantida sob refrigeração por 3 dias. Após esse tempo, o precipitado escuro foi dissolvido em éter e filtrado sobre celite. As águas-mães, assim como o precipitado úmido, fixado sobre celite, foram extraídos com éter várias vezes. Os extratos etéreos reunidos foram secados sobre sulfato de magnésio e depois concentrados sobre vapor de água, à temperatura nunca superior a 40°C . O composto foi secado em dessecador sob vácuo. Obteve-se um sólido escuro, não cristalino que, ao ser recristalizado de hexano, forneceu agulhas castanhas de p.f.: $55-56^{\circ}\text{C}$ (5,00 g, 20%) (Lit.:³⁸ $56 - 57^{\circ}\text{C}$).

^1H RMN (δ ; CCl_4): 2,20(s,6H); 6,60(s,2H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , nujol): 1650($\nu_{\text{C=O}}$); 1610($\nu_{\text{C=C}}$)

2. REAÇÕES DE HALOGENAÇÃO DA XILOQUINONA

2.1. Cloração da xiloquinona⁸ (9a)

Em um balão de duas tubuluras, equipado com tubo passador de gás e um tubo de cloreto de cálcio, contendo uma solução de 5,0 g de o-xiloquinona em 50 ml de ácido acético glacial, a 40°C, passou-se uma corrente lenta de cloro gasoso por 20 min. O banho de água foi retirado e, quando a mistura reacional voltou à temperatura ambiente, passou-se cloro por mais 5 min. Ao término da reação, a mistura foi resfriada em banho de gelo, filtrada em Büchner, lavada com água gelada e secada em dessecador. Obteve-se um sólido amarelo que, recristalizado de etanol 95%, forneceu 5,3 g (70%) de sólido cristalino amarelo, p.f. 158°C. (Lit.:⁸ 158°C).

2.2. Bromação da xiloquinona^{3 2} (9b)

Em um balão de 125 ml, com duas tubuluras, equipado com funil de adição equalizador de pressão, tubo de cloreto de cálcio e agitação magnética, contendo uma solução de 5,8 g (43 mmol) de xiloquinona em 45 ml de clorofórmio seco, adicionaram-se 14 g (88 mmol) de bromo. A adição durou aproximadamente meia hora e a mistura foi mantida à temperatura ambiente, sob agitação, por 24 h, até que todo bromo tivesse reagido. A solução clorofórmica foi lavada com água, solução de bicarbonato de sódio 5% e novamente com água. Destilado o solvente, obteve-se

um sólido que foi recristalizado de 200 ml de etanol 95% e 2 ml de ácido nítrico concentrado. Obtiveram-se 5,8 g (46%) de plaquetas amarelas que apresentaram p.f.: 151-152³²°C. (Lit.: 151-157° C).

3. REAÇÕES DE 2,3-DI-HALOGENO-XILOQUINONA COM ALQUIL-MERCAPTETOS DE SÓDIO

A. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO GERAL

A um balão de duas tubuluras, equipado com agitador magnético, tubo de cloreto de cálcio e funil de adição equalizador de pressão, contendo uma suspensão de 2,3-di-halogeno-xiloquinona em metanol seco, adiciona-se o alquil-mercapteto de sódio. A mistura reacional é agitada por 15 min., jogada em água gelada e acidulada até que se separe um sólido ou um óleo. O sólido é filtrado e recristalizado de metanol, até se obterem cristais puros. O óleo é extraído em éter, secado sobre sulfato de magnésio e purificado por cromatografia em coluna de sílica.

3.1. Reação com metilmercapteto de sódio

A uma suspensão de 1,0 g (4,9 mmol) de 2,3-dicloroxiloquinona em 15 ml de metanol, adicionou-se o metilmercapteto

to de sódio, obtido de 0,58 g (12 mmol) de metil mercaptana e 0,024 g (10 mmol) de sódio, conforme descrito no procedimento geral (3.A., pg. 52). Obteve-se um sólido que, recristalizado de metanol, forneceu agulhas vermelhas, com p.f.: 78°C (0,72 g, 65%).

Análise Elementar: $C_{10}H_{12}O_2S_2$

Calc.: 52,7% C

Enc.: 52,3% C

5,26% H

5,10% H

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,98(s,6H); 2,57(s,6H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1645 ($\nu_{C=O}$)

3.2. Reação com etilmercapteto de sódio

A uma suspensão de 2,0 g (9,8 mmol) de 2,3-dicloroxi loquinona em 20 ml de metanol seco, adicionou-se o etilmercapteto de sódio, obtido de 1,2 g (20 mmol) de etil mercaptana e 0,44 g (19 mmol) de sódio, conforme descrito no procedimento geral (3.A., pg. 52). Obteve-se um sólido que, recristalizado de etanol, forneceu agulhas coral, p.f.: 58-59°C (0,66 g, 44%).

Análise Elementar: $C_{12}H_{16}O_2S_2$

Calc.: 56,2% C

Enc.: 56,6% C

6,25% H

6,20% H

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,31(t,6H); 1,99(s,6H); 3,22(s,6H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4 : 1640($\nu_{\text{C=O}}$)

3.3. Reação com n-propilmercapteto de sódio

A uma suspensão de 1,5 g (7,3 mmol) de 2,3-dicloroxi
loquinona em 15 ml de metanol seco, adicionou - se n-propil
mercapteto de sódio, obtido de 1,1 g (15 mmol) de n-propil mer
captana e 0,34 g (15 mmol) de sódio, conforme descrito no pro
cedimento geral (3.A., pg. 52). Obteve-se um óleo vermelho
(0,87 g, 42%).

Análise Elementar: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$

Calc.: 59,1% C

Enc.: 59,3% C

7,04% H

6,87% H

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,10(t,6H); 1,44(m,4H); 1,99(s,6H);

3,12(t,4H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1650($\nu_{\text{C=O}}$)

3.4. Reação com i-propilmercapteto de sódio

A uma suspensão de 1,5 g (7,3 mmol) de 2,3-dicloroxi
loquinona em 20 ml de metanol seco, adicionou-se i-propilmer
capteto de sódio, obtido de 1,1 g (15 mmol) de i-propil mercap
tana e 0,34 g (15 mmol) de sódio, conforme descrito no proce

dimento geral (3.A., pg. 52). Obteve-se um sólido cristalino vermelho que apresentou p.f.: 47-50°C (0,80 g, 40%).

Análise Elementar: $C_{14}H_{20}O_2S_2$

Calc.: 59,1% C

Enc.: 59,4% C

7,04% H

7,12% H

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,31(d,12H); 1,99(s,6H); 4,12(m,2H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1640($\nu_{C=O}$)

3.5. Reação com n-butilmercapteto de sódio

A uma suspensão de 1,5 g (7,3 mmol) de 2,3-dicloroxiloquinona em 20 ml de metanol seco, adicionou-se n-butilmercapteto de sódio, obtido de 1,4 g (15 mmol) de n-butil mercaptana e 0,34 g (15 mmol) de sódio, conforme descrito no procedimento geral (3.A., pg. 52). Obteve-se um sólido vermelho que, após purificação em coluna de sílica, usando-se benzeno como eluente, forneceu agulhas vermelhas com p.f.: 31-33°C (0,68 g, 30%).

Análise Elementar: $C_{16}H_{24}O_2S_2$

Calc.: 61,5% C

Enc.: 61,3% C

7,69% H

7,78% H

Observação: A reação de 2,3-dicloroxiloquinona com quantidade estequiométrica de butil mercaptana conduziu a um produto com características idênticas ao descrito acima.

^1H RMN (δ ; CCl_4): 0,98(m,6H); 1,53(m,8H); 1,99(s,6H);
3,12(m,4H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1650($\nu_{\text{C=O}}$)

3.6. Reação com benzilmercapteto de sódio

A uma suspensão de 0,50 g (1,7 mmol) de 2,3-dibromoxiloquinona em 20 ml de metanol seco, adicionou-se benzilmercapteto de sódio, preparado a partir de 0,42 g (3,4 mmol) de benzil mercaptana e 0,080 g (3,5 mmol) de sódio, conforme descrito no procedimento geral (3.A., pg. 52). O sólido obtido foi recristalizado de etanol, obtendo-se cristais vermelhos, p.f.: 97-99°C (0,29 g, 45%).

Análise Elementar: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}_2$

Calc.: 69,5% C

5,26% H

Enc.: 69,5% C

5,33% H

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,95(s,6H); 4,35(s,4H); 7,35(s,10H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1675($\nu_{\text{C=O}}$)

4. REAÇÕES DE 2,3-DI-HALÓGENO-XILOQUINONA COM MERCAPTANAS AROMÁTICAS

A. DESCRIÇÃO DO PROCEDIMENTO GERAL

A um balão de três tubuluras, equipado com agitação magnética, funil de adição equalizador de pressão e condensador de refluxo, contendo uma suspensão de 2,3-di-halógeno-xiloquinona em etanol 95%, é adicionada a mercaptana aromática. A solução é refluxada por uma hora e após voltar à temperatura ambiente, jogada em água gelada. Separa-se um sólido que é filtrado em Büchner e recristalizado até se obterem cristais puros.

4.1. Reação com tiofenol

A 1,0 g (4,9 mmol) de 2,3-di-cloroxiloquinona em 25 ml de etanol 95%, foram adicionados 1,1 g (10 mmol) de tiofenol e a reação prosseguiu conforme descrito no procedimento geral (4.A., pg. 57). Obtiveram-se agulhas negras, p.f.: 97 - 98 °C (0,81 g, 47%).

Análise Elementar: $C_{20}H_{16}O_2S_2$

Calc.: 68,2% C

4,54% H

Enc.: 68,3% C

4,57% H

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,96(s,6H); 7,27(s,10H)

I.V. (cm^{-1} , CHCl_3): 1650($\nu_{\text{C=O}}$)

4.2. Reação com p-metoxi-tiofenol

A uma solução de 1,0 g (4,9 mmol) de 2,3 - dicloroxi loquinona em 25 ml de etanol 95%, foram adicionados 1,4 g (10 mmol) de p-metoxi-tiofenol, conforme descrito no procedimento geral (4.A., pg. 57). Obtiveram-se cristais vermelhos que, após duas recristalizações de etanol, forneceram 0,70 g (35%) de p.f.: 150-155°C.

Análise Elementar: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}_2$

Calc.: 64,1% C

Enc.: 63,8% C

4,85% H

4,97% H

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,94(s,6H); 3,78(s,6H); 7,04(m,8H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1655 ($\nu_{\text{C=O}}$)

4.3. Reação com p-metil-tiofenol

A uma suspensão de 0,60 g (2,0 mmol) de 2,3-dibromoxi loquinona em 20 ml de etanol 95%, adicionaram-se 0,50 g (4,0 mmol) de p-metil-tiofenol, conforme descrito no procedimento geral (4.A., pg. 57). Obtiveram-se agulhas vermelhas, p.f.: 139-140°C (0,27 g, 35%).

Análise Elementar: $C_{22}H_{20}O_2S_2$

Calc.: 69,5% C

Enc.: 68,6% C

5,26% H

5,22% H

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,96(s,6H); 2,41(s,6H); 7,40(m,8H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1655 ($\nu_{C=O}$)

5. SÍNTESE DE 2-METILSULFINIL-3-METILTIO-XILOQUINONA (46)

A um balão de uma tubulura, equipado com agitação magnética e um funil de adição equalizador de pressão, contendo uma solução de 0,90 g (3,9 mmol) de 2,3-dimetiltio-xiloquinona em 8 ml de metanol, adicionou-se uma solução de 0,90 g (8,1 mmol) de dióxido de selênio em 1,0 ml de peróxido de hidrogênio 29% e 2 ml de água. A reação foi acompanhada por C.C.D., usando-se como eluente benzeno/metanol (9:1) e ao término da adição a reação era praticamente quantitativa. Após agitar por mais 5 min. a mistura reacional foi jogada em água e extraída em diclorometano e o extrato secado com sulfato de magnésio anidro. Evaporado o solvente, obteve-se um sólido vermelho escuro, que ao ser lavado com tetracloreto de carbono gelado, forneceu um sólido cristalino alaranjado que apresentou p.f.: 130 - 131°C (0,34 g, 35%).

Análise Elementar: $C_{10}H_{12}O_3S_2$

Calc.: 49,2% C

4,91% H

Enc.: 48,7% C

4,96% H

1H RMN (δ ; $CDCl_3$): 2,04(s,6H); 2,69(s,3H); 2,95(s,3H)

I.V. (cm^{-1} , $CHCl_3$): 1660 ($\nu_{C=O}$), 1090 ($\nu_{S=O}$)

6. SÍNTESE DE 2-METILSULFINIL-3-METILTIO-NAFTOQUINONA

6.1. Preparação da 2,3-dibromonaftoquinona³²

A um balão de 250 ml de uma tubulura, equipado com agitação magnética e funil equalizador de pressão, contendo uma solução de 9,00 g (57,0 mmol) de naftoquinona em 55 ml de cloroformio, adicionaram-se, lentamente 18,2 g (11,4 mmol) de bromo. A adição durou aproximadamente uma hora e a mistura reacional foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. O sólido formado foi filtrado em Büchner e lavado com etanol 95% quente, fornecendo 12,0 g (68%) de sólido amarelo-esverdeado de p.f.: 215°C (Lit.:³⁴ 218°C).

6.2. Preparação da 2,3-dimetiltio-naftoquinona⁷ (6a)

A uma suspensão de 16,0 g (50,0 mmol) de 2,3-dibromonaftoquinona em 55 ml de metanol seco, adicionou-se metilmer

capteto de sódio, obtido a partir de 6,72 g (140 mmol) de metil mercaptana e 2,30 g (100 mmol) de sódio, conforme descrito no procedimento geral (3.A., pg. 52). Obteve-se um sólido alaranjado que recristalizado de metanol forneceu 3,50 g (30%) de agulhas alaranjados de p.f.: 110-111°C. (Lit.: 114°C).

6.3. Oxidação da 2,3-dimetiltio-naftoquinona⁴¹

A um balão de uma tubulura, equipado com agitação magnética e funil de adição equalizador de pressão, contendo uma solução de 0,50 g (2,0 mmol) de 2,3-dimetiltio-naftoquinona em 10 ml de metanol, adicionou-se, lentamente, uma solução de 0,40 g (3,6 mmol) de dióxido de selênio e 0,38 ml de peróxido de hidrogênio 35% e 1 ml de água. A mistura reacional foi agitada por 5 min. em banho de água, lavada com água, extraída em diclorometano e secada sobre sulfato de magnésio anidro. Ao evaporar o solvente, obteve-se uma mistura de dois componentes, separados por C.C.D., usando como eluente benzeno/metanol (10:1). A mistura foi separada em coluna de sílica, usando-se o mesmo eluente, recolhendo-se 0,20 g (40%) de produto puro.

Análise Elementar: $C_{12}H_{10}O_3S_2$

Calc.: 54,1% C

Enc.: 53,8% C

3,76% H

3,88% H

1H RMN (δ ; $CDCl_3$): 2,77(s, 3H); 3,05(s, 3H); 7,87(m, 4H)

I.V. ($cm^{-1}/CHCl_3$): 1678 ($\nu_{C=O}$), 1641 ($\nu_{C=O}$) e 1051 ($\nu_{S=O}$)

7. REAÇÃO ENTRE 2-METILSULFINIL-3-METILTIO-XILOQUINONA E CLO-
RETO DE TIONILA

A um balão de 25 ml e uma tubulura, equipado com agitação magnética, contendo uma solução de 0,20 g (0,80 mmol) de 2-metilsulfinil-3-metiltio-xiloquinona em 5 ml de dicloro metano seco, adicionou-se 1,0 ml (13 mmol) de cloreto de tionila. A reação foi acompanhada por C.C.D., usando como eluente hexano/acetato de etila (9:1). Evaporou-se o solvente, adicionou-se benzeno por quatro vezes e destilou-se para eliminar cloreto de tionila restante. Obteve-se um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, usando-se como eluente acetato de etila/hexano (6:4). Obteve-se um óleo*, cromatograficamente puro.

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,98(s,6H); 2,28(s,3H)

I.V. (cm^{-1} , CCl_4): 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$)

* Este produto, ao ser tratado com metilmercapteto de sódio, forneceu a 2,3-dimetiltio-xiloquinona, identificada por espectroscopia e ponto de fusão de mistura.

8. REAÇÃO ENTRE 2,3-DICLOROXILOQUINONA E METÓXIDO DE SÓDIO

Conforme descrito no procedimento geral (3.A., pg. 52), adicionaram-se 20 mmol de metóxido de sódio, obtido pela reação de metanol seco com 0,46 g de sódio, a uma suspensão de 9,8 mmol (2,0 g) de 2,3-dicloroxiloquinona em 50 ml de metanol seco. Ao ser jogada em água, resultou um sólido marrom-avermelhado. O espectro no I.V. do sólido obtido mostrou tratar-se de uma mistura de quinona e hidroquinona. Após tratamento do produto bruto com excesso de mistura sulfocrômica, procedeu-se à separação cromatográfica em placa preparativa (sílica), usando como eluente benzeno/acetato de etila (1:1), obtendo-se 0,50 g de um sólido castanho que quando aquecido decompunha-se. O espectro de ^1H RMN apresentou grande número de sinais não característicos quer do produto de mono quer de diss substituição.

^1H RMN (δ ; CCl_4): 0,62(s); 1,60 a 1,82(m); 2,20(t);
2,22 a 2,40(m); 3,80 a 4,20(m); 4,30(s)

9. SÍNTESE DA 2-AZIRIDINIL-3-METILTIO-XILOQUINONA (53)

9.1. Preparação da aziridina⁵⁵

Em um balão de 500 ml, com duas tubuluras, condensador para destilação e termômetro, adicionaram-se 61 g de 2-aminoe tanol em 61 ml de água, a 102 g de ácido sulfúrico 96% em 102 ml de água. A mistura foi aquecida com chama livre. A seguir,

destilou-se a água e aqueceu-se a 250°C , até que se formasse uma pasta castanha. Esta pasta, ao esfriar, foi macerada com 60 ml de etanol 60%. Filtrou-se a mistura em funil de Büchner, obtendo-se 104 g de um sólido branco cristalino. Desse sólido colocaram-se 56 g em um balão equipado com condensador de refluxo e adicionaram-se 70 g de hidróxido de sódio em 105 ml de água. Aqueceu-se com chama livre até o início da reação, quando o aquecimento foi removido. Substituindo-se o condensador de refluxo por um de destilação, recolheram-se 50 ml do destilado, sobre 45 g de hidróxido de sódio em lentilhas.

Separou-se uma camada orgânica que foi deixada no refrigerador por uma noite sobre 10 g de hidróxido de potássio. Destilou-se a fase aquosa em coluna de Vigreux, coletando-se a fração que destilou entre 50 e 100°C . Adicionaram-se 5 g de hidróxido de potássio e nova fase orgânica se separou. Esta última foi reunida à etilenimina que estava no refrigerador. Esta porção, secada com cinco porções de 5 g de hidróxido de potássio e finalmente com sódio, foi destilada em coluna Vigreux de 35 cm, recolhendo-se a fração entre 50 - 54°C (5 ml). (Lit.:⁵⁵ 56 - 58°C).

9.2. Preparação da 2-aziridinil-3-cloroxiloquinona (51)

Em um balão de 100 ml e duas tubuluras, equipado com agitação mecânica e funil de adição equalizador de pressão e contendo uma solução de 1,0 g (4,9 mmol) de 2,3-dicloroxiloquinona em 30 ml de éter seco, adicionaram-se 0,42 g (10 mmol) de

aziridina. A mistura reacional foi mantida sob agitação e aquecimento em banho de água (40°C) por 20 min. Separou-se um sólido que foi filtrado e, recristalizado de etanol, forneceu (0,80 g, 85%) agulhas alaranjadas de p.f.: 92-94 °C.

Análise Elementar: $C_{10}H_{10}NO_2Cl$

Calc.: 56,7% C

Enc.: 56,2% C

4,73% H

5,01% H

6,62% N

5,98% N

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,98(s,6H); 2,36(s,4H)

I.V. (cm^{-1} , CCl_4): 1645 ($\nu_{C=O}$)

9.3. Preparação da 2-aziridinil-3-metiltio-xiloquinona (53)

Em um balão de três tubuluras, equipado com agitador magnético, funil de adição equalizador de pressão e tubo de cloreto de cálcio, contendo uma suspensão de 0,30 g (1,3 mmol) de 2-aziridinil-3-cloroxiloquinona em 30 ml de metanol seco, adicionaram-se 10 ml de solução de metilmercapteto de sódio, obtido de 0,082 g (1,7 mmol) de metil mercaptana e 0,030 g (1,3 mmol) de sódio. Ao término da adição, a mistura reacional foi jogada em água gelada, extraída em diclorometano e secada sobre sulfato de sódio anidro. Evaporado o solvente, obtiveram-se cristais vermelhos escuros que, recristalizados de metanol, forneceram 0,11 g (33%) de cristais vermelhos escuros cujo p.f.: era 99-100°C.

Análise Elementar: $C_{11}H_{13}NO_2S$

Calc.: 59,2% C

Enc.: 59,2% C

5,83% H

6,09% H

6,28% N

6,13% N

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,98(s,6H); 2,26(s,3H); 2,39(s,4H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , $CHCl_3$): 1645 ($\nu_{C=O}$)

10. SÍNTESE DE 2-FENILAMINO-3-BROMOXILOQUINONA (52)

Em um balão de 100 ml de duas tubuluras, equipado com agitação magnética e funil de adição equalizador de pressão contendo uma solução de 1,0 g (3,4 mmol) de 2,3-dibromoxiloquinona em 30 ml de éter seco, adicionou-se anilina (0,63 g; 6,8 mmol). A mistura reacional foi mantida a 40°C, em banho de água, por 30 min. Depois de evaporado o solvente, obteve-se um sólido violeta. Este sólido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, usando-se clorofórmio como eluente. Obteve-se 0,25 g (25%) de um sólido violeta.

Análise Elementar: $C_{14}H_{12}NO_2Br$

Calc.: 54,9% C

Enc.: 55,0% C

3,92% H

3,89% H

4,58% N

4,88% N

1H RMN (δ ; CCl_4): 2,08(d,6H); 6,81 a 7,43(m,5H)

11. PREPARAÇÃO DA 2-CLORO-3-MALONIL-XILOQUINONA³² (54)

Em um balão de 50 ml, de duas tubuluras, equipado com condensador de refluxo e tubo de cloreto de cálcio, contendo 2,6 g (16 mmol) de malonato de etila em 10 ml de dioxano seco, adicionaram-se 0,38 g (16 mmol) de sódio metálico. Após a reação vigorosa inicial, a mistura foi refluxada até que o metal se dissolvesse por completo. A solução foi resfriada e transferida para um funil de adição montado em um balão de 100 ml e três tubuluras, juntamente com um agitador mecânico, condensador de refluxo e tubo de cloreto de cálcio. O sal sódico do éster malônico foi lentamente adicionado a uma suspensão de 1,3 g (6,3 mmol) de 2,3-dicloroxiloquinona em 30 ml de dioxano seco. Uma intensa coloração azul apareceu e, ao término da adição, filtrou-se o sólido obtido. Este sólido foi dissolvido em água e, juntamente com o filtrado, tratado com ácido acético. Separou-se um óleo amarelo que foi extraído com éter etílico e secado com sulfato de magnésio anidro. O extrato foi concentrado, o excesso de éster malônico foi destilado e a 2,3-dicloroxiloquinona que não reagiu foi sublimada. Obteve-se um resíduo (1,4 g, 67%) oleoso, castanho.

Análise Elementar: $C_{15}H_{17}O_6Cl$

Calc.: 54,8% C

5,18% H

Enc.: 54,5% C

5,01% H

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,21(t,6H); 1,98(s,6H); 4,10(q,4H);
4,37(s,1H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1645($\nu_{\text{C=O}}$) e 1745($\nu_{\text{C=O}}$)
1635(ombro)

12. PREPARAÇÃO DA 2-ACETOACETIL-3-CLOROXILOQUINONA³² (55)

Em um balão de 50 ml de 2 tubuluras, equipado com condensador de refluxo e tubo de cloreto de cálcio, adicionaram-se 4,6 g (35 mmol) de acetoacetato de etila, 20 ml de dioxano seco e, em seguida, 0,81 g (35 mmol) de sódio metálico. A pós reação inicial vigorosa, refluxou-se a mistura até a dissolução de todo o metal. A solução obtida foi transferida para um funil de adição montado sobre um balão de 100 ml, juntamente com agitador mecânico, condensador de refluxo e tubo de cloreto de cálcio. Esta solução foi lentamente adicionada a uma suspensão de 3,0 g (15 mmol) de 2,3-dicloroxiloquinona em 30 ml de dioxano. A mistura tornou-se intensamente azul e foi, então, jogada em 50 ml de água acidulada com ácido acético e extraída com éter etílico. O extrato foi secado com sulfato de magnésio anidro e concentrado sob pressão reduzida. Após destilar o éster em excesso, obtiveram-se 0,74 g (17%) de óleo amarelo escuro que, tratado com etanol gelado, forneceu um sólido cristalino de p.f.: 85-90°C.

Análise Elementar: $C_{14}H_{15}O_5Cl$

Calc.: 56,3% C

Enc.: 56,6% C

5,03% H

4,92% H

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,21(t,3H); 1,83(s,3H); 1,98(s,6H); 4,11(q,2H)

I.V. (filme) (cm^{-1} , CCl_4): 1720($\nu_{C=O}$) e 1655($\nu_{C=O}$)

13. SÍNTESE DA 2-ACETOACETIL-3-FENILTIO-XILOQUINONA (59)

Em um balão de uma tubulura e 25 ml, equipado com tubo de cloreto de cálcio e contendo 0,70 g (2,3 mmol) de 2-acetoacetil-3-cloroxiloquinona em 10 ml de etanol seco, adicionaram-se 0,24 ml (2,3 mmol) de tiofenol. A solução foi agitada por 30 min. Evaporando-se o solvente, obteve-se um óleo vermelho que foi purificado por cromatografia em coluna de sílica, usando-se benzeno como eluente. A fração principal apresentou as seguintes características espectroscópicas:

1H RMN (δ ; CCl_4): 1,01(t,3H); 2,23(s,3H); 2,40(s,3H);

2,52(s,3H); 4,01(q,2H); 6,87(m,5H)

I.V. (cm^{-1} , filme): 1650($\nu_{C=O}$) e 1715($\nu_{C=O}$)

14. SÍNTESE DE 2-MALONIL-3-FENILTIO-XILOQUINONA (58)

Em um balão de uma tubulura e 25 ml, equipado com tubo de cloreto de cálcio e contendo 0,50 g (1,5 mmoles) de 2-cloro-3-malonil-xiloquinona em 10 ml de etanol anidro, adicionaram-se 0,17 g (1,5 mmol) de tiofenol. A solução foi agitada por 30 min. Evaporando-se o solvente, obteve-se um óleo vermelho que foi purificado por cromatografia de sílica, usando-se benzeno como eluente. A fração principal apresentou os seguintes dados espectroscópicos:

^1H RMN (δ , CCl_4): 1,21(t,6H); 1,88(s,3H); 1,98(s,3H);
4,06(q,4H); 5,05(s,1H); 7,10(m,5H)

I.V. (filme) (cm^{-1}): 1745($\nu_{\text{C=O}}$) e 1645($\nu_{\text{C=O}}$)

15. SÍNTESE DA 2-AZIRIDINIL-3-MALONIL-XILOQUINONA (56)

Em um balão de duas tubuluras de 25 ml, equipado com agitação magnética e tubo de cloreto de cálcio e contendo uma solução de 0,40 g (1,2 mmol) de 2-cloro-3-malonil-xiloquinona em 10 ml de clorofórmio seco, adicionaram-se 0,050 g (1,2 mmol) de aziridina. A reação foi agitada por 5 min., à temperatura ambiente. Após este tempo o solvente foi evaporado, obtendo-se um sólido alaranjado. Este produto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (sílica), usando-se clorofórmio como eluente. A fração principal apresentou as seguintes

características espectroscópicas:

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,31(t,6H); 2,04(s,6H); 2,36(s,4H);
4,37(q,4H); 4,81(s,1H)

16. SÍNTESE DA 2-ACETOACETIL-3-AZIRIDINIL-XILOQUINONA (57)

Em um balão de duas tubuluras e 25 ml, equipado com agitação magnética e tubo de cloreto de cálcio e contendo uma solução de 0,30 g (1,0 mmol) de 2-acetoacetil-3-cloroxiloquinona em 5 ml de clorofórmio seco, adicionou-se 0,10 ml (1,0 mmol) de aziridina em 5 ml de clorofórmio seco. A mistura reacional foi agitada por 5 h. A análise do produto por C.C.D. mostrou três manchas e o produto foi purificado por cromatografia em placa de sílica preparativa, usando clorofórmio como eluente. A fração principal forneceu um sólido alaranjado* (0,43 g, 20%) com as seguintes características espectroscópicas:

^1H RMN (δ ; CCl_4): 1,19(t,3H); 1,86(s,4H); 1,99(s,6H);
2,12(s,3H); 4,15(q,2H)

* O sólido obtido decompõe ao ser submetido à determinação do seu ponto de fusão.

17. REAÇÃO ENTRE 2,3-DICLOROXILOQUINONA E DIMETIL SULFÓXIDO

Em um balão de três tubuluras e 100 ml, equipado com agitação mecânica, funil de adição equalizador de pressão e tubo de cloreto de cálcio e contendo uma suspensão de 1,0 g (5,0 mmol) de 2,3-dicloroxiloquinona em 15 ml de dimetil sulfóxido, adicionou-se uma solução do sal sódico do metilsulfinil carbanion, em dimetil sulfóxido, obtido a partir de 0,30 g (12 mmol) de hidreto de sódio. A mistura reacional ficou azul escuro e foi agitada, à temperatura ambiente, por 10 min. A mistura reacional foi jogada em água, extraída em diclorometano e secada sobre sulfato de magnésio anidro. O diclorometano foi evaporado e o dimetil sulfóxido destilado à pressão reduzida, obtendo-se um sólido amarelo.

^1H RMN (δ , CCl_4): 2,02(s, 6H)

ESPECTRO N° 1 : ^1H RMN de 2,3-dietiltio-xiloquinona.

ESPECTRO N° 2 : ^1H RMN de 2,3-di-p-toliltio-xiloquinona.

ESPECTRO N° 3 : ^1H RMN de 2-metilsulfinil-3-metiltio-xiloquinona.

ESPECTRO N° 5 : ^1H RMN de 2-cloro-3-metiltio-xiloquinona.

ESPECTRO N° 6 : IV de 2-cloro-3-metiltio-xiloquinona.

ESPECTRO N° 7 : ^1H RMN de 2-metilsulfinil-3-metiltio-naftoquinona.

ESPECTRO N° 8 : ^1H RMN de 2-cloro-3-malonil-xiloquinona.

SUMÁRIO

É apresentada a revisão bibliográfica de reações entre dicloronaftoquinona e nucleófilos de enxofre, nitrogênio e carbono.

São descritas as reações de 2,3-dihalogeno-xiloquinonas com os mesmos nucleófilos, sendo isolados e caracterizadas, no total, 18 xiloquinonas substituídas novas.

Enquanto, que as reações com nucleófilos de enxofre conduziram aos derivados ditio-substituídos, não sendo possível obter derivados monossubstituídos, no caso de nucleófilos de nitrogênio e carbono isolaram-se somente derivados monossubstituídos. Dentre as xiloquinonas substituídas, fazem parte vários derivados mistos de nitrogênio-enxofre, carbono - enxofre e carbono-nitrogênio.

Foram também sintetizados e caracterizados dois novos mono-sulfinil derivados obtidos pela oxidação de dimetiltio-xiloquinona e dimetiltio-naftoquinona.

Foi descrita uma nova reação entre mono sulfinil-metiltio-xiloquinona e cloreto de tionila, conduzindo à cloro-metiltio-xiloquinona.

São discutidas as diferenças de reatividade e sugeridos os mecanismos para as reações descritas.

São também apresentados os resultados de testes bacteriológicos preliminares.

SUMMARY

The literature review of the reactions of dichloronaphthoquinone with nucleophiles of sulphur, nitrogen and carbon is presented.

The experimental results of the reactions of 2,3-dihalogeno-xyloquinones with the same nucleophiles are reported, being isolated and identified 18 new 2,3-substituted xyloquinones. These are: di-sulphur, mono-nitrogen and mono-carbon, as well as nitrogen-sulphur, carbon-sulphur and carbon-nitrogen mixed substituted derivatives. No mono-sulphur or di-nitrogen or di-carbon-substituted xyloquinones could be isolated.

Two new mono-sulphinyl derivatives, obtained by oxidation of dimethylthioxyloquinone and dimethylthionaphthoquinone, were isolated and identified.

A new reaction between 2-sulphinyl-3-methylthioxyloquinone and thionyl chloride, leading to the 2-chloro-3-methylthioxyloquinone is described.

The reactivity differences are discussed and the reaction mechanisms proposed.

The preliminary test, reported for some new substituted xyloquinones, indicate that aziridinyl- and chloro-derivatives are biologically active.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ B.Wladislaw, L.Marzorati e C. Di Vitta, Synthesis, 1983, 464.
- ² B.Wladislaw, L.Marzorati e C. Di Vitta, Phosphorus and Sulphur, 1985, 25, 147.
- ³ C. Di Vitta, Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo, 1985.
- ⁴ K.Braß e L.Köhler, Ber., 1921, 54, 594.
- ⁵ K.Braß e L.Köhler, Ber., 1922, 55, 2543.
- ⁶ K.Fries e P.Ochwatt, Ber., 1923, 56, 1291.
- ⁷ L.Fieser e R.Brown, J.Am.Chem.Soc., 1949, 71, 3609.
- ⁸ K.Fickentscher, Chem.Ber., 1969, 102, 1739.
- ⁹ H.Oediger e N.Joop (Justus Liebig's) Ann.der Chem., 1972, 758, 1.
- ¹⁰ F.Ullmann e M.Ettisch, Ber., 1921, 54, 259.
- ¹¹ A.Plagemann, Ber., 1882, 15, 484.
- ¹² T.Zincke e M.Schmidt, Ann. der Chem., 1895, 286, 27.
- ¹³ K.Fries e K.Billig, Ber., 1925, 58, 1128.
- ¹⁴ N.P.Buu-Hoi, Bull.Soc.Chim.Fr., 1944, 11, 578.
- ¹⁵ N.P.Buu-Hoi, R.Royer e B.Eckert, Recueil des Trar., 1952, 71, 1059.
- ¹⁶ N.P.Buu-Hoi, R.Royer e M.Hubert-Habart, Recueil des Trav., 1954, 73(3), 188.

- ¹⁷ J.C.Calandra e E.C.Adams Jr., J.Am.Chem.Soc., 1950, 72, 4804.
- ¹⁸ I.Oeriu, Chem.Abs., 1963, 59: 6327b.
- ¹⁹ J.R.Hoover e A.R.Day, J.Am.Chem.Soc., 1954, 76, 4148.
- ²⁰ S.Petersen, W.Gauss e E.Urbschat, Ang.Chem., 1955, 67, 217.
- ²¹ W.Gauss e S.Petersen, Ang.Chem., 1957, 69, 252.
- ²² J.A.Van Allan, G.A.Reynolds e R.E.Adel, J.Org.Chem., 1963, 28, 524.
- ²³ J.A.Van Allan, G.A.Reynolds e R.E.Adel, J.Org.Chem., 1963, 28, 1019.
- ²⁴ E.P.Fokin, A.I.Ryuhina e K.I.Makshina, Chem.Abs., 60 : 13221 b (1963).
- ²⁵ I.A.Van Allan, J.Org.Chem., 1968, 33(3), 1100.
- ²⁶ W.Gauss, H.Heitzer e S.Petersen, Justus Liebigs Ann. der Chem., 1972, 764, 131.
- ²⁷ K.Fries e F.Kerkow, Justus Liebigs Ann. der Chem., 1922, 427, 281.
- ²⁸ L.Oeriu e H.Benesch, Bull.Soc.Chim.Biol., 1962, 44(1), 91.
- ²⁹ C.Liebermann, Ber., 1898, 31, 2903.
- ³⁰ C.Liebermann, Ber., 1899, 32, 916.
- ³¹ F.Michel, Ber., 1900, 33, 2402.
- ³² L.I.Smith e F.L.Austin, J.Am.Chem.Soc., 1942, 64, 528.
- ³³ J.A.Van Allan, G.A.Reynolds e R.G.Adel, J.Org.Chem., 1966, 31, 62.

- ³⁴ G.A.Reynolds e J.A.Van Allan, J.Org.Chem., 1964, 29, 3591.
- ³⁵ R.W.Luckenbaugh e R.L.Erickson, J.Org.Chem., 1954, 19, 176.
- ³⁶ E.F.Pratt, R.G.Rice e R.W.Luckenbaugh, J.Am.Chem.Soc., 1957, 79, 1212.
- ³⁷ E.F.Pratt e R.G.Rice, J.Am.Chem.Soc., 1957, 79, 5489.
- ³⁸ O.H.Emerson e L.I.Smith, J.Am.Chem.Soc., 1940; 62, 141.
- ³⁹ A.I.Vogel, "A Textbook of Practical Organic Chemistry", Longmans Green & Co., London, 2ⁿd ed., 1951, 542.
- ⁴⁰ C.Sannié, J.Panouse e S.Vertalier; Bull.Soc.Chim.France, 1955, 5(2), 1039.
- ⁴¹ J.Drabowicz e M.Mikolajczyk, Synthesis, 1978, 758.
- ⁴² J.Drabowicz, P.Lyzwa e M.Mikolajczyk, Phosphorus and Sulfur, 1983, 17, 169.
- ⁴³ B.Wladislaw, L.Marzorati e M.A.C.Andrade, An.Acad.brasil.Ciênc., 1980, 52(1), 11.
- ⁴⁴ L.I.Smith e J.W.Horner Jr., J.Am.Chem.Soc., 1938, 60, 676.
- ⁴⁵ R.H.Thomson e R.D.Worthington, J.Chem.Soc. Perkin I, 1980, 289.
- ⁴⁶ D.W.Cameron, P.M.Scott e L.Todd, J.Chem.Soc., 1964, 42.
- ⁴⁷ T.Durst, "Advances in Organic Chemistry", vol. 6, E.C.Taylor e H.Wymberg editores, Interscience, N.York, 1969, pgs. 285 a 388.

- ⁴⁸ M.F.Aldersley, F.M.Dean e R.N. Mazhir, J.Chem.Soc. Perkin Trans. I, 1983, 1753.
- ⁴⁹ A.Marxer, Helv.Chim.Acta., 195⁷~~2~~, 40(62), 502.
- ⁵⁰ H.J.Reich, Acc.Chem.Res., 1979, 12, 22.
- ⁵¹ P.J.Taylor e G.R.Bedford, Org.Mag.Reson., 1977, 9, 49.
- ⁵² P.J.Taylor e D.Smith, Spectrochim.Acta., 1976, 32A, 1503.
- ⁵³ S.Oae, "Topics in Organic Sulphur Chemistry", editado por M.Tisler, University Press, Ljubljana, 1978, 289.
- ⁵⁴ Handbook of Chemistry and Physics - CRC, 52nd edt., 1972.
- ⁵⁵ C.F.H.Allen, F.W.Sparigler e E.R.Webster, Org.Synth., 1950, 30, 38.