Universidade de São Paulo

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Síntese de Compostos Heterocíclicos, de Compostos de Selênio e Telúrio e de Produtos Naturais

Hélio A. Stefani

Tese de Livre Docência

São Paulo
1999

Agradecimentos

-Aos meus estudantes por seu entusiasmo dedicação e ..... paciência para trabalhar comigo

-À Profª Elizabeth Igne Ferreira pelo apoio e compreensão no decorrer desses anos

-Ao Prof. João Valdir Comasseto pelos longos anos de convívio

-Ao Prof. Nicola Petragnani pelo incentivo

-Ao Departamento de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas

-Ao meu amigo Prof. A. L. Braga pelos vários anos de trabalhos em colaboração

-Às agências financiadoras (FAPESP, CAPES, CNPq e FINEP) pelo apoio financeiro

Índice

	Pág.
INTRODUÇÃO	01
CAPÍTULO I - Química de Selênio e Telúrio	03
-α-Telurocetonas	04
-Teluretos Vinílicos Trissubstituídos	05
-Selenociclopropanos	08
-Calcogenoacetilenos	09
-1-Halo-1-Calcogeno Alcenos	10
-Ceteno Calcogenocetais Mistos	11
-Referências	11
CAPÍTULO II - Síntese de Anéis Diidrofurânicos	13
-Compostos 1,3-Dicarbonílicos Monoalquenilados	15
-Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados	16
-Monociclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados com Iodo	18
-Diciclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados	20
-Ciclofuncionalizações com Eletrófilos de Selênio e Telúrio	25
-Monociclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados com C_6H_5SeBr	25
-Monociclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados com $CH_3OC_6H_4TeCl_3$	27
-Referências	28
-Síntese de 4-Aril-3,4-Diidropirimidin-2(1H)-onas	30
-Métodos de Síntese	32

-Uso de Irradiação de Microondas na Síntese de 4-Aril- 3,4-Diidropirimidin-2-(1H)-onas 35
-Análise por Difração de Raios-X 40
-Parte Experimental 41
-Referências 42

CAPÍTULO III - Síntese dos Ácidos Montipóricos A e B 60
-Retrosíntese dos Ácidos Montipórico A e B 64
-Retrossíntese do Ácido Montipórico A 65
-Rota Sintética 65
-Retrossíntese do Ácido Montipórico B 66
-Rota Sintética 67
-Transposição Prototrópica 69
-Hidroteluração 70
-Parte Experimental 71
-Refrências 77
-Síntese da Muricadienina 81
-Primeira Análise Retrossintética 84
-Segunda Análise Retrossíntética 88
-Terceira Análise Retrossíntética 89
-Quarta Análise Retrossíntética 91
-Rota Sintética Seguida 92
-Referências 95

Introdução

Nesta "Tese" descrevemos os resultados de forma sucinta dos trabalhos realizados antes e depois de nosso ingresso na carreira acadêmica.

O objetivo principal é dar uma visão das linhas de pesquisa que estão já firmadas ou em desenvolvimento em nosso laboratório. Hoje, incluindo a química de compostos organoselênio e organotelúrio, síntese de compostos heterocíclicos e a síntese total de produtos naturais.

No primeiro capítulo descrevemos alguns resultados da química de selênio e telúrio praticadas por nós, com dados obtidos durante nosso doutoramento no Instituto de Química - USP e resultados oriundos de colaborações após o doutorado.

A visão que tentamos passar é muito concisa, evitando entrar em detalhes teóricos maiores, já que os trabalhos aqui citados já foram publicados.

Continuamos aplicando a química de compostos de selênio e telúrio, agora com o objetivo de preparar anéis heterocíclicos ou aplicá-la em transformações químicas na síntese de produtos naturais.

No segundo capítulo mostramos, os resultados obtidos na síntese de anéis heterocíclicos que é praticada em nosso laboratório. Primeiramente, discutimos a síntese de anéis diidrofurânicos, obtidos via reações de ciclofuncionalização empregando eletrófilos, tais como, iodo, brometo de fenil selenenila e tricloreto de p-metoxifenil telúrio.

Na segunda parte mostramos a síntese de derivados diidropirimidínicos envolvendo o uso de irradiação de microondas. Essas moléculas são potencias inibidores de canais de cálcio e, deverão ter sua atividade biológica avaliada.

No terceiro capítulo, relatamos a síntese de dois produtos naturais e a tentativa de síntese de um terceiro. Os dois primeiros, ácidos montipórico A e B foram extraídos de corais marinhos e exibem atividade bactericida contra *Escherichia coli* (ácido montipórico A) e ação citotóxica contra células leucêmicas de roedores P-388. Já nas tentativas de síntese da muricadienina

nosso interesse é provar a rota biossintética de formação da solamina, um produto natural da família das anonáceas.

Finalizando, salientamos que a química aqui relatada, apesar do curto espaço de tempo decorrido desde nossa contratação na FCF, tem sido citada em periódicos, o que demonstra nossa intenção de fazer química orgânica sintética de bom nível.

Capítulo 1

Química de Selênio e Telúrio

QUÍMICA DE SÊLENIO E TELÚRIO

A química de compostos organoselênio e organotelúrio têm recebido muita atenção devido as características peculiares dos átomos de selênio e telúrio. As aplicações em química orgânica tornam-se cada vez mais frequentes, com alguns desses reagentes realizando transformações únicas[1].

α-Telurocetonas

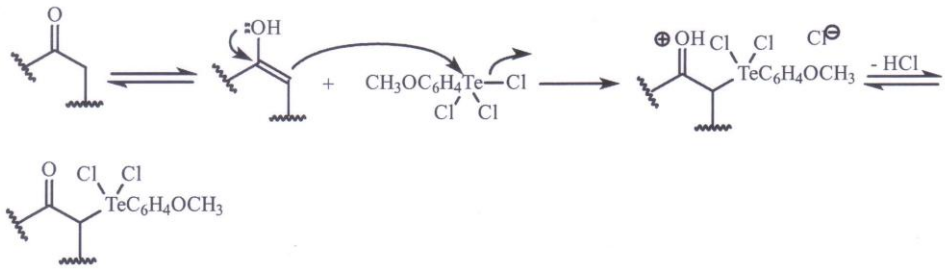
Métodos de síntese orgânica baseados em reagentes de telúrio têm recebido muita atenção nos últimos anos[1,2,3]. α-Telurocetonas estão entre os potenciais intermediários para este propósito, em analogia com as já largamente usadas α-selenocetonas[4].

A despeito deste interesse, somente um estudo não sistemático havia sido feito sobre a química de compostos α-organoiltelurenilas[5]. Portanto, as propriedades destes compostos eram quase completamente desconhecidas. Estes fatos nos levaram a iniciar uma investigação, com o objetivo de desenvolver métodos gerais para sua síntese, como também, o estudo de suas propriedades.

Para isto desenvolveu-se duas metodologias para a síntese de α-diclorotelurocetonas. O primeiro método (esquema 1.1), envolvia a reação direta de tricloreto de 4-metoxifenil telúrio com cetonas[5,7]. A reação provavelmente ocorre via a forma enólica das cetonas.

Reação direta

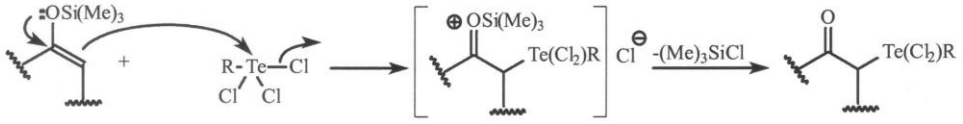
Esquema 1.1



A Segunda abordagem (esquema 1.2) envolvia a reação de reagentes de telúrio com éteres enólicos de silício.

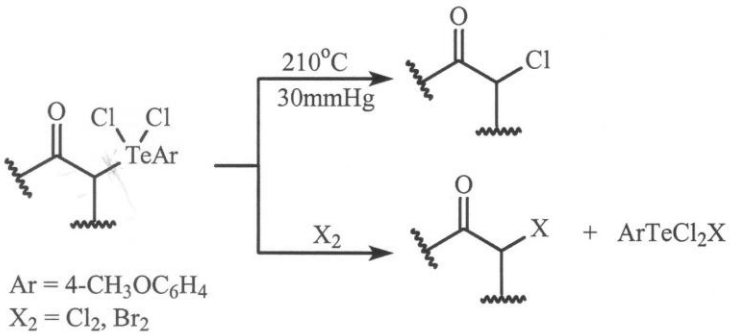
Reação via éter enólico de silício

Esquema 1.2



As α-diclorotelurocetonas preparadas foram transformadas em α-halo cetonas por meio de pirólise e reação de halogenólise (Br_2 e Cl_2) (esquema 1.3).

Esquema 1.3



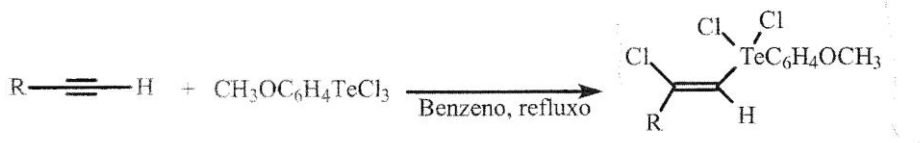
Observou-se que a reação é geral para metil cetonas ou cetonas cíclicas. Por outro lado, as reações com tricloretos de telúrio alifáticos reagem com bons rendimentos somente com éteres enólicos de silício. A reação direta com cetonas resulta em baixos rendimentos das α-dicloro(organoilteluro)cetonas.

Teluretos vinílicos trissubstituídos

Reagentes contendo átomos de selênio ou telúrio ligados a um átomo de carbono sp ou sp2 apresentam reatividade especial, as quais podem ser exploradas para propósitos sintéticos[8].

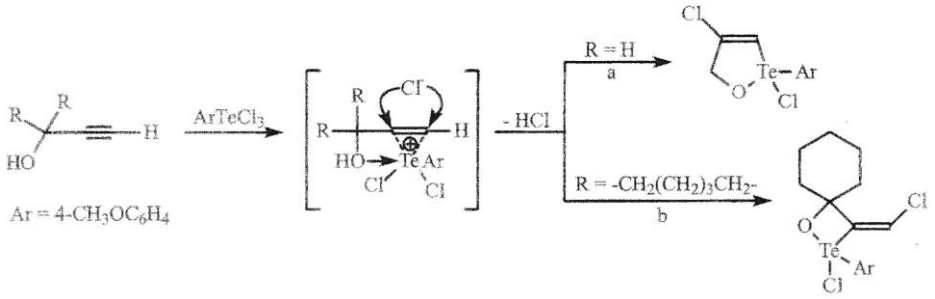
Em vista do grande interesse na química e aplicações de teluretos vinílicos[1], decidiu-se investigar a adição de tricloretos de aril telúrio a acetilenos, como uma nova rota para esta classe de compostos[9]. A reação de tricloreto de p-metoxifenil telúrio com acetilenos terminais em benzeno sob refluxo (esquema 1.4), levou a formação de dicloretos de vinilaril telúrio em bons rendimentos com alta estereoseletividade (Z) e regioseletividade.

Esquema 1.4



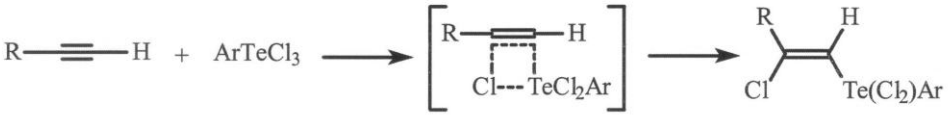
A presença do grupo hidróxi nos acetilenos de partida exerce influência importante na reação destes compostos com tricloreto de p-metoxifenil telúrio. Quando 3-hidroxi acetilenos são usados, oxicloretos cíclicos são formados através de uma adição anti, provavelmente envolvendo um íon telurônio, formando o isômero E[10] (esquema 1.5).

Esquema 1.5



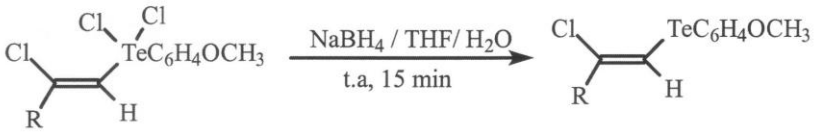
Um segundo isômero de esteroquímica Z foi formado através de um mecanismo de quatro centros, como previamente proposto[9,11] (esquema 1.6.).

Esquema 1.6



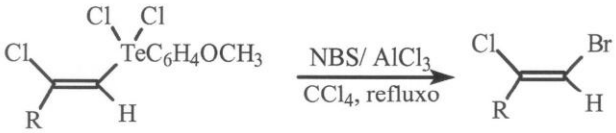
Estas espécies vinílicas podem ser facilmente reduzidas para teluretos vinílicos correspondentes via uma reação com borohidreto de sódio ($NaBH_4$), em uma mistura de solventes THF/H_2O à temperatura ambiente (esquema 1.7).

Esquema 1.7



A halogenodeteluração dos teluretos vinílicos obtidos é possível, via a reação com N-bromosuccinimida/cloreto de alumínio (III) (esquema 1.8), formando bromocloro alcenos, em bons rendimentos e, com retenção da estereoquímica.

Esquema 1.8



Recentemente, foi publicada a adição de tetrabrometos de telúrio e tribrometos de alquil e aril telúrio a acetilenos terminais, verificando-se resultados similares às adições de tricloretos de 4-metoxifenil telúrio[12].

Esta reação é geral e, o método eficiente para a síntese de teluretos vinílicos trissubstituídos, partindo-se de acetilenos terminais, possibilitando a preparação de outros derivados olefínicos.

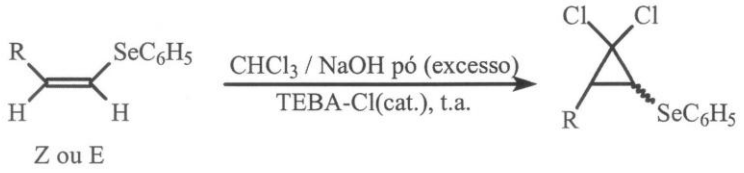
Selenociclopropanos

Ciclopropanos funcionalizados são compostos sintéticos vantajosos[13]. Entre os ciclopropanos funcionalizados usados para este propósito estão os selenociclopropanos[14]. Embora a adição de dihalocarbenos a olefinas seja um método largamente empregado para se preparar ciclopropanos[15] e, métodos estereosseletivos de síntese de selenetos vinílicos sejam amplamente descritos[16], a adição de dihalocarbenos a selenetos vinílicos não foi explorada como um método para se preparar selenociclopropanos.

Selenociclopropanos foram preparados pela adição de dihalocarbenos gerados via catálise por transferência de fase (CTF), condição sólido-líquido, empregando-se selenetos vinílicos com configuração *cis* e *trans*[17].

Os dicloroseleno ciclopropanos foram preparados pela adição de hidróxido de sódio em pó (excesso) a uma solução de um seleneto vinílico em clorofórmio. Adição de cloreto de trietilbenzil amônio (TEBA-Cl) em quantidade catalíticas a mistura reacional (esquema 1.9) produz uma reação exotérmica.

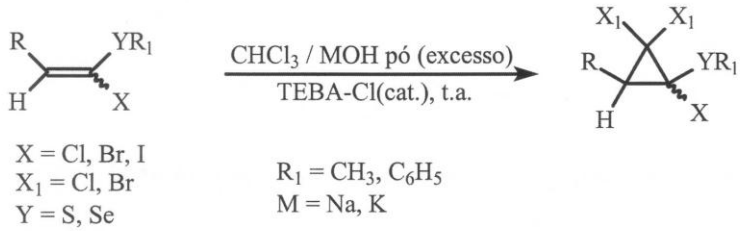
Esquema 1.9



A preparação de selenociclopropanos altamente funcionalizados foi possível empregando-se a metodologia acima mencionada (esquema 1.10). Adicionando-se dihalocarbenos a 1-halo-1-selenoalcenos. Os 1-halo-1-seleno

alcenos foram sintetizados via a reação de adição de ácidos halogenídricos HX (X = Cl, Br, I) a selenetos acetilênicos[18].

Esquema 1.10



A adição de diclorocarbenos dá bons rendimentos dos selenociclopropanos, mas a adição de dibromocarbeno não. Vários sub-produtos de reação são formados, presumivelmente resultantes da decomposição do dibromocarbeno nas condições de reação empregadas para gerar os dihalocarbenos.

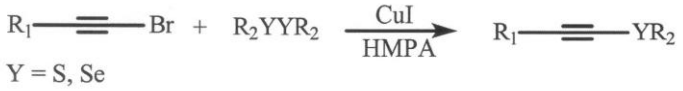
Os 1,1-dicloro e os 1,1-dibromo-2-halo-2-selenociclopropanos são menos estáveis que os correspondentes 1,1-dicloro e 1,1-dibromo-2-selenociclopropanos, e especialmente mais que os iodo derivados.

Em geral, foi observado que usando-se uma amostra de 1-halo-1-seleno alceno rico em um isômero geométrico, uma amostra rica em um dos dois possíveis selenociclopropanos é obtida sugerindo que a reação segue um caminho reacional similar ao dos selenetos vinílicos dissubstituídos.

Calcogenetos acetilênicos

Sulfetos e selenetos acetilênicos são intermediários sintéticos de grande potencial. Um método eficiente foi desenvolvido para sintetizar calcogenetos acetilênicos, empregando-se um diorganoil disseleneto, um brometo acetilênico e iodeto de cobre (I) (esquema 1.11), em condições neutras[19].

Esquema 1.11



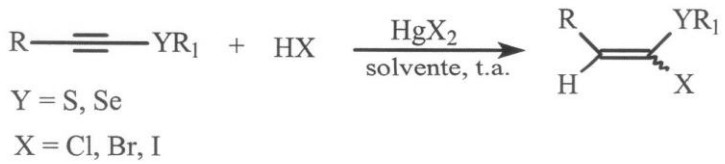
Neste método, nenhuma condição básica ou hidreto metálico foi usado para gerar o ânion selenolato. Os produtos foram formados misturando-se os reagentes em quantidades estequiométricas em HMPA à temperatura ambiente. O mesmo procedimento foi usado para se preparar os análogos tioacetilenos, em rendimentos menores que os selenoacetilenos.

1-Halo-1-Calcogeno Alcenos

Neste ítem descrevemos a reação entre tio e selenoacetilenos e ácidos halogenídricos para a síntese de 1-halo-1-calcogeno alcenos[10].

A reação de tio e selenoacetilenos foi primeiramente investigada empregando benzeno saturado, com os ácidos clorídrico e bromídrico gasosos, como meio reacional, à temperatura ambiente. Em uma segunda etapa, a reação foi efetuada empregando-se benzeno/ácido acético e ácidos halogenídricos aquosos (HCl 37%, HBr 48% e HI 51%) (esquema 1.12). Obteve-se misturas de estereoisômeros dos produtos. A reação foi melhorada em termos de velocidade e estereosseletividade quando sais de mercúrio ($HgCl_2$ e $HgBr_2$) foram empregados como catalisadores.

Esquema 1.12

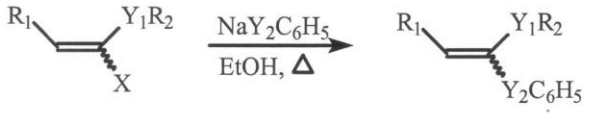


Condições : a - benzeno/ HOAc / HX aq.
b - benzeno/ HX aq.
c - clorofórmio/ HX aq./ HgX_2 cat.

Ceteno Calcogenoacetais Mistos

Os 1-halo-1-calcogeno alcenos preparados, foram utilizados para se preparar ceteno calcogenoacetais mistos através da reação de substituição do átomo de halogênio (bromo ou iodo) pelo ânion selenolato ou telurolato (gerados *in situ* pela redução dos correspondentes disselenetos ou diteluretos com $NaBH_4$), na presença de brometo de níquel (II) bis(piridina) [$(bipi)_2NiBr_2$] como catalisador[20] (esquema 1.13).

Esquema 1.13



$R_1 = C_6H_5, C_4H_9$ $\quad$ $Y_1 = S, Te$

$R_2 = C_6H_5, CH_3$ $\quad$ $Y_2 = Se, Te$

Referências

1-Comasseto, J. C.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A *Synthesis* **1997**, *4*, 373.

2-Engman, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 274.

3-Petragnani, N.; Comasseto, J. V. *Synthesis* **1986**, 1.

4-Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. *in Selenium in Natural Products Synthesis*, CIS, Inc.; Philadelphia, 1984.

5-Petragnani, N. *Tetrahedron* **1961**, 12.

6-Stefani, H. A.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 443.

7-Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1991**, *10*, 1178.

8-Braga, A. L.; Brandt, C. A.; Catani, V.; Comasseto, J. V.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Lang, E. S.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Takeuti, E. *Química Orgânica Sintética* **1987**, 32. Eds. J. V. Comasseto e J. T. B. Ferreira.

9-Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Chieffi, A.; Zukerman-Schpector, J. *Organometallics* **1991**, *10*, 845.

10- Zeni, G. R.; Chieffi, A.; Cunha, R. ; Zuckerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1999**, *18*, 803.

11-Zukerman-Schpector, J.; Castellano, E. E.; Oliva, G.; Comasseto, J. V.; Stefani, H. A. *Acta Cryst.* **1991**, *C47*, 960.

12- Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Zuckerman-Schpector, J.; Dornelles, L.; Silva, D. O.; Braga, A. L.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, *562*, 127.

13-Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.

14-Krief, A. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *135*, 1.

15-Keller, W. E. *in Phase Transfer Reactions*, vol.2, **1987**, Fluka Compendium - Thieme Verlag, Stuttgart.

16-Comasseto, J. V. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *253*, 131.

17-Comasseto, J. V.; Stefani, H. A.; Silveira, C. C. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 751.

18- Comasseto, J. V.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Zeni, G.; Braga, A. L *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9687.

19-Braga, A. L.; Reckziegel, A.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 393.

20-Stefani, H. A.; Comasseto, J. V.; Petragnani, N.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Gusevskaya, E. V. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1997**, *126*, 211.

Capítulo 2

Síntese de Anéis Diidrofurânicos

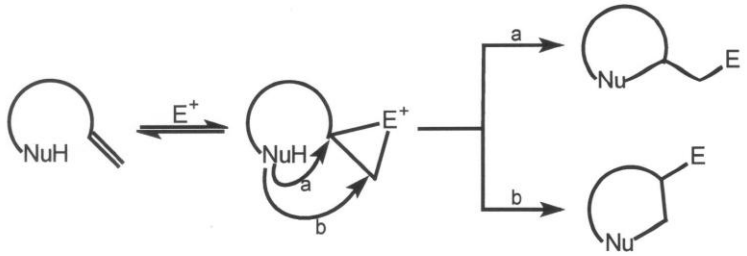
e

Síntese de 4-Aril-3,4-Diidropirimidin-2(1H)-onas

SÍNTESE DE ANÉIS DIIDROFURÂNICOS

Atualmente a maioria das publicações em química orgânica, envolvem no mínimo um anel heterocíclico, o qual pode ser considerado um mediador de transformações sintéticas, levando a compostos altamente funcionalizados.

Reações em que a adição de um eletrófilo E^+ a uma molécula insaturada contendo um nucleófilo (Nu) interno é acompanhada pela formação de um heterociclo, são de particular interesse[1]. Estas reações acontecem conforme o mecanismo abaixo.



Para compostos com possibilidade de formar anéis de cinco e seis membros, há uma competição na formação dos dois, mas em geral a reação acontece de acordo com a regra de Markovnikov. No entanto, a formação preferencial de um dos anéis não depende somente do efeito eletrônico causado pelos substituintes na dupla ligação, mas também do efeito estérico na estabilização do estado de transição e das propriedades nucleofílicas do grupo doador na extremidade da molécula. Desta forma, nem sempre é possível prever com exatidão a estrutura do produto da reação de cicloadição. A estereoseletividade das ciclizações promovidas por eletrófilos foi estudada detalhadamente por Reitz e col[2], onde diferentes γ-hidroxialcenos foram submetidos a reações de cicloadição com uma série de reagentes eletrofílicos, tais como iodo, selênio, mercúrio, dentre outros.

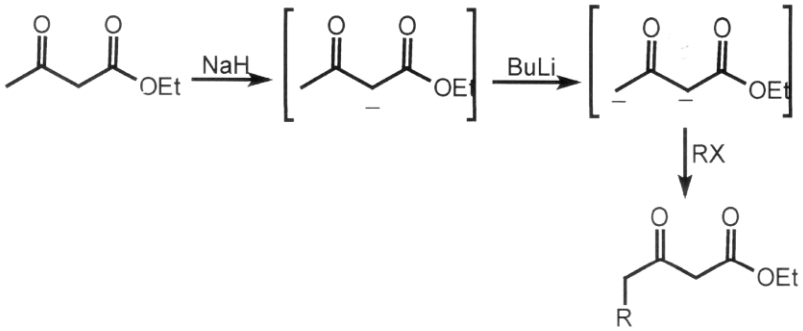
Anéis heterocíclicos de cinco membros oxigenados, como furanos e diidrofuranos são importantes unidades estruturais em moléculas orgânicas. Além disso, os furanos servem como intermediários em síntese orgânica[3].

Compostos 1,3-Dicarbonílicos Monoalquenilados

Para alquenilar compostos 1,3-dicarbonílicos pode-se recorrer à geração de carbânions, os quais possuem alta reatividade. Na presença de substratos alquilantes que possuam bons grupos abandonadores, tais carbânions atuam como fortes nucleófilos, levando à conseqüente formação dos produtos alquilados. Entretanto, a posição destas alquilações irá variar de acordo com a facilidade de retirada dos prótons desta estrutura, isto é, com a acidez dos diferentes hidrogênios da molécula. Os hidrogênios na posição 2 são mais ácidos devido à presença das carbonilas. Desta forma as alquilações serão favorecidas nesta posição.

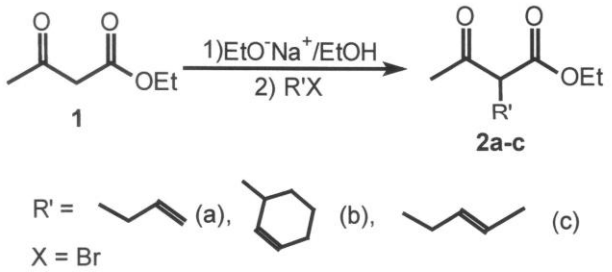
Para alquilar o composto 1,3-dicarbonílico na posição 4, é necessário a utilização de dois equivalentes de uma base, primeiramente hidreto de sódio para a remoção do próton em 2 e depois uma base mais forte, como *n*-butil lítio para remover o próton em 4, formando-se assim, um diânion[4] (esquema 2.1). Devido a maior reatividade do carbânion no C4, ele reage primeiro com o haleto de alquenila, produzindo o composto 1,3-dicarbonílico esperado.

Esquema 2.1



Os compostos 1,3-dicarbonílicos 2-alquenilados, foram preparados através de procedimento tradicional de química orgânica sintética[5]. A reação se processa de forma simples (esquema 2.2) e com bons rendimentos, pois os prótons entre as carbonilas do acetoacetato de etila são facilmente removíveis pelo emprego de uma base como etóxido de sódio.

Esquema 2.2



Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados

Os compostos 1,3-dicarbonílicos 4-alquenilados são facilmente alquenilados na posição 2, pois a adição de uma base abstrai os hidrogênios ácidos deste carbono produzindo um carbânion, que por sua vez, reagirá com o haleto de alquenila.

Duas metodologias podem ser aplicadas para a obtenção destes compostos sendo que ambas se processam de acordo com o mesmo esquema reacional anteriormente descrito:

a) Pode-se alquilar o composto 1,3-dicarbonílico 4-alquenilado com etóxido de sódio impregnado em alumina neutra ativada, meio heterogêneo[6]. A alumina age como um agente quelante (alumínio) dos oxigênios carbonílicos, os quais são capazes de atuar como nucleófilos, competindo com o carbânion pelo centro eletrofílico dos haletos alquilantes. Tal quelato possui estrutura rígida o que também contribui para a diminuição da proporção de produto dialquenilado em 2; b) Também pode-se utilizar o etóxido de sódio em etanol, meio homogêneo.

Os dois métodos foram aplicados em nossos experimentos, sendo que o rendimento foi bastante variável para cada produto, mas optou-se por utilizar o meio homogêneo, devido ao menor tempo de reação e os rendimentos serem praticamente equivalentes para as duas metodologias, apesar de ocorrer uma pequena percentagem (5-10%) de produto dialquenilado em 2. Na tabela 2.1 estão citados os rendimentos das reações realizadas em meio homogêneo.

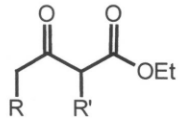
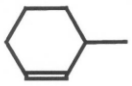
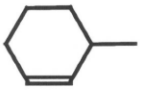
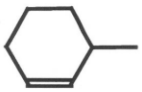
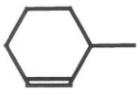
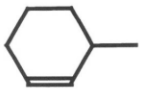
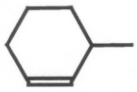
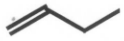


Tabela 2.1 - Compostos 1,3-Dicabonílicos Dialquenilados

Composto	R	R'	Tempo (h)	Rendimento %
3a		H	1	73
3b		H	4	40
3c		H	1	64
2a	H		4	76
2b	H		4	80
2c	H		5	67
4a			12	73
4b			12	40
4c			4	68
4d			12	44
4e			12	40
4f			12	72
4g			12	54

Monociclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados com Iodo

Reações de ciclofuncionalização são reações em que o agente que promove a ciclização permanece ligado na molécula. Com o objetivo de obter moléculas ciclofuncionalizadas, os compostos 1,3-dicarbonílicos dialquenilados foram submetidos a reações de ciclofuncionalização com iodo como agente eletrofílico[7].

As ciclizações acontecem de acordo com a regra de Markovnikov, via formação de um intermediário cíclico de três membros pela adição do iodo eletrofílico ao alceno, formando um intermediário iodônio, o qual é posteriormente atacado por um nucleófilo interno que no caso é o oxigênio da carbonila cetônica[8].

O esquema abaixo mostra o provavel mecanismo das reações de cicloadição dos compostos 1,3-dicarbonílicos 2,4-substituídos (**4a-g**), podendo levar a dois produtos cíclicos onde a regioquímica da reação depende da geometria formada entre o intermediário de três membros e o nucleófilo interno. Tais ciclizações dependem da conformação dos intermediários **I** e **I'** durante a reação, podendo levar à formação de dois produtos distintos (**5a** e **5a'**). Entretanto, estes produtos não são obtidos em proporções semelhantes. O produto **5a'** é obtido em proporções muito baixas em relação ao **5a**, a não ser para o composto **4c** e 4**f** que formam os produtos de ciclização endo e exo numa proporção de aproximadamente 1:1 (esquema 2.3).

Esquema 2.3

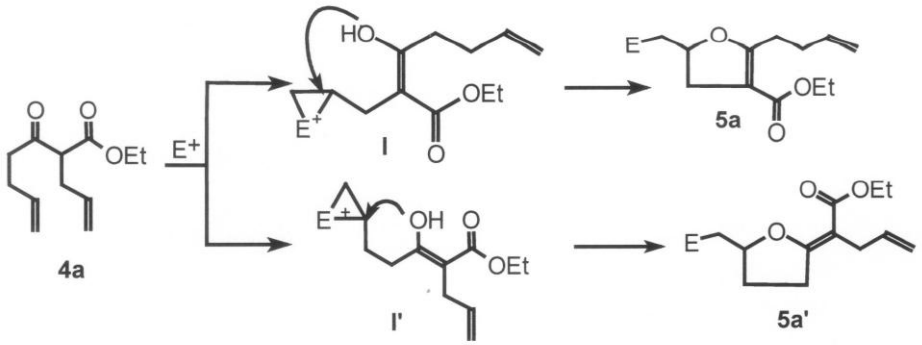
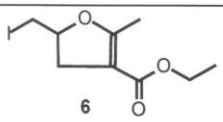
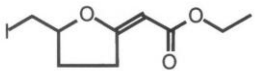
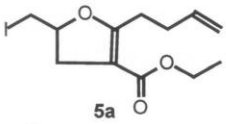
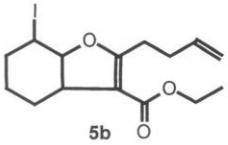
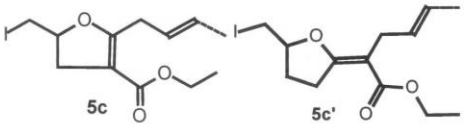
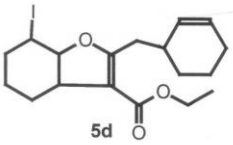
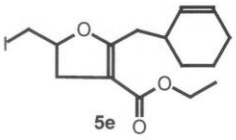
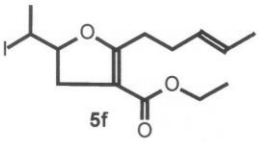
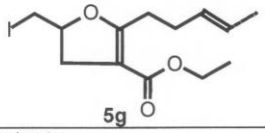


Tabela 2.2 - Tempo e rendimento dos compostos iodomonociclizados

Composto	Tempo (h)	Rendimento (%)
 6	12	78
 7	3	87
 5a	3	91*
 5b	20	72
 5c 5c'	24	66
 5d	3	94*
 5e	20	92*
 5f	10	62
 5g	2	50

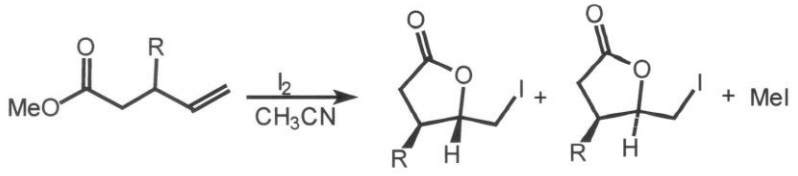
* Rendimento bruto.

Diciclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados.

Existem poucos exemplos na literatura que relatam reações de ciclofuncionalização envolvendo o oxigênio do grupo éster como nucleófilo interno.

Em geral o que se observa é a hidrólise do éster levando ao ácido e este sim, agindo como nucleófilo interno. Dentre os exemplos de ciclização envolvendo ésteres, podemos citar a reação de iodolactonização, de ésteres metílicos de cadeia insaturada com iodo em acetonitrila, produzindo iodolactonas *cis* e *trans*[9] (esquema 2.4).

Esquema 2.4



	trans	*cis*
R = CH_3	10	1
R = Ph	10	1

Com o objetivo de sintetizar compostos diciclizados, realizou-se reações de diciclofuncionalização de compostos 1,3-dicarbonílicos 2,4-alquenilados em apenas uma etapa, utilizando as mesmas condições das reação de monociclofuncionalização[10, 7], porém utilizando excesso de iodo e aquecimento.

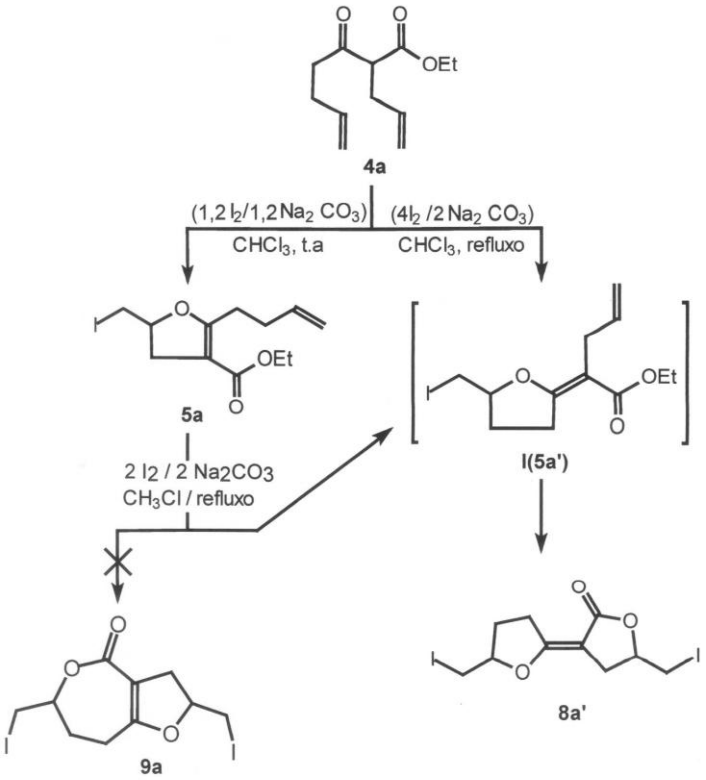
A necessidade de dois equivalentes de iodo nas reações de lactonização, foi relatada por Amaral e Melo[11], devido à formação de um complexo entre iodo e a dupla ligação alílica. Então, uma segunda molécula de iodo reagiria formando o intermediário iodônio.

Os compostos diciclofuncionalizados podem ser obtidos em apenas uma etapa, pela reação do composto 1,3-dicarbonílico 2,4-dialquenilado com excesso de iodo, ou por uma segunda ciclofuncionalização do composto monociclofuncionalizado, isolado e purificado, como por exemplo o composto **5a** (esquema 2.5), em que esperávamos que o mesmo levasse a ε-lactona **9a**, porém

formou-se uma γ-lactona ligada ao anel furânico, composto **8a**. Esta, passa por um intermediário monociclizado exo [**I(5a')**]. O mesmo resultado foi observado para todas as diciclofuncionalizações realizadas em uma ou duas etapas.

Os compostos monociclizados isolados (**5a-g**), quando submetidos a uma segunda ciclização, são convertidos nos intermediários monociclizados exo (**5a'-g'**), produzindo os compostos diciclizados **8a'-g'**.

Esquema 2.5



A confirmação destes resultados foi possível via análise de difração de raios-X realizada para o composto **8e'** (figura 2.1)[12]. A partir de dados comparativos de RMN deste com os demais, observamos que apenas os produtos **8a'-g'** eram isolados.

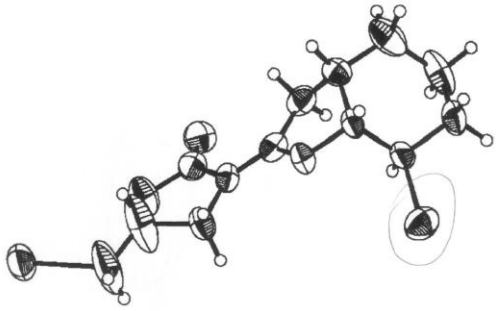
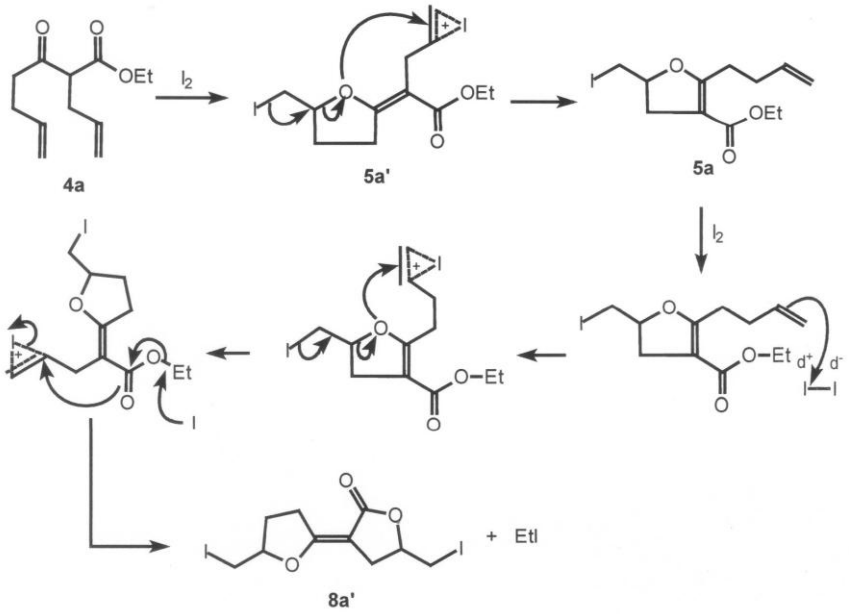


Figura 2.1. Cristalografia de raio-X do composto **5e'**.

Tanto as reações de mono, como de diciclofuncionalização descritas, com iodo, foram realizadas sob condições cinéticas e sabe-se que os compostos **5a** e **5a'** podem estar em equilíbrio[13] (esquema 2.6). Entretanto a formação do produto diciclofuncionalizado (**8a'**) não envolve a seqüência reversa **5a→4a→5a'→8a'**, desta forma o produto **5a'** não é obtido na reação de monociclização, pois os grupos na posição 2 e 4 do composto dicarbonílico são equivalentes estérica e eletronicamente.

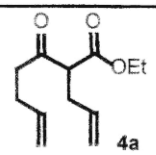
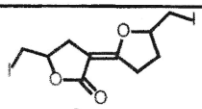
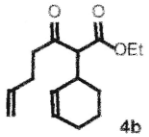
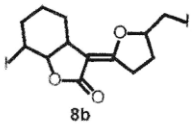
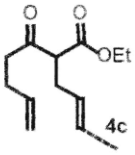
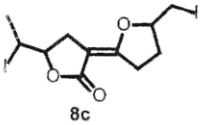
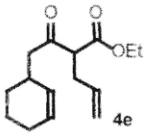
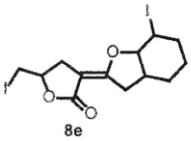
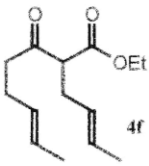
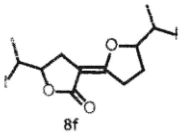
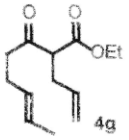
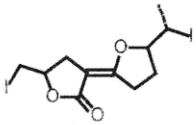
Esquema 2.6



Sabe-se que éteres e ésteres insaturados também são suscetíveis a reações de iodociclização. A conversão do composto monocíclico **5a** no composto bicíclico **8a'** envolve um íon iodônio, o qual sofre ataque nucleofílico do oxigênio do anel furânico, para dar um novo íon iodônio, um derivado furânico insaturado exo, estruturalmente relacionado com **5a'**. A assistência do iodo na abertura anti-periplanar do anel furânico e o envolvimento do ânion iodeto apoiam o mecanismo proposto.

Os produtos de diciclofuncionalização foram obtidos com rendimentos moderados[14], com exceção dos produtos **8b'** e **8d'**. Na tabela 2.3 estão relacionados os rendimentos e tempos de reação para a síntese destes compostos.

Tabela 2.3 - 3-(2-Oxolanilideno)oxolan-2-onas Substituídas

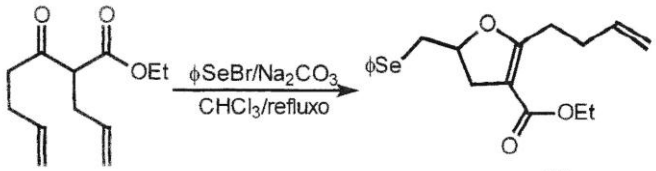
Material de Partida	Produtos	Tempo (h)	Rendimentos (%)
 4a	 8a	24	76
 4b	 8b	24	19
 4c	 8c	48	59
 4e	 8e	48	61
 4f	 8f	48	71
 4g	 8g	20	66

Ciclofuncionalizações com Eletrófilos de Selênio e Telúrio

Monociclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados com C_6H_5SeBr

Os compostos 1,3-dicarbonílicos dialquenilados (**4a-g**) foram submetidos a reações de ciclofuncionalização com o reagente eletrofílico, brometo de fenilselenenila (C_6H_5SeBr)[15], conforme esquema 2.7 a seguir.

Esquema 2.7



4a **10a**

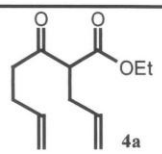
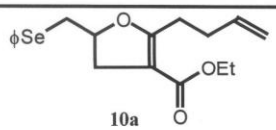
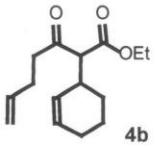
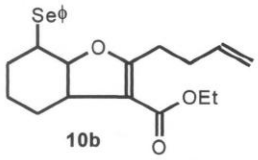
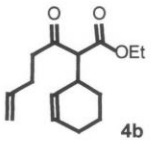
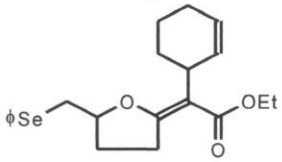
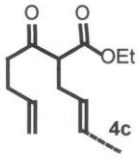
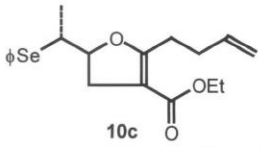
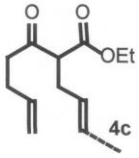
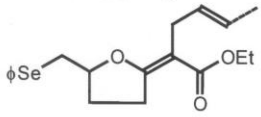
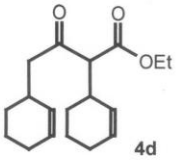
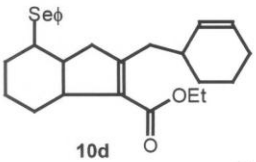
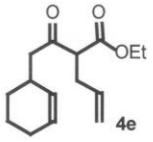
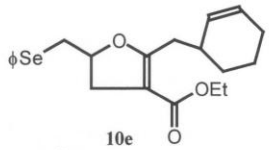
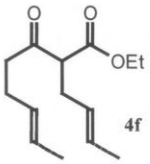
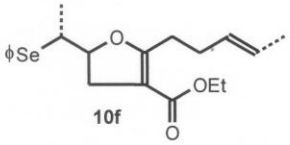
Apesar do brometo de fenilselenenila ser bastante eletrofílico, o tempo de reação foi longo, quando comparado às reações com iodo, isso deveu-se provavelmente ao tamanho do eletrófilo de selênio, o qual deve ter sua aproximação dificultada.

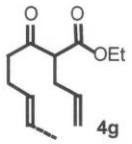
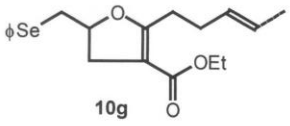
Diversas condições reacionais foram testadas: a) utilização de bases como trietilamina, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio e ainda ausência de base; b) solventes como água, acetonitrila, etanol e clorofórmio; c) temperatura reacional de -78°C, 0°C, temperatura ambiente e refluxo. Sendo que a melhor condição foi na presença de carbonato de sódio e refluxo em clorofórmio.

Também tentou-se ciclizar os compostos 1,3-dicarbonílicos utilizando eletrófilo de selênio gerado a partir do difenil disseleneto pelo persulfato de amônio[16]. Porém o rendimento era muito baixo (10-20%) e o tempo reacional muito longo, aproximadamente 72 horas.

Os compostos ciclofuncionalizados com brometo de fenilselenenila, foram obtidos com modestos a bons rendimentos, conforme tabela 2.4 a seguir.

Tabela 2.4 - Seleno Diidrofuranos-2,3,5-Trissubstituídos

Substrato	Produtos	Rendimento (%)	Tempo (h)
 4a	 10a	61	48
 4b	 10b	22	24
 4b	 10b'	40	24
 4c	 10c	25	54
 4c	 10c'	20	54
 4d	 10d	44	24
 4e	 10e	68	20
 4f	 10f	48	48

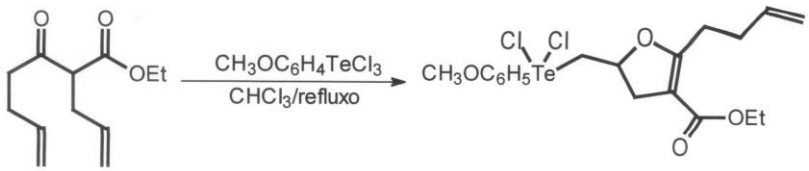
 4g	 10g	50	24

[a]Foi observado que adição equimolar de Na_2CO_3 acelera a reação com C_6H_5SeBr

Monociclofuncionalização de Compostos 1,3-Dicarbonílicos Dialquenilados com $CH_3OC_6H_4TeCl_3$

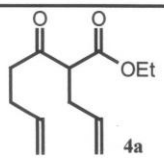
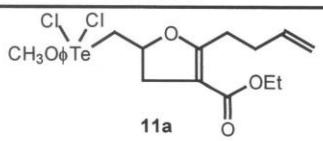
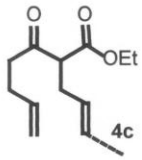
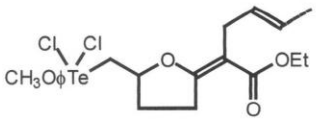
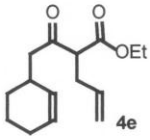
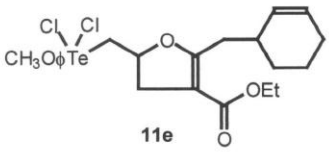
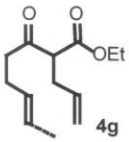
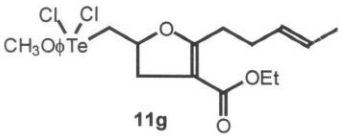
As reações de ciclização com tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio ($CH_3OC_6H_4TeCl_3$), foram feitas de forma semelhante às reações de ciclização com iodo e selênio, porém na ausência de base. Esta condição reacional foi estabelecida porque na presença de base não se obtinha o produto, isto provavelmente porque o carbonato de sódio reagiria com tricloreto de *p*-metoxifeniltelúrio e acredita-se que neste caso o ácido gerado na reação deve funcionar como catalisador da reação[15].

Esquema 2.8



Para compostos 1,3-dicarbonílicos com grupamentos α-carbonila mais volumosos, como é o caso do ciclohexenila e crotila, não ocorreu reação; provavelmente isto se deva tanto ao volume dos grupos, quanto ao tamanho do eletrófilo. Diferentes condições foram empregadas para estes casos, como por exemplo, solventes com elevado ponto de ebulição, como benzeno e tolueno, também utilizou-se carbonato de sódio como base, mas mesmo assim não ocorreu a formação dos produtos.

Tabela 2.5 - Teluro Diidrofuranos-2,3,5-Trissubstituídos

Substrato	Produto	Rendimento (%)	Tempo (h)
 4a	 11a	82	10
 4c	 11c'	96	8
 4e	 11e	88	8
 4g	 11g	95	8

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Staninets, V .I., Shilov, E .A., *Russ. Chem. Rev.,* **1971**, *40*, 272.
2. Reitz, A .B., Nortey, S. O., Maryanoff, B. E., *J. Org. Chem.,* **1987**, *52*, 4191.
3. (a) Piancatelli, G., D'Auria, M., D'Onofrio, *Synthesis*, **1994**, 867; (b) Pohmakotr, M., Takampon, A., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 4585.
4. Huckin, S. N., Weiler, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *20*, 1082.
5. Marvel, C. S., Harger, F. D., *Org. Synth. Coll. 1*, **1948**, 248.
6. Ranu, B. C., Bhar, S., *J. Chem.Soc. Perkin Trans. I*, **1992**, 365.
7. Stefani, H. A., Petragnani, N., Valduga, C. J., Brandt, C. A., *Tertahedron Lett.* **1997**, *38*, 4977.
8. Bennett, F.; Knight, D. W. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 4987.
9. Bartlett, P. A., Myerson, J., *J. Am. Chem. Soc.,* **1978**, *100,* 3950.

10. Antonioletti, R., Cecchini, C., Ciani, B., Magnanti, S., *Tetrahedron Lett.,* **1995**, *36*, 9019.

11. Amaral, L., Melo, S, C., *J. Org. Chem.*, **1973**, *38,* 800.

12. Zukerman-Schpector, J.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J.; Brandt, C. A.; Caracelli, I. *Z. Kristallogr.* **1998**, *213*, 733.

13. Djerassi, C., *Chem. Rev.*,**1948**, *43,* 293.

14. Stefani, H. A.; Valduga, C. J. ; Petragnani, N.; Brandt, C. A. resultados não publicados.

15. Stefani, H. A.; Petragnani, N.; Brandt, C. A.; Rando, D. G.; Valduga, C. J. *Synth. Commun.* **1999**, *29(20)*, 000.

16. Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D.; Balducci, R. J. Org. Chem. 1990, 429.

Síntese de 4-Aril-3,4-Diidropirimidin-2(1H)-onas

Os derivados de 1,4-diidropiridinas (DHPs, figura 2.2), possuindo ação antagonista de cálcio no sistema cardiovascular atraíram muita atenção nos últimos 30 anos, tornando-se, talvez, a classe de compostos orgânicos mais estudada como moduladora de canal de cálcio. A sua introdução na medicina clínica se deu por volta de 1975[1], tornando-se indispensável no tratamento de doenças cardiovasculares, tais como hipertensão, arritmias cardíacas ou angina.

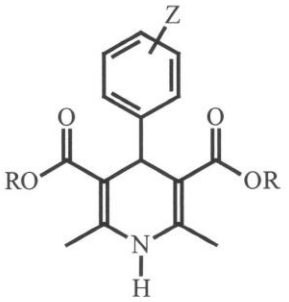


Figura 2.2 - Estrutura geral das 1,4-dihidropiridinas

Os antagonistas são inibidores do acoplamento eletromecânico que causam uma redução, dependente da dose, do influxo transmenbranal de íons cálcio nas células do sistema contráctil. Com isso, a demanda de oxigênio no batimento cardíaco e a contração dos vasos coronários são reduzidas.

O efeito vasodilatador dos antagonistas de cálcio encontram aplicações químicas especialmente no tratamento de distúrbios de deficiência de oxigênio do coração, assim como a angina. E, como os antagonistas de cálcio inibem o fluxo de íons cálcio através dos canais da membrana plasmática, dilatando suavemente os músculos vasculares, encontram grande aplicação no tratamento da hipertensão[1,2].

Os antagonistas, nifedipino e verapamil, entre outros, são os mais utilizados como agentes antihipertensivos. Entretanto, apresentam desvantagens no tratamento da hipertensão, tendo uma meia vida no plasma

relativamente pequena, devido a sofrerem reação de oxidação, formando um derivado de piridina inativo o que não acontece com os derivados das dihidropirimidinas.

Em anos recentes, 5-acil-1,2,3,4-tetraidropirimidin-2-inas (DHPMs, conhecidos como compostos de Biginelli[3], figura 2.3) têm recebido significante atenção em função de sua série espectral de propriedades biológicas. Como exemplo, estes compostos são bloqueadores de canal de cálcio muito potentes[4]. A presença de vários grupos funcionais nos compostos de Biginelli também determinam seu grande potencial sintético[5].

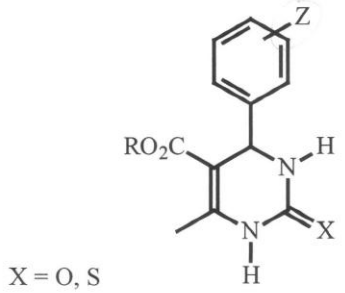


Figura 2.3 - Estrutura geral das dihidropirimidinas

Apesar da similaridade estrutural entre as DHPs e as DHPMs, as diidropirimidinas não tinham muito valor até por volta de 1967, quando descobriu-se que também possuíam atividade anti-hipertensiva. Desde então, uma variedade de compostos derivados das DHPMs vem sendo sintetizados na procura por um agente vasodilatador mais potente.

Um dos primeiros estudos correlacionando os substituintes nas DHPMs e a atividade farmacológica foi descrito na literatura[6], onde verificou-se que as DHPMs além de possuírem atividade vasodilatadora mais potente, tinham efeito mais prolongado, quando comparadas as clássicas DHPs. Depois disso, o interesse por este tipo de composto cresceu muito e, ainda se buscam compostos mais eficazes e com maior tempo de ação.

Com relação a estrutura/atividade, os estudos ainda não são concordantes em todos os aspectos sobre os requisitos estereoquímicos para a

presença da atividade biológica[7]. Como já foi determinado[6], a presença do anel aromático no C4 é imprescindível para a atividade. Recentemente[8], foi proposto que a atividade, agonista/antagonista com relação a modulação de canais de cálcio é, entre outras, dependente da configuração absoluta no carbono C4.

A orientação do grupo aril (na posição 4, enantiômero R ou S) atua como um "comutador biológico" entre a atividade antagonista, que requer o grupo aril para cima e, agonista que requer o grupo aril para baixo. Além disso, na interação fármaco/receptor, o anel arílico substituído deverá estar posicionado axialmente, perpendicular e, bisectando o anel DHPM na forma de barco, com o substituinte do grupo aril (C4) preferindo a orientação sinperiplanar (relativo ao C4-H, figura 2.4). A orientação cis-carbonila do éster (com relação ao C5 e C6 da dupla ligação do anel pirimidínico) é importante para a atividade moduladora de canal de cálcio.

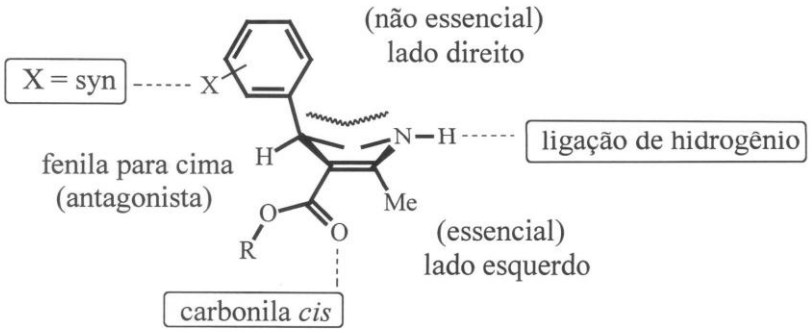


Figura 2.4: Orientação dos grupos substituintes no anel das DHPMs

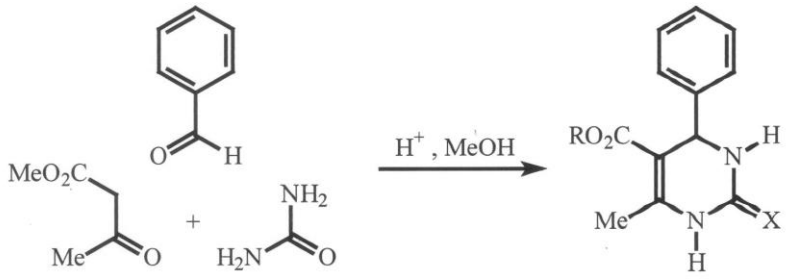
Métodos de Síntese

A seguir mostramos alguns métodos de síntese de 4-aril-3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas descritos na literatura e esquematizados abaixo.

Um deles é a reação de **Biginelli**[3,5] (esquema 2.9). Este método é muito simples e envolve um condensação de três componentes catalisada por ácido, uréia(tio), aldeídos e β-oxoéster ou compostos 1,3-dicarbonílicos.

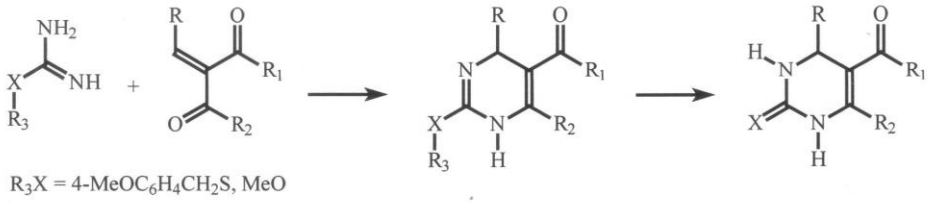
A principal desvantagem desta síntese é o baixo rendimento das pirimidinas principalmente devido a ocorrência de reações secundárias. Como exemplo, a reação de uréia e acetoacetato de etila com aldeídos alifáticos forma 4-alquil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilato em rendimentos entre 30-40%.

Esquema 2.9



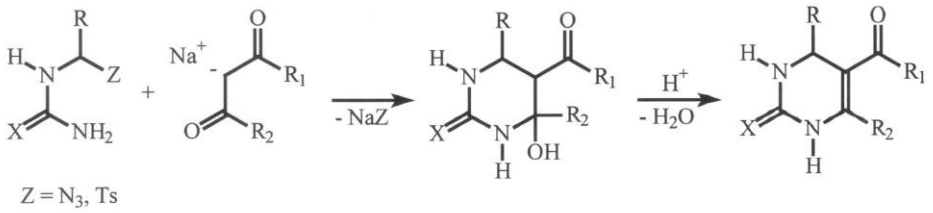
Uma abordagem muito atraente com relação a síntese de Biginelli, foi desenvolvida por **Atwal**[9] (esquema 2.10). Esta abordagem é baseada na reação de α-arilideno-β-oxoésteres com S-(4-metoxibenzil)isotiouréias ou O-metilisouréias na presença de bicarbonato de sódio seguida pela transformação do 2-(4-metoxibenziltio)- ou 2-metoxi-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato em 2-tioxo- ou 2-oxo-1,2-1,2,3,4-tetrahidropirimidina-5-carboxilatos

Esquema 2.10



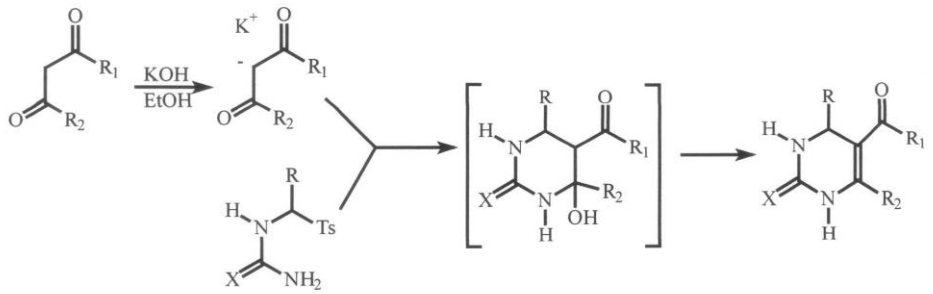
Os compostos de Biginelli também podem ser obtidos pela reação de α-azido ou α-tosil tiouréias substituídas ou uréias com enolatos de sódio de β-oxoésteres ou compostos 1,3-dicarbonílicos seguida pela desidratação, catalisada por ácido, dos 5-acil-4-hidroxihexahidropirimidina-2-tionas. Ambos os estágios da reação ocorrem em condições suaves e usualmente em altos rendimentos[10,11] (esquema 2.11).

Esquema 2.11



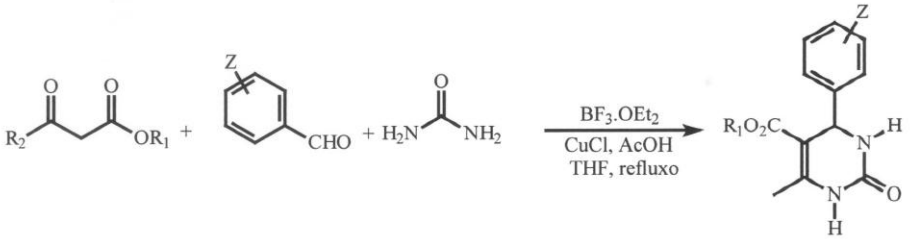
Uma variação da reação acima descrita[12], envolve a preparação prévia de α-tosil tiouréias substituídas e uréias e, em seguida pela reação com o enolato de potássio de compostos 1,3-dicarbonílicos, seguida por acidificação (TsOH) e refluxo da mistura reacional. Os tempos de reação são curtos e os rendimentos são bons (esquema 2.12).

Esquema 2.12



Sidler e Hu[13] desenvolveram uma metodologia mais sofisticada para a síntese de diidropirimidin-2(1H)-onas, envolvendo o uso de solvente (THF) e catalisadores , $BF_3.OEt_2$, CuCl e HOAc, para que a reação tenha bom desempenho. Na ausência dos catalisadores a reação ocorre somente com rendimentos moderados. O tempo médio das reações é de 18 horas (esquema 2.13).

Esquema 2.13



Uso de Irradiação de Microondas na Síntese de 4-Aril- 3,4-Diidropirimidin-2-(1H)-onas

Nos últimos anos houve um crescente interesse no uso do aquecimento por irradiação de microondas em síntese orgânica[14]. O uso dessas condições de reação, não convencional, revela várias características como: um curto tempo de reação em comparação com o aquecimento convencional, fácil work-up e redução na degradação térmica.

Uma explicação para o fato das reações serem mais rápidas com irradiação de microondas é simplesmente porque a radiação leva a um aumento da temperatura da reação.

Outros trabalhos já publicados mostram que as reações ocorrem muito mais rapidamente quando feitas em tubos selados no microondas do que as reações feitas pelas técnicas convencionais[15-17]. Quando as reações são feitas em recipientes fechados, a elevação da temperatura associada a pressão contribuem para o aumento observado na velocidade da reação.

A ausência de solventes orgânicos durante as reações de síntese orgânica tem permitido implementar uma tecnologia limpa, eficiente e econômica: os trabalhos de extração tornam-se consideralvelmente simplificados, os custos reduzidos, quantidades maiores de reagentes podem ser usadas no mesmo equipamento, a reatividade e algumas vezes a seletividade são aumentadas. Além disso, muitas vezes o rendimento tem sido muito melhor e, reações que pelos métodos convencionais podem demorar horas ao até dias, consegue-se realizar em minutos utilizando irradiação de microondas.

Com o microondas nenhum calor é aplicado diretamente, as irradiações passam através do material fazendo com que suas moléculas ajam como pequenos magnetos que giram para se alinhar com o campo aplicado . Como este campo tem frequência alternada, as partículas oscilam em seus eixos criando uma fricção intermolecular, a qual se manisfesta sob a forma de calor. Este fenômeno é conhecido como polarização dielétrica.

Embora uma das principais vantagens desta técnica seja a não necessidade de solventes durante as reações, solventes tais como água, metanol, DMF, acetato de etila, acetona, clorofórmio, ácido acético e diclorometano podem ser empregados pois são aquecidos quando irradiados com microondas. Solventes como hexano, tolueno, dietil éter, tetracloreto de carbono, que não possuem momento de dipolo, não aquecem com esta irradiação, mas também podem ser empregados em misturas ativas/inativas ao microondas.

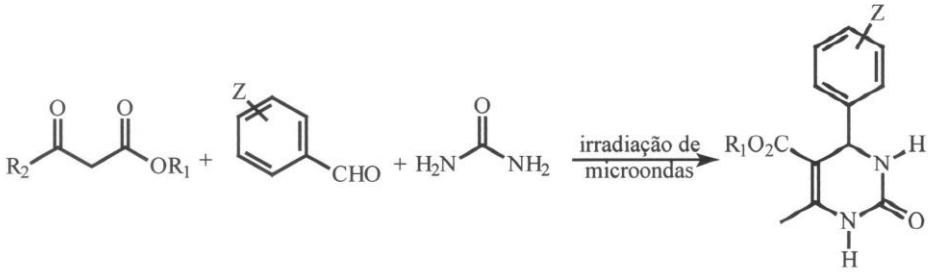
Em 1992, Alajarin[18] e col. descreveu a preparação de DHP empregando irradiação de microondas, utilizando um forno de microondas doméstico obtendo rendimentos similares ou melhores do que os métodos tradicionais para a síntese de Hantzsch e, fazendo a reação em um tempo muito menor.

Aproveitando-se dos benefícios que o emprego da irradiação de microondas oferece em síntese orgânica, como mencionado anteriormente, e em analogia ao trabalho desenvolvido por Alajarin[18], decidimos tentar as

sínteses das 4-aril-3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas empregando a técnica mencionada.

As 4-aril-3,4-diidropirimidin-2(1H)-onas foram preparadas simplesmente colocando-se os três reagentes, uréia, acetoacetato de metila e um aldeído aromático substituído em uma ampôla de vidro. A ampôla foi lacrada colocada no centro da cavidade do fôrno e irradiada pelo tempo indicado na tabela. O passo seguinte após o material reacional resfriar, foi sua recristalização com um solvente apropriado (esquema 2.14).

Esquema 2.14

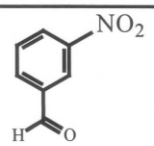
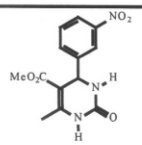
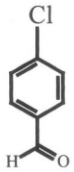
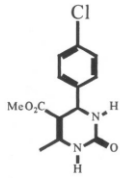
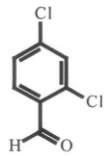
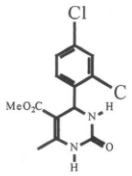
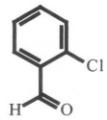
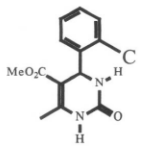
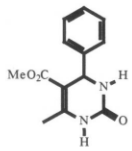
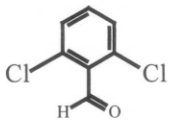
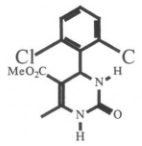
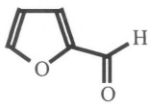
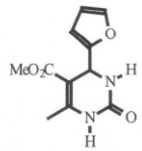


Embora os rendimentos sejam moderados (30-68% - ver tabela 2.6), a ausência de solvente, ou a não necessidade de catalisadores, ao contrário dos métodos descritos anteriormente, o reduzido tempo de reação (1-6 minutos) e a facilidade do work-up, tornam o método extremamente interessante, do ponto de vista sintético.

Os rendimentos moderados talvez possam ser explicados pelo fato de não termos o controle rigoroso da temperatura e pressão durante processo reacional porque o forno de microondas utilizado é doméstico.

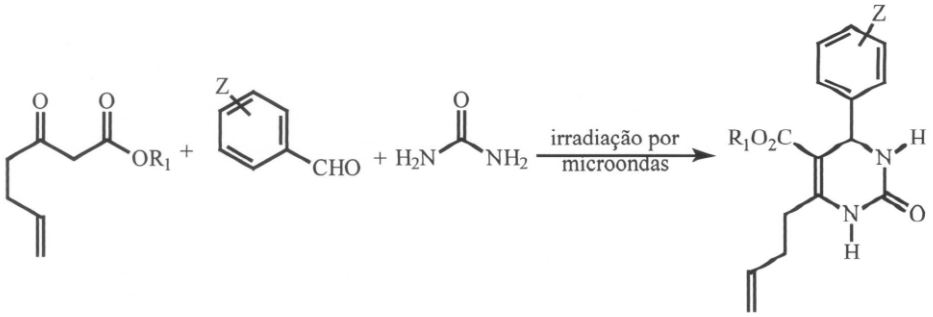
Os microondas para uso em laboratório permitem o controle exato da pressão e temperatura, além de serem monofocais, o que evita a dispersão pela cavidade do forno das microondas.

Tabela 2.6 - Diidropirimidinas preparadas empregando irradiação de microondas

Aldeído	Produto	Rendimento (%)	Tempo de Irradiação (min)
		66	1.0
		68	2.6
		48	1.0
		66	0.7
		30	1.0
		51	1.3
		40	5.7

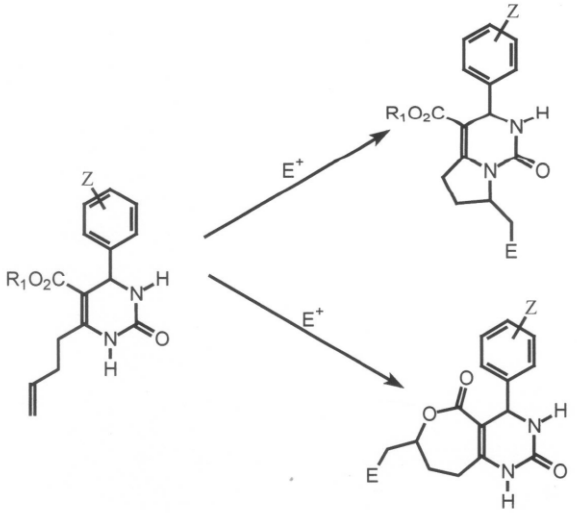
Dando continuidade a metodologia acima comentada, estamos preparando compostos estruturalmente mais complexos (1 exemplo, esquema 2.15), empregando 4-alil-acetoacetato (preparado pela alquilação em γ de acetoacetato de metila).

Esquema 2.15



Na sequência as DHPMs preparadas serão submetidas a uma reação de ciclização, empregando-se eletrófilos de selênio (E = C_6H_5SeBr) ou telúrio (E = $CH_3OC_6H_4TeCl_3$), e esperamos obter um dos dois ou os dois produtos indicados no esquema 2.16 abaixo.

Esquema 2.16



Análise por Difração de Raios-X

Obtivemos cristais dos compostos 3-nitro substituído e 4-cloro substituído e, com esses dois compostos foi feita análise por difração de raios-X.

Na molécula I (figura 2.5) o anel pirimidínico está na forma de barco levemente distorcido, enquanto que nas moléculas IIa e IIb (figuras 2.6 e 2.7 respectivamente) os anéis estão em uma conformação barco altamente distorcida.

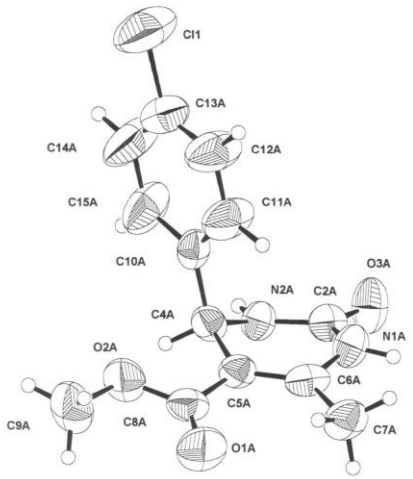


Figura - 2.5

No cristal analisado, 4-cloro substituído, constatou-se a presença de duas moléculas independentes na unidade assimétrica que são chamadas (IIa) e (IIb). Nessas moléculas a rotação da porção éster é diferente como pode ser visto pelo ângulo de torsão C6-C5-C8-O1 de -10,4(6) e 13.7(6) para (IIa) e (IIb) respectivamente.

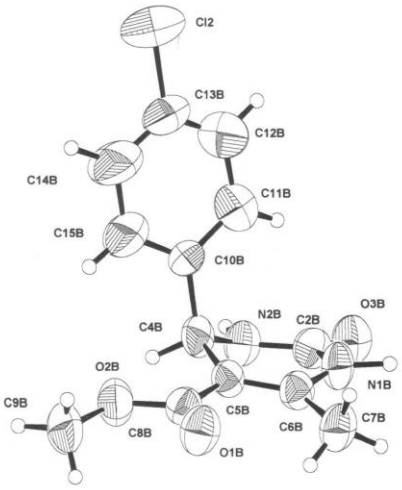


Figura - 2.6

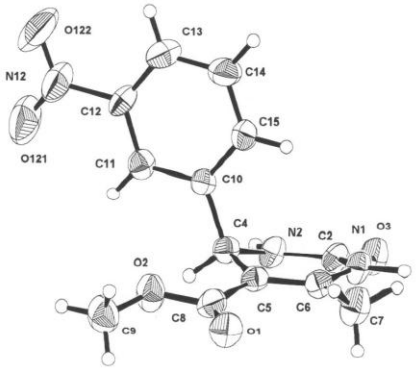


Figura - 2.7

Como pode ser visto pelas figuras, nas três moléculas o grupo 4-aril está em uma posição axial em relação ao anel pirimidínico, fazendo com que os ângulos diedros com o melhor plano através do anel pirimidínico sejam de 89.3(1), 84.0(3) e 79.6(3) para (I), (IIa) e (IIb) respectivamente.

Além do mais, como foi postulado que a direção do grupo 4-aril com relação ao receptor serve como um parâmetro molecular para determinar a afinidade pelos canais de cálcio e, como pode ser visto nas figuras, essas moléculas apresentam uma conformação pseudo-axial do grupo fenil de onde se espera que apresentem atividade antagonista de cálcio.

Parte Experimental

Procedimento Geral: Um aldeído aromático substituído (5 mmol), acetoacetato de metila (0.58g, 5 mmol) e uréia (0.67g, 7.5 mmol) foram colocados em uma ampola de vidro (5mL) e em seguida selada. A ampola foi colocada no centro da cavidade do forno de microondas e irradiada pelo tempo indicado na tabela.

Após a irradiação a mistura foi deixada esfriar a temperatura ambiente e o sólido formado foi recristalizado de acetona, formando os cristais das 4-aril-3,4-diidropirimidi-2(1H)-onas.

Referências

1-*Adv. Drug Res.* **1987**, *16*, 309.

2- Bossert, F.; Meyer, H.; Wehinger, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 762.

3- Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *1*, 360.

4-Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C.; Corrie, J. E. T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806.

5-Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937.

6-Cho, H.; Ueda, M.; Shima, K.; Mizuno, A.; Hayashimatsu, M.; Ohnaka, Y.; Takeuchi, Y.; Hamaguchi, M.; Aisaka, K.; Hidaka, T.; Kawai, M.; Takeda, M.; Ishihara, T.; Funahashi, K.; Satoh, F.; Morita, M.; Noguchi, T *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 2399.

7-a)*Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1587. (b) Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1559.

8-Rovnyak, G. C.; Kimball, S. D.; Beyer, B.; Cucinotta, G.; DiMarco, J.D.; Gougoutas, J.; Hedberg, A.; Malley, M.; McCarthy, J. P.; Zhang, R.; Moreland, S. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 119.

9-(a)O'Reilly, B. C.; Atwal, K. S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1185. (b)Atwal, K. S.; O'Reilly, B. C.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189. (c)Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898.

10-Shutalev, A. D.; Kuksa, V. A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1995**, *31*, 86.

11-Shutalev, A. D.; Kuksa, V. *Khim. Geterotsicl. Soedin.* **1997**, 105.

12-Shutalev, A. D.; Kishko, E. A.; Sivova, N. V.; Kuznetsov, A. Y. *Molecules* **1998**, *3*, 100.

13- Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U-H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454-3457.

14- Wilkinson, K. J *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1.

15- Geyde, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge; L; Rouseli, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.

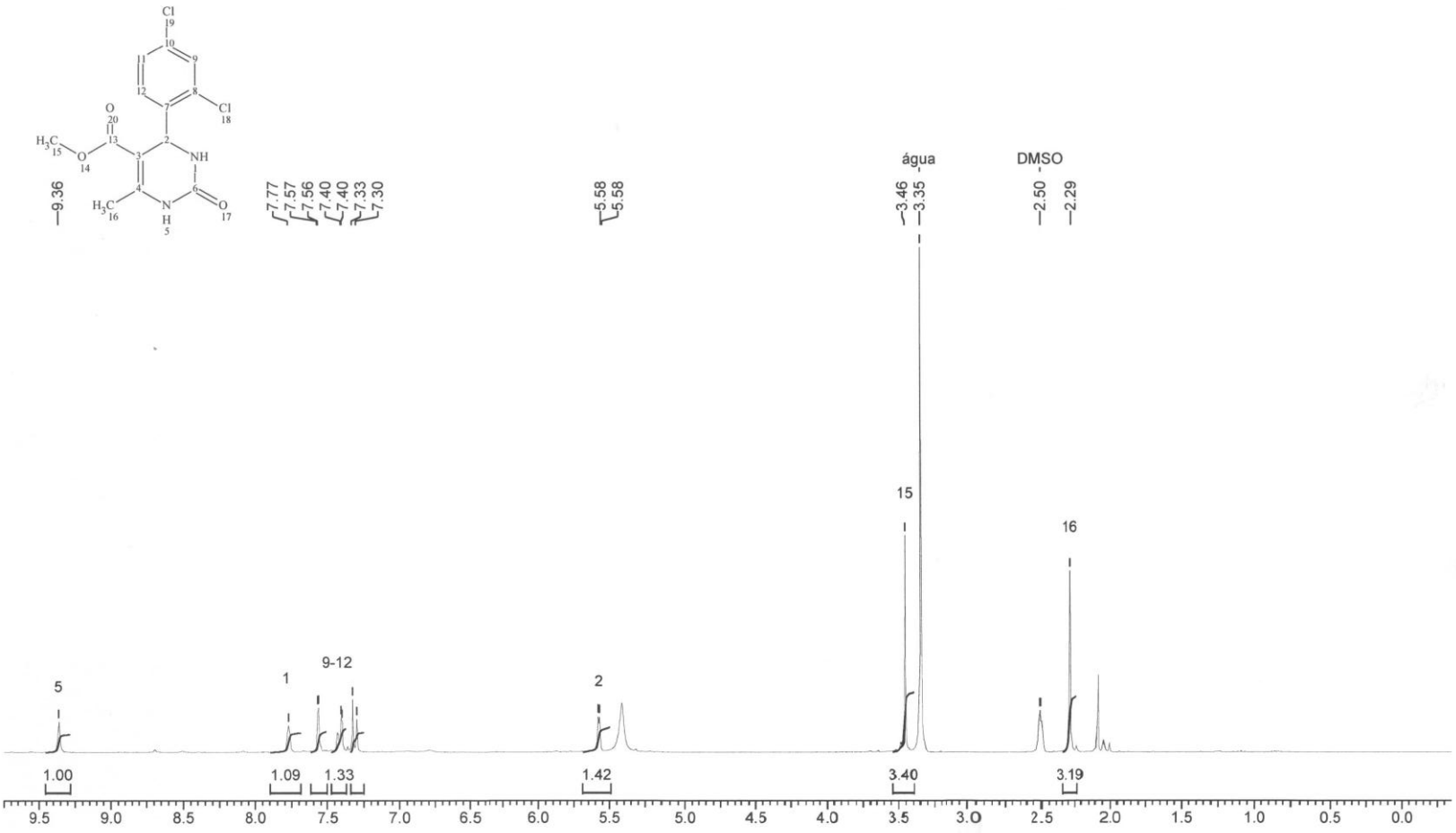
16- Geyde, R. N.; Smith, F. E.; Westaway, K. C. *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 17.

17- Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.

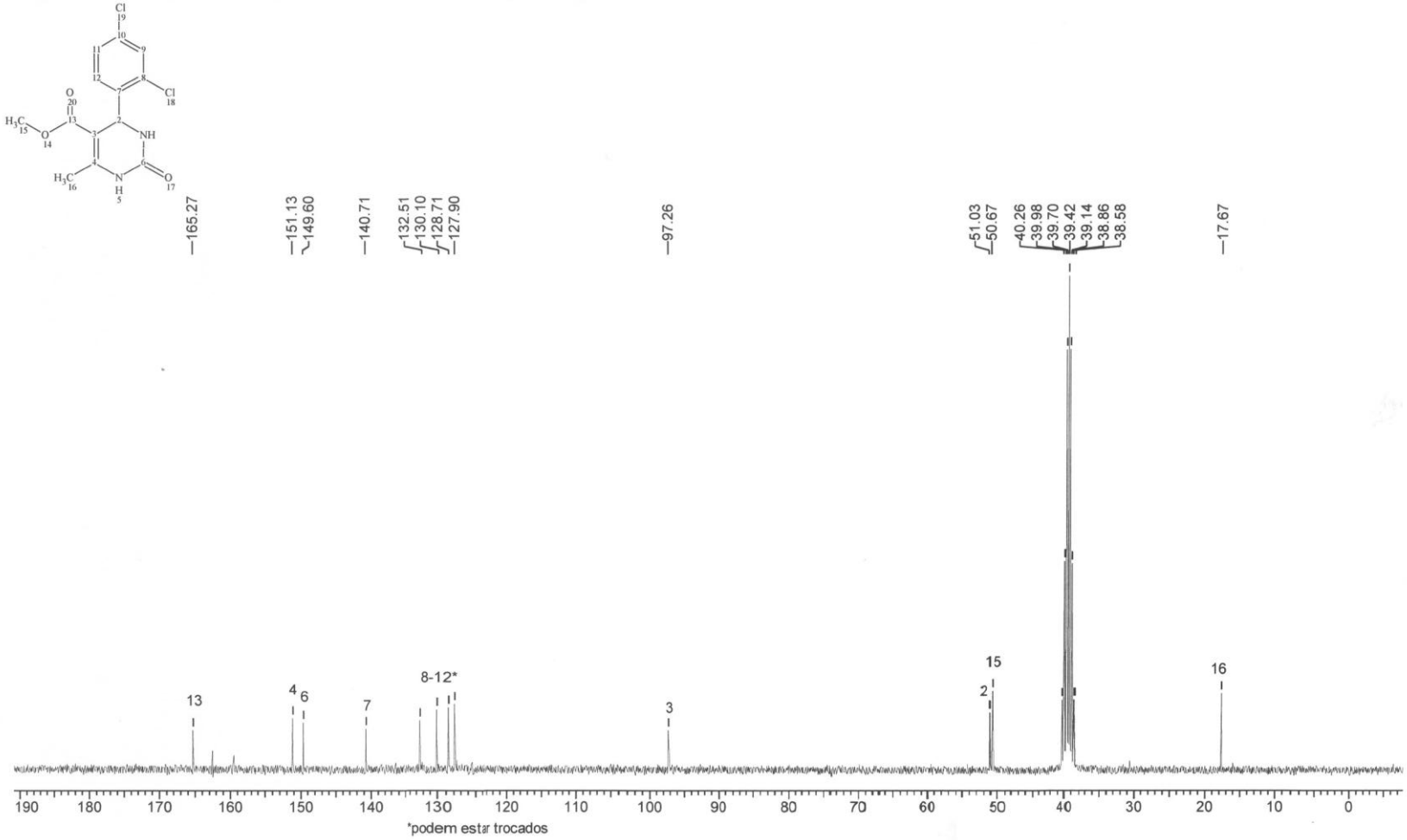
18- Alajarín, R.; Vaquero, J. J.; Navío, J. L. G.; Alvarez-Builla, J. *Synlet* **1992**, 297.

19-Os dados de difração de raios-x foram fornecidos pelo Prof. Júlio Zukerman-Schpector do Instituto de Química - USP.

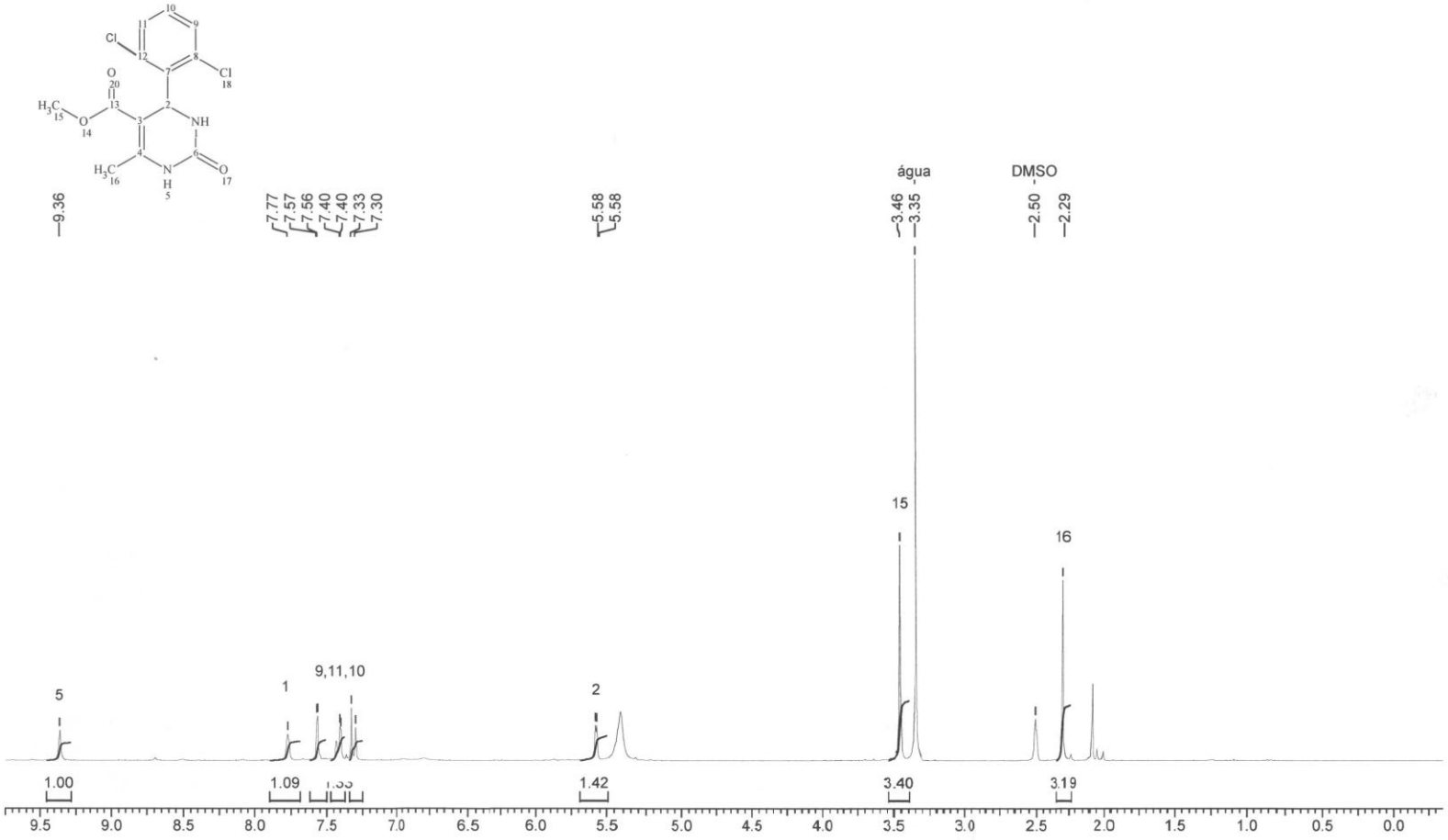
Acquisition Time (sec) 2.6542		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	08/03/1999 14:47:50	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 16	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	6172.84	***Temperature (grad C)*** 27.000			



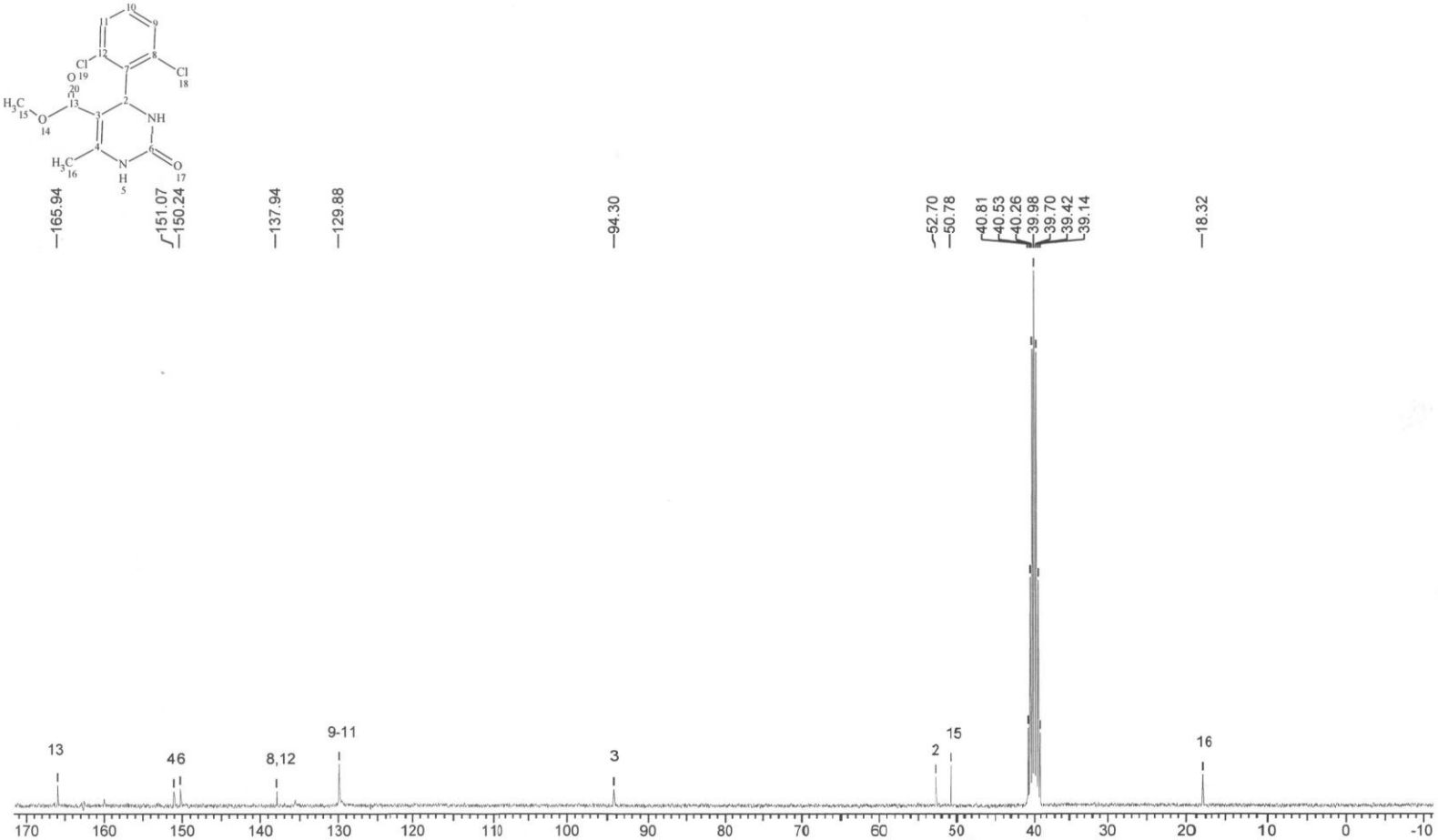
Acquisition Time (sec) 1.3763		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	22/03/1999 09:13:18	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 855	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			



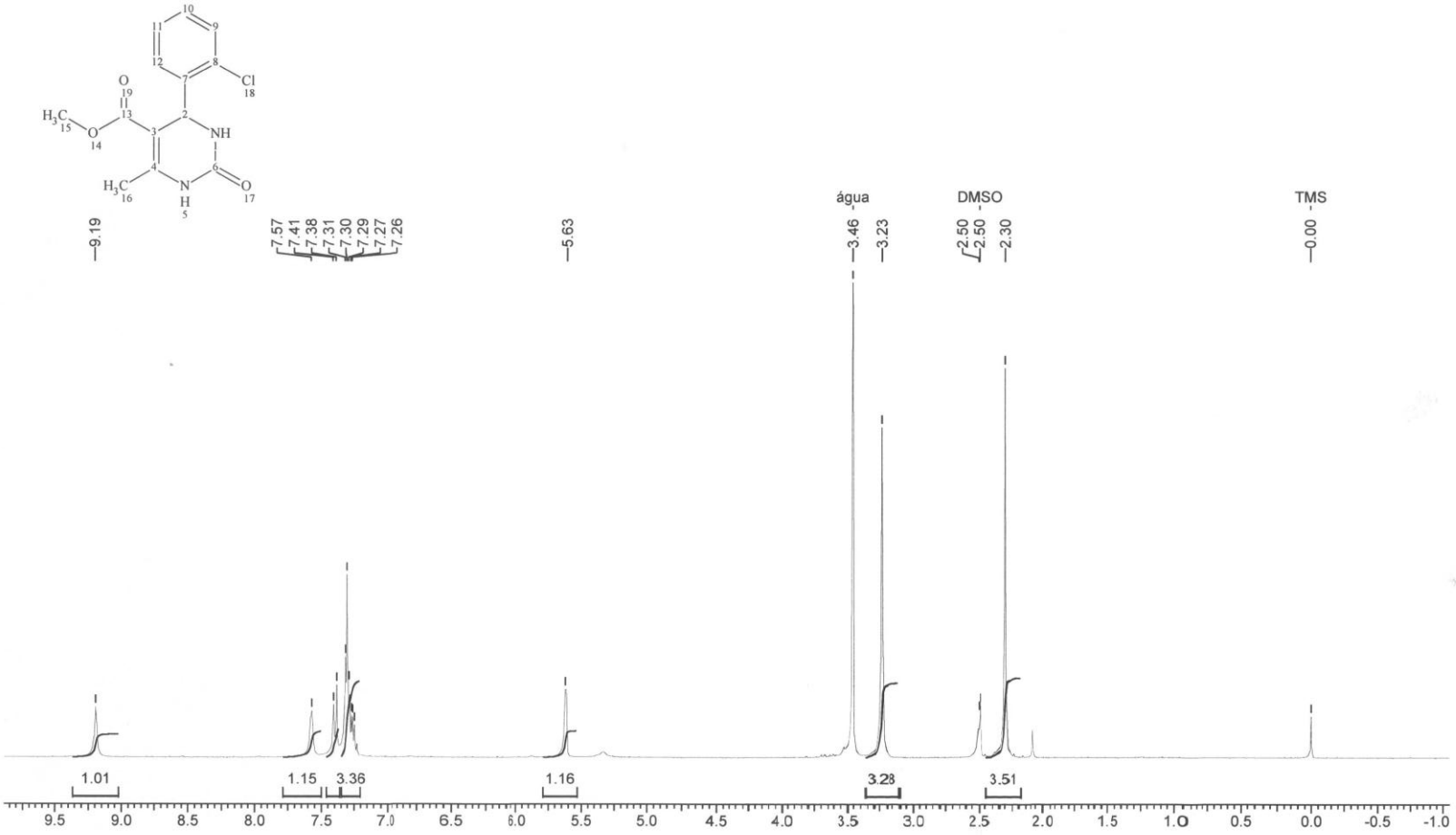
Acquisition Time (sec) 2.6542		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	08/03/1999 14:47:50	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 16	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	6172.84	***Temperature (grad C)*** 27.000			



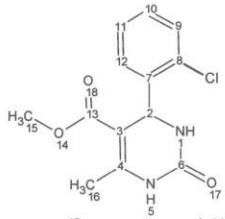
Acquisition Time (sec)	1.3763	***Comment***	Imported from WinNmr			***Date***	30/08/1999	10:39:48	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	16349	***Original Points Count***	32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)***	27.000				

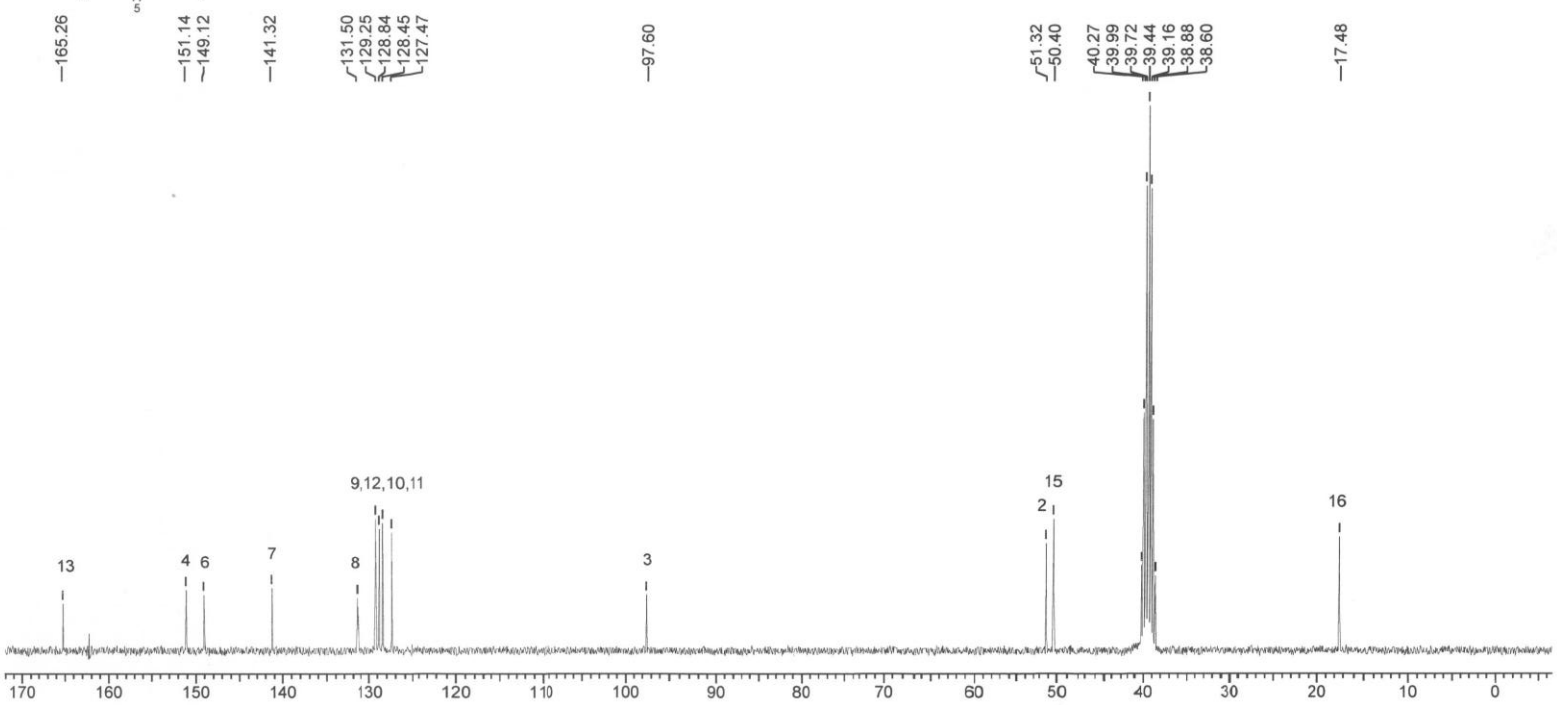


Acquisition Time (sec) 2.6542		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	01/12/1998 16:36:42	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 16	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	6172.84	***Temperature (grad C)*** 27.000			

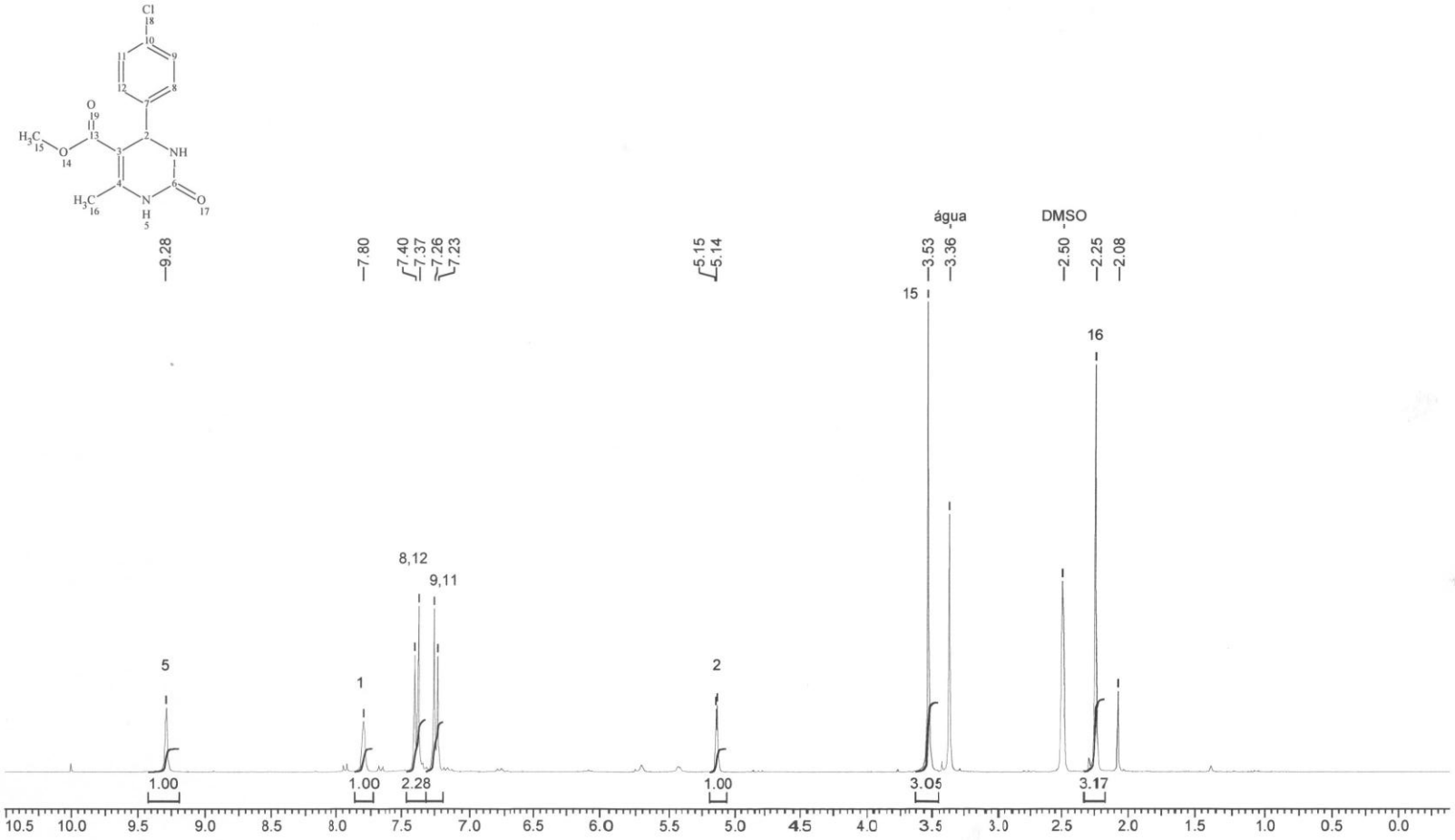


Acquisition Time (sec) 1.3763		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	01/12/1998 16:36:42	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 1534	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			

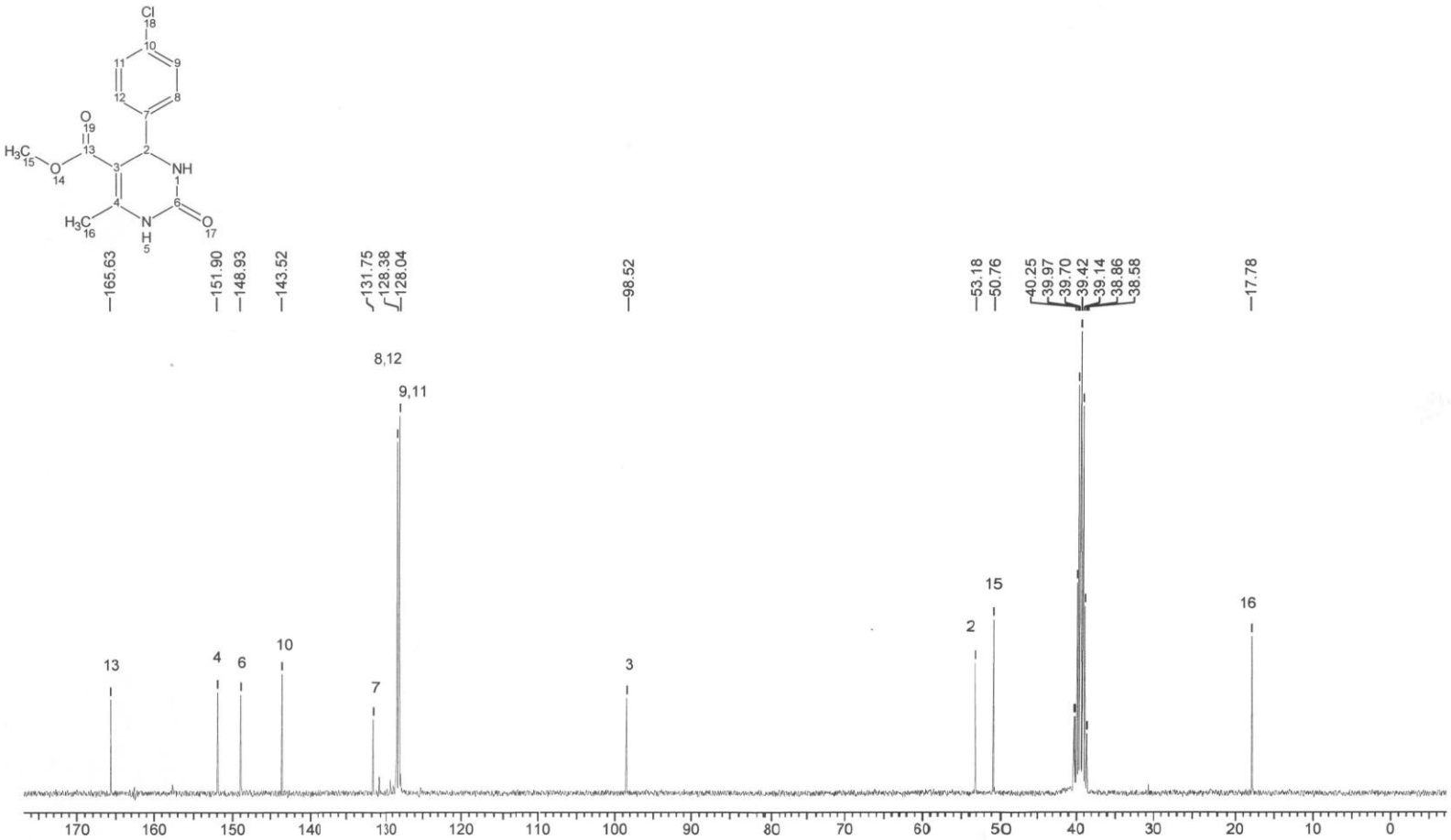




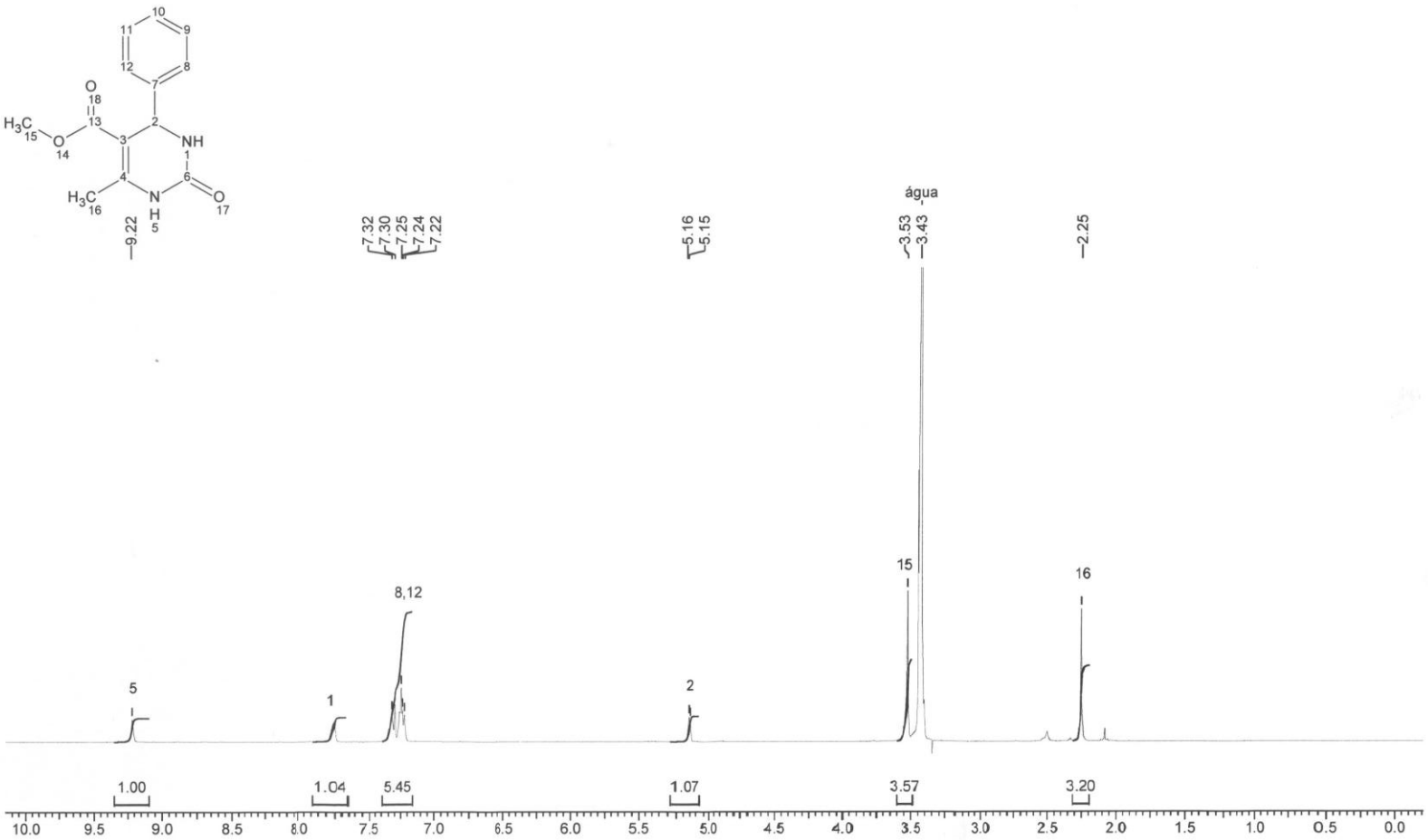
Acquisition Time (sec) 1.7564		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	24/11/1998 15:13:20	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 15	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	9328.36	***Temperature (grad C)*** 27.000			



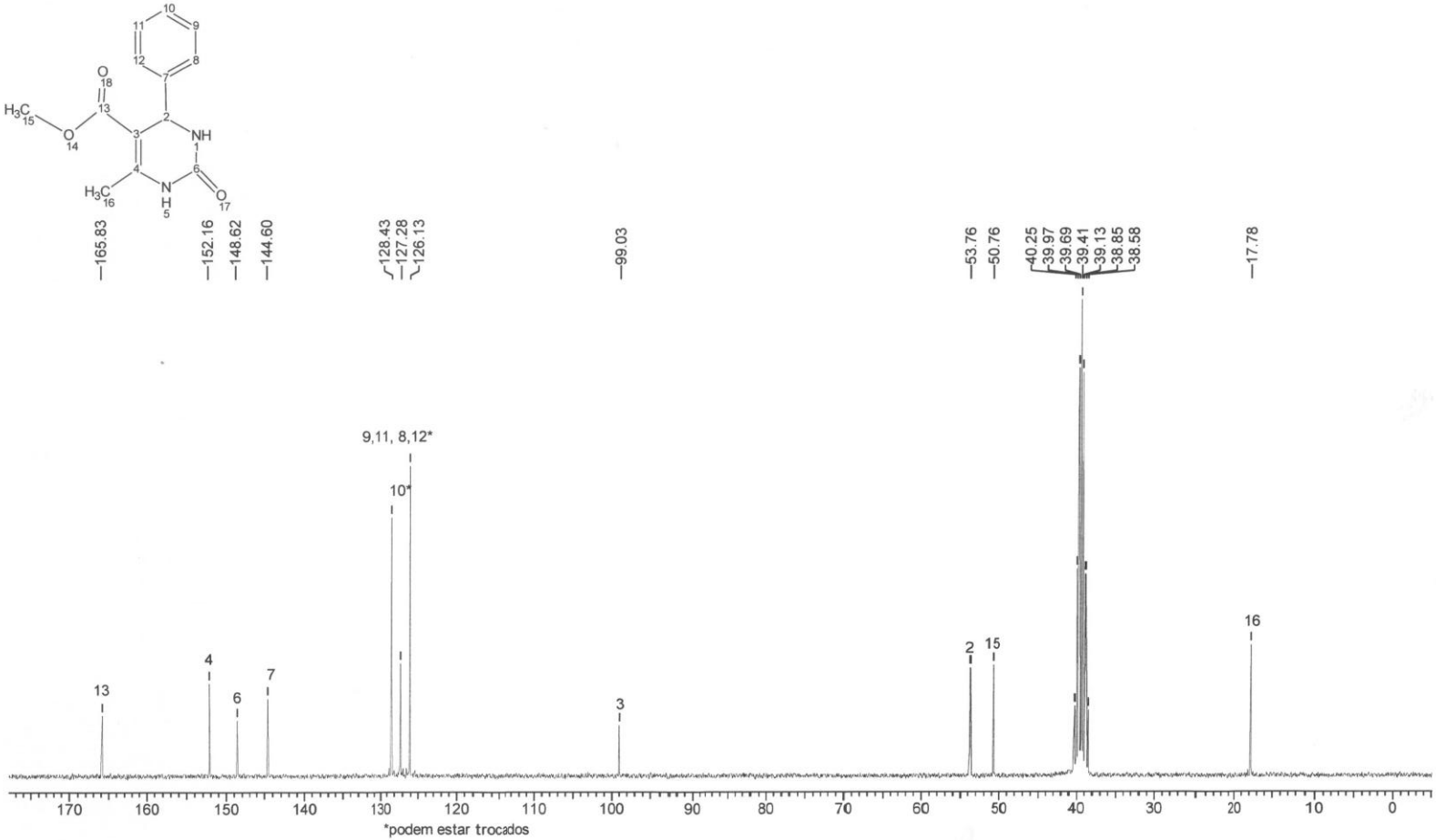
Acquisition Time (sec)	1.3763	***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	30/11/1998	17:16:06	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 1024	***Original Points Count***	32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000				



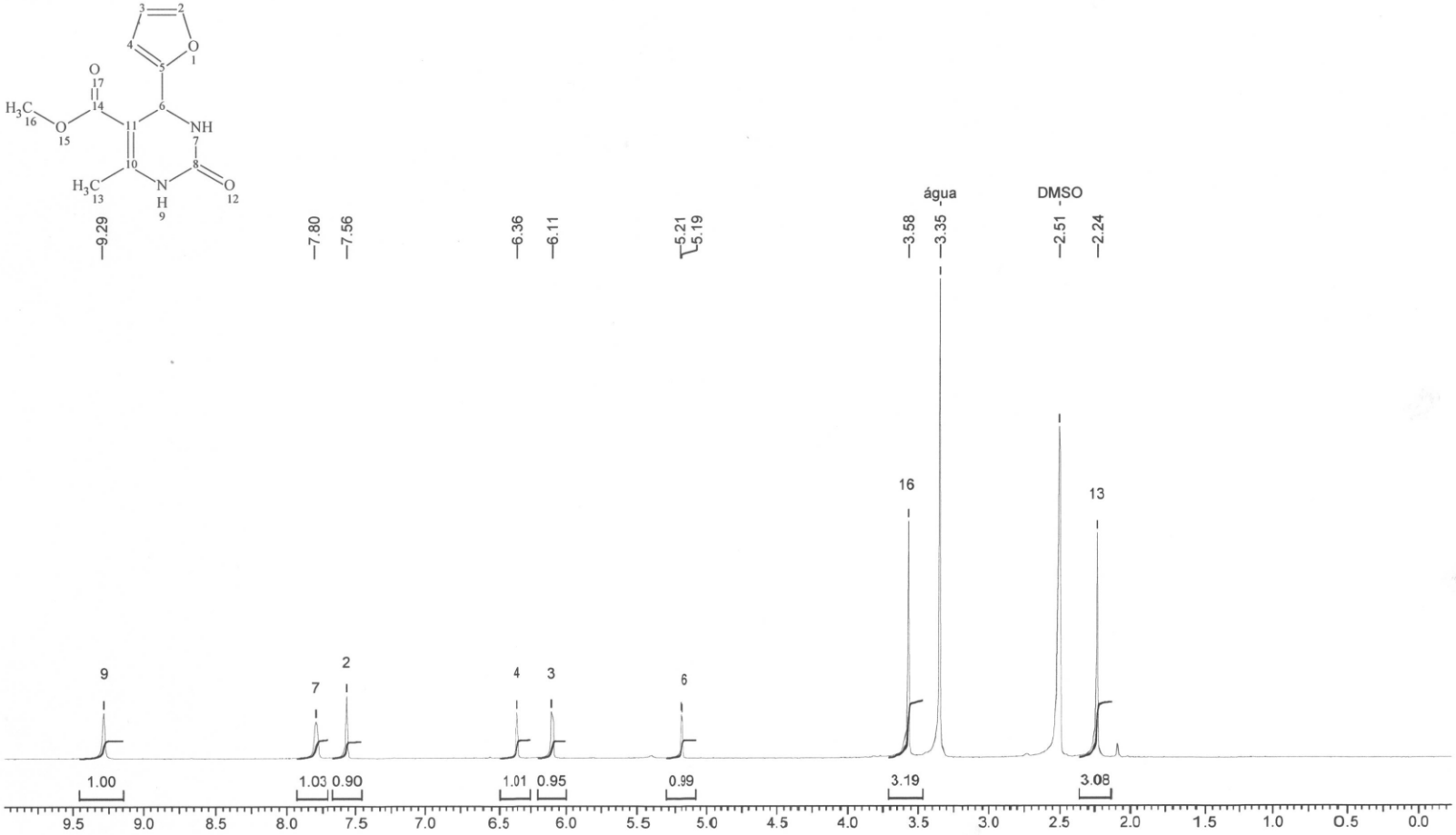
Acquisition Time (sec) 2.6542		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	18/03/1999 12:36:54	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 16	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	6172.84	***Temperature (grad C)*** 27.000			



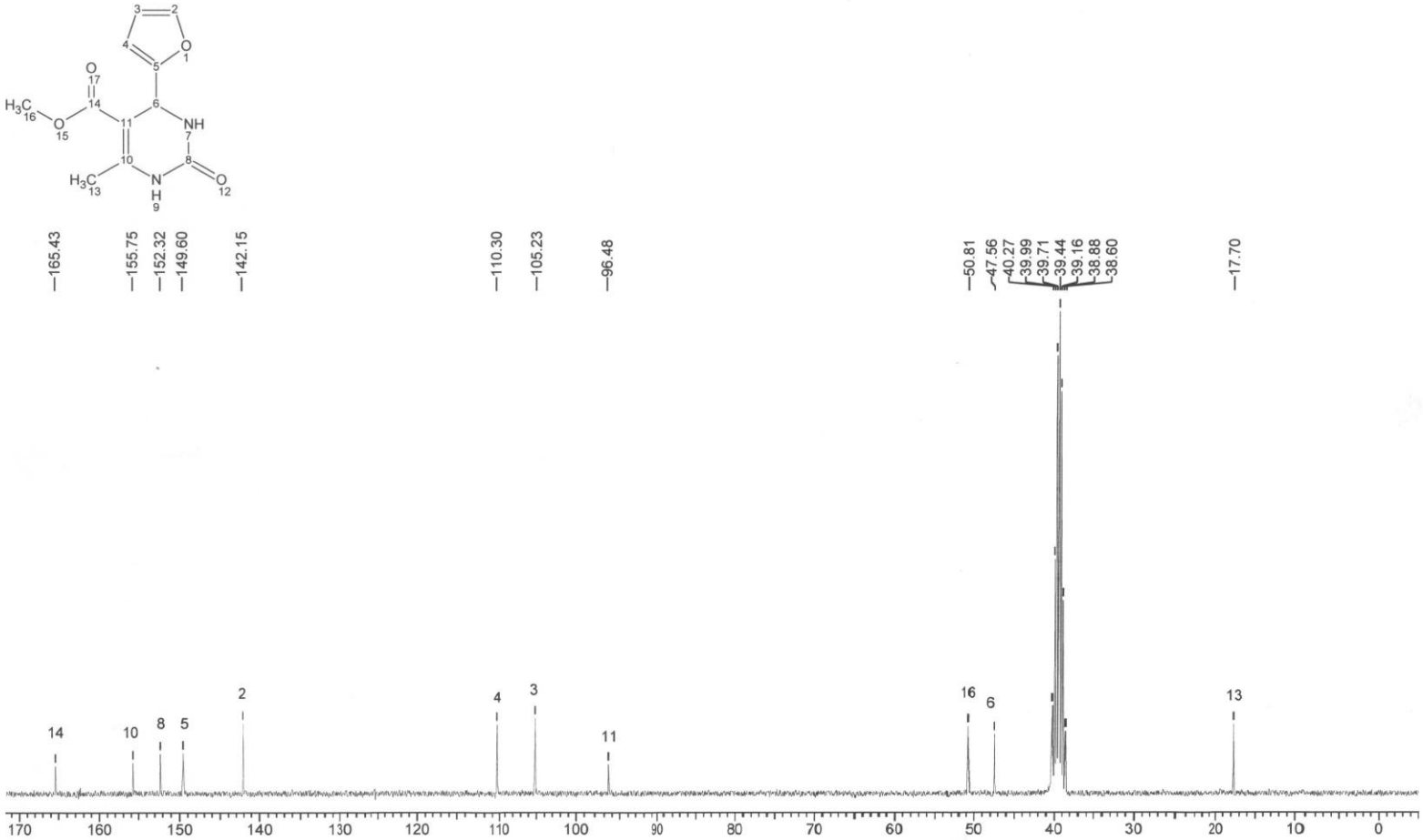
Acquisition Time (sec) 1.3763		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	18/03/1999 16:47:26	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 2233	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			



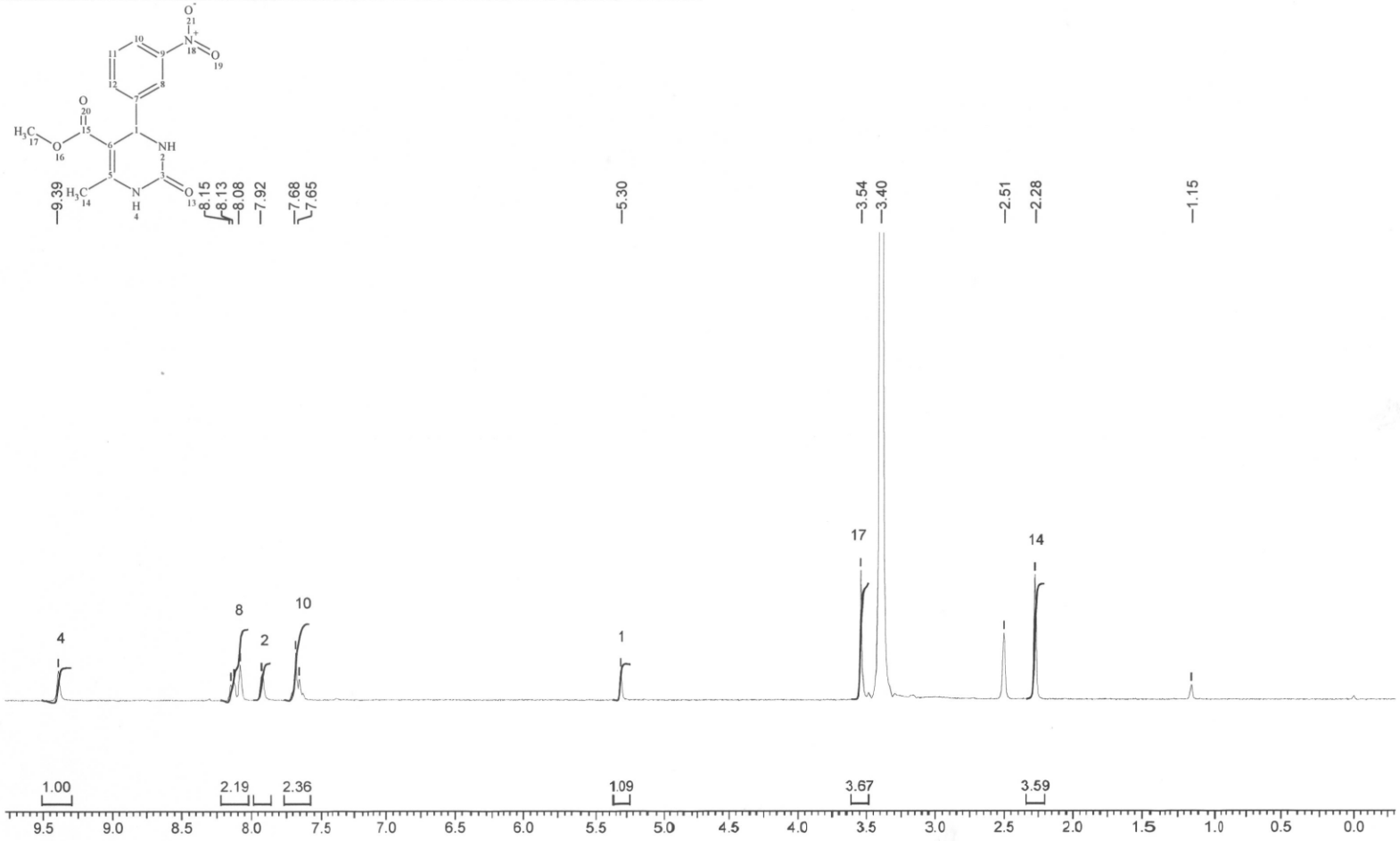
Acquisition Time (sec) 1.7564		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	24/11/1998 15:11:58	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 15	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	9328.36	***Temperature (grad C)*** 27.000			



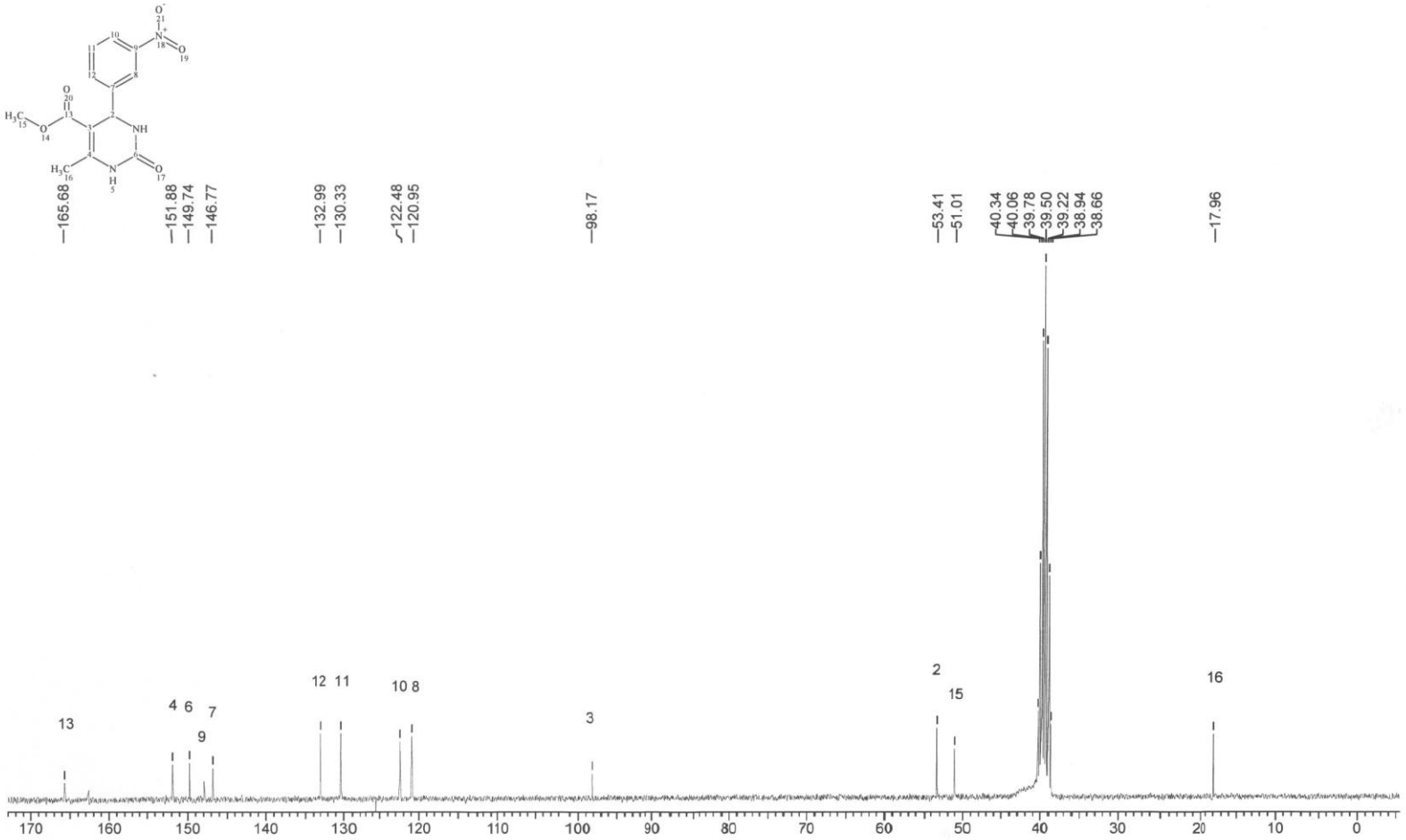
Acquisition Time (sec) 1.3763		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	30/11/1998 17:01:58	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 2048	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			



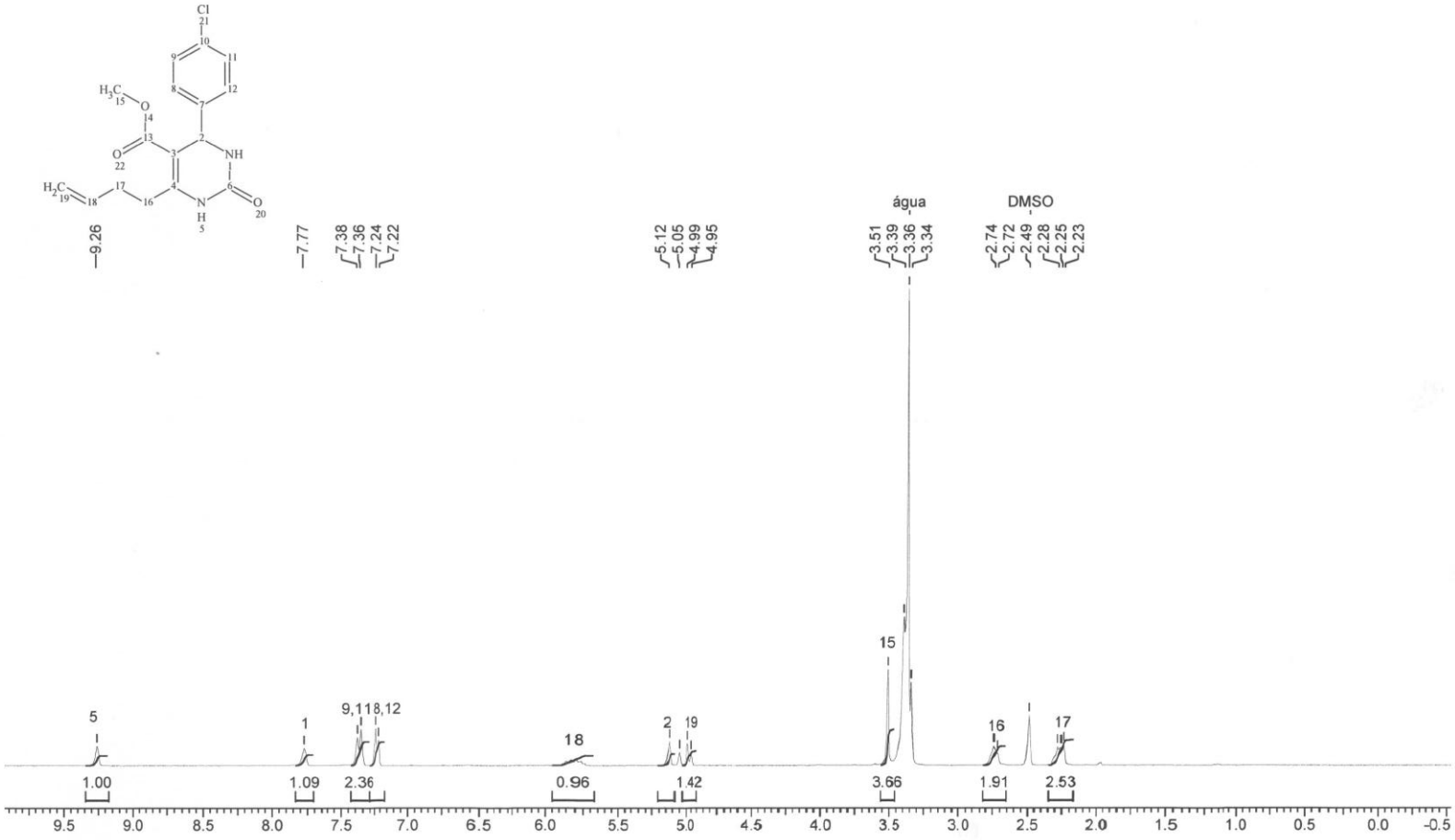
Acquisition Time (sec) 2.1889		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	26/09/1998 12:54:06	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 10	***Original Points Count*** 16384	***Points Count***	16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	7485.03	***Temperature (grad C)*** 27.000			



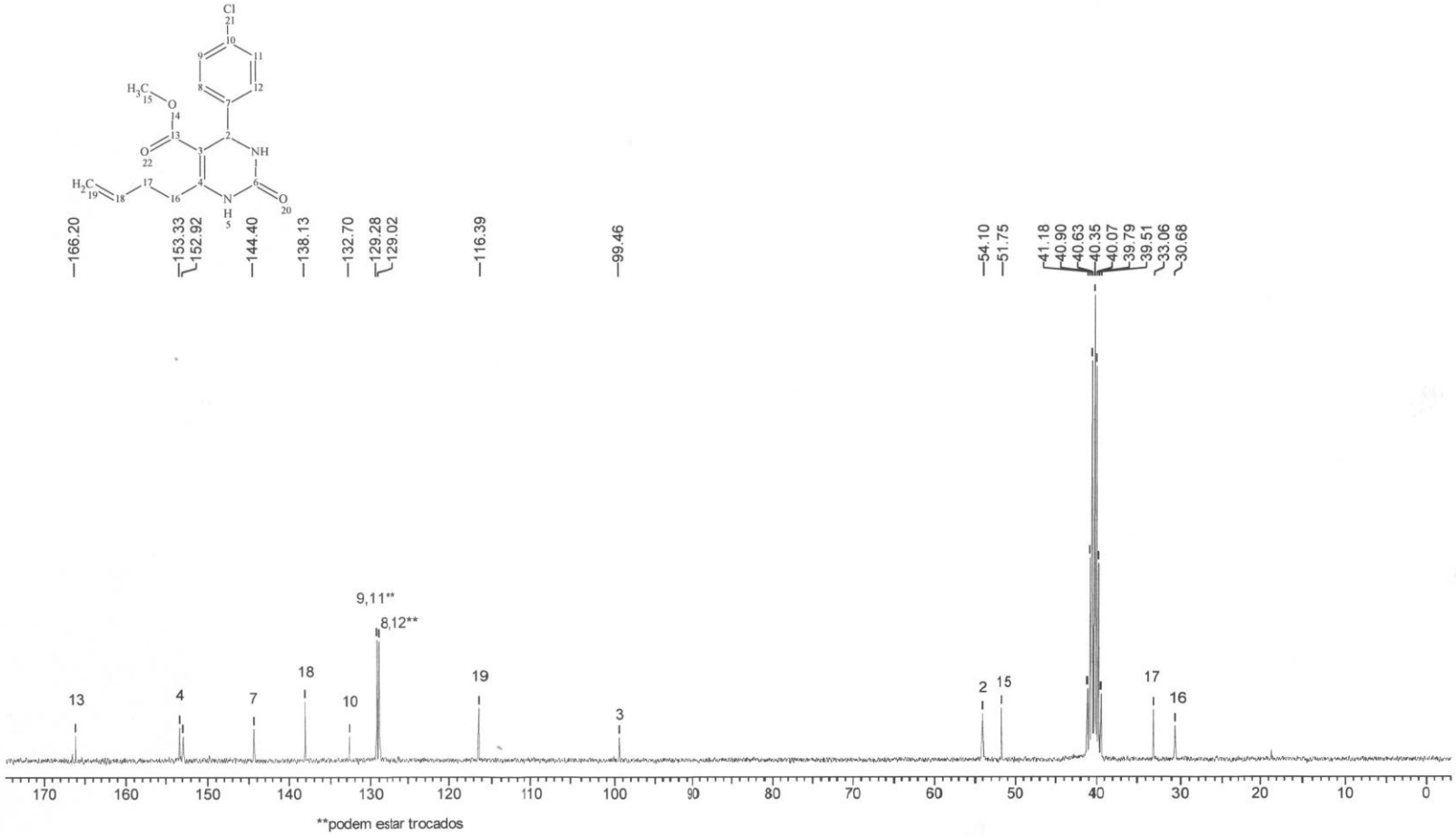
Acquisition Time (sec) 1.3763		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	26/09/1998 12:54:06	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 14336	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			



Acquisition Time (sec)	2.6542	***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	25/08/1999 13:06:46	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 16	***Original Points Count***	16384	***Points Count*** 16384
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	6172.84	***Temperature (grad C)*** 27.000			



Acquisition Time (sec) 1.3763		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	25/08/1999 13:06:44	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 2048	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	32768
Solvent	DMSO	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			



**podem estar trocados

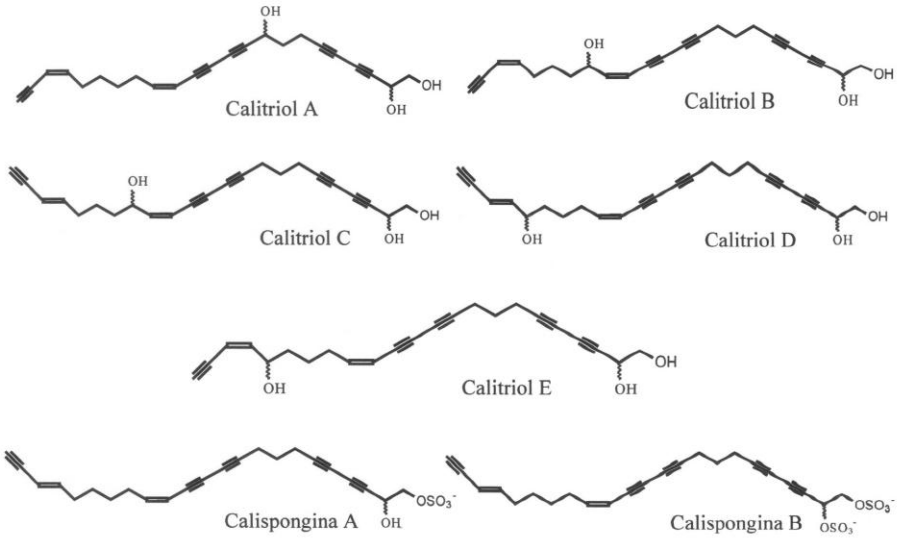
Capítulo 3

Síntese dos Ácidos Montipórico A e B

E

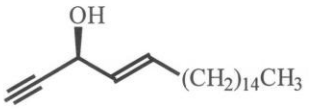
Síntese da Muricadienina

Esquema 3.2

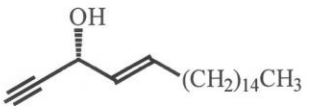


Recentemente foi publicada uma síntese envolvendo a preparação de compostos poliacetilênicos de origem marinha e que apresentam atividade biológica. Nesse trabalho está descrita a síntese de dois enantiômeros, (R)eicos-(4E)-en-1-in-3-ol e (S)eicos-(4E)-en-1-in-3-ol[7] (esquema 3.3), isolados da esponja marinha *Cribrochalina vasculum*. Estes dois compostos mostraram atividade citotóxica em células de pele que apresentavam tumores cancerígenos e também em células cancerosas de ovário humano. Os estudos da correlação entre configuração absoluta e bioatividade mostraram que o enantiômero S apresentou maior eficácia no tratamento de células cancerosas e também era o constituinte majoritário do produto natural.

Esquema 3.3



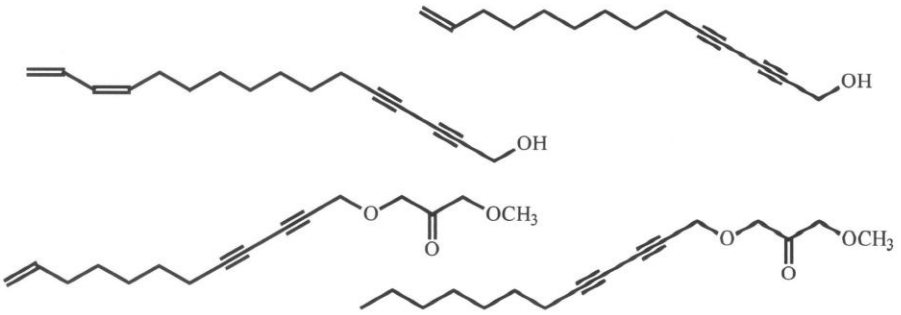
(R) eicos-(4E)-en-1-in-3-ol



(S) eicos-(4E)-en-1-in-3-

Em 1990 foram isolados de corais *Montipora mollis*[8], poliacetilenos funcionalizados com grupos ésteres e álcoois (esquema 3.4). Estes compostos apresentaram ação bactericida contra *Bacillus subtilis*, *Staphilococcus aureus*, *Aspergillus sp* e *Cladosporium sp*.

Esquema 3.4



Em contraste aos corais moles, os quais têm sido intensivamente estudados desde 1960, os corais duros raramente têm sido objeto de investigação por parte dos químicos. Isto é parcialmente devido a suposição de que corais duros dificilmente produziriam extratos orgânicos em função de serem formados de esqueletos calcários[8].

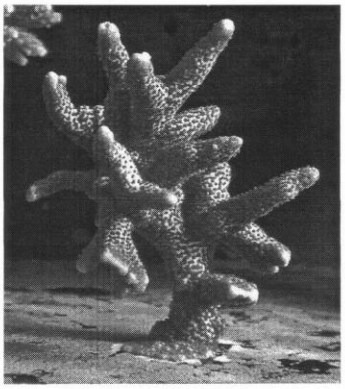


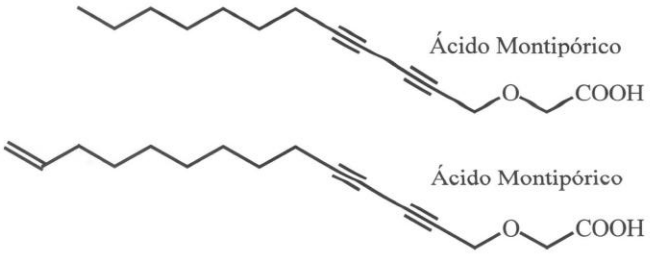
Figura 3.1: Coral *Montipora digitata*

Dois novos ácidos carboxílicos poliacetilênicos, os ácidos Montipóricos A e B foram isolados dos ovos do coral *Montipora digitata*[9] (figura 3.1), um coral hermafrodita. Suas colônias liberam aglomerados de ovos e esperma, os quais são desaglomerados antes da fertilização. Esses dois ácidos poliacetilênicos são liberados pelos ovos para atrair os espermas[10] e, têm como função proteger os ovos de predadores garantindo a reprodução.

Bioensaios dos ácidos Montipóricos A e B (esquema 3.5) mostraram que ambos os ácidos têm atividade bactericida contra *Escherichia coli* e ação citotóxica contra células leucêmicas de roedores P-388 [IC_{50} 5.0 μg/mL (A) e IC_{50} 12μg/mL (B) respectivamente].

Em função das atividades biológicas apresentadas por esses compostos, decidimos sintetizá-los, podendo assim serem disponibilizados para estudos posteriores.

Esquema 3.5



Para a sua síntese foi feito um estudo retrossintético, mostrando uma das possíveis rotas sintéticas a serem abordadas.

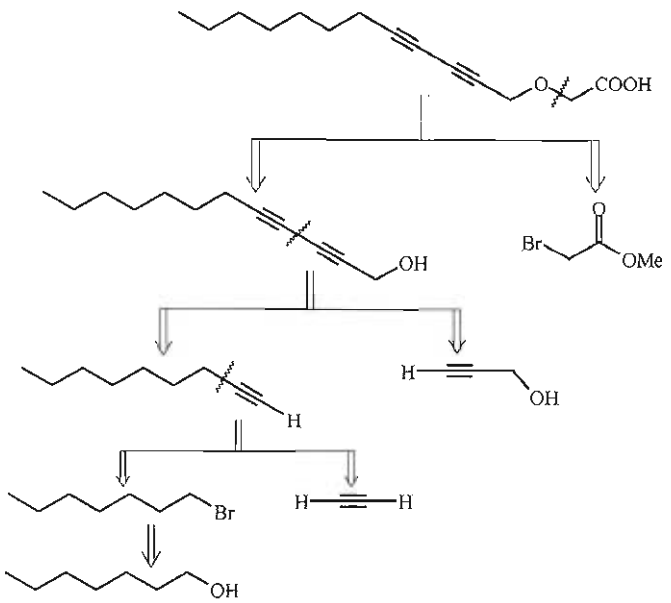
Retrossíntese dos Ácidos Montipórico A e B

A seguir mostramos as retrossínteses (esquema 3.5 e 3.7) análise das rotas sintéticas que foram efetivamente empregadas na síntese dos dois ácidos poliacetilênicos.

Cabe ressaltar que a análise retrossintética é uma técnica empregada para resolver o problema de transformar a estrutura de uma molécula alvo em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples ao longo de uma rota sintética de modo a obter materiais de partida comerciais ou fáceis de preparar, facilitando assim, a realização da síntese desejada.

Retrossíntese do Ácido Montipórico A

Esquema 3.5

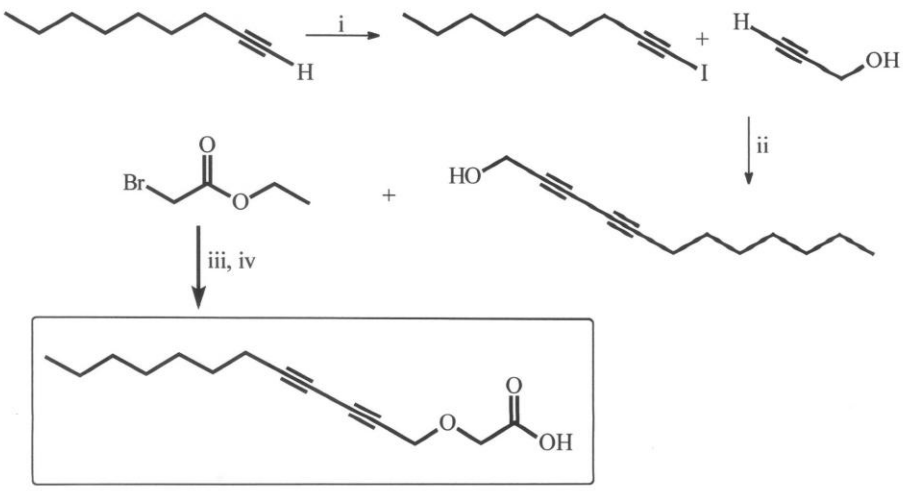


Rota Sintética

Iniciou-se a síntese a partir do nonino, o qual foi tratado com n-BuLi e em seguida com I_2, formando o iodeto acetilênico[11]. O idodeto acetilênico foi submetido a uma reação de acoplamento com o álcool propargílico, empregando-se iodeto de cobre e pírrolidina[12]. Na sequência, o derivado

propargílico diacetilênico foi tratado com brometo de acetilacetato via uma reação de transferência de fase empregando-se como catalisador $(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$[13], uma solução aquosa de hidróxido de potássio e em seguida uma solução aquosa ácida de HCl, obtendo-se como produto final o ácido Montipórico **A**, em 74 % de rendimento final (esquema 3.6).

Esquema 3.6

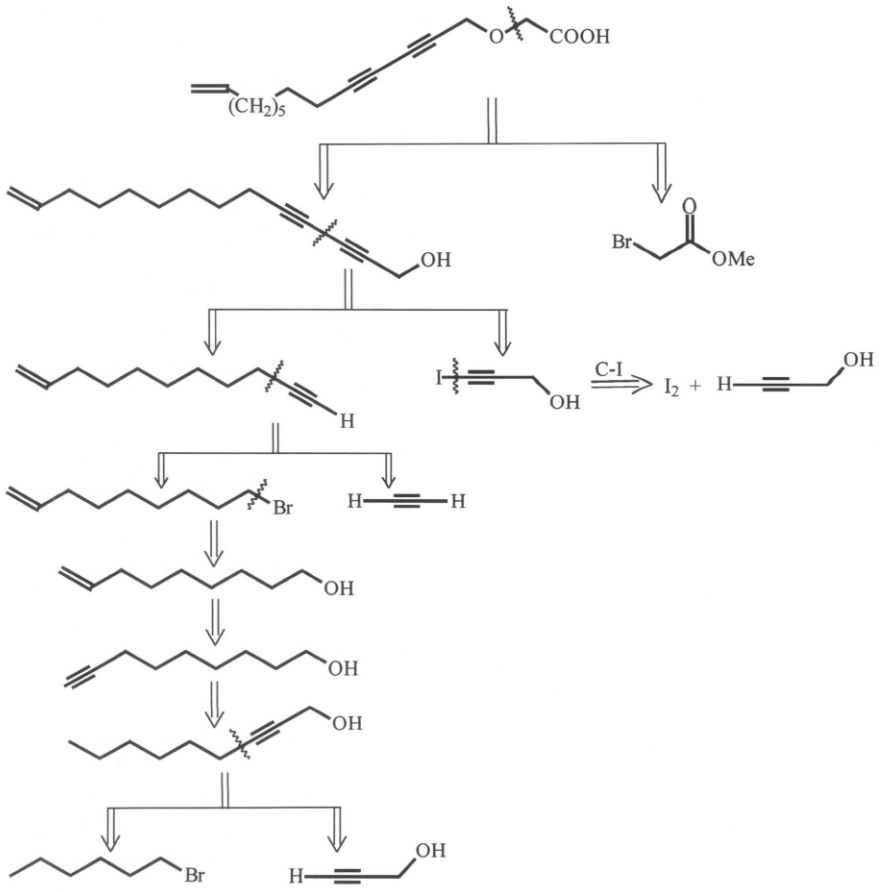


i) n-BuLi, I_2; ii) CuI, pirrolidina; iii) brometo de acetilacetato, $(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$, KOH iv) HCl

Retrossíntese do Ácido Montipórico B

A retrossíntese do ácido Montipórico B, embora semelhante a do ácido Montipórico A, mostrou-nos a necessidade de empregar uma reação que permitisse obter a dupla ligação terminal C-C a partir de uma tripla ligação C-C interna, via uma transposição prototrópica e sua redução, usando uma reação de hidroteluração, como alternativa a reação de semi-hidrogenação tradicional da tripla ligação C-C.

Esquema 3.7



Rota Sintética

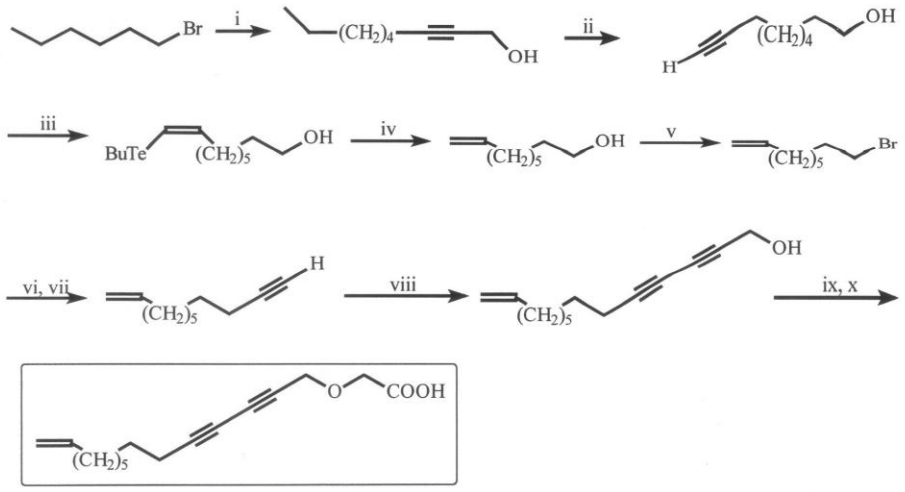
A reação entre o acetileto de lítio do álcool propargílico e o brometo de n-hexila[14], forma o derivado do álcool propargílico, o qual, foi em seguida submetido a uma reação de transposição prototrópica da tripla ligação, empregando-se 3-aminopropilamideto de potássio (KAPA)[15], permitindo a obtenção do álcool acetilênico com a tripla ligação terminal. Na sequência o produto foi submetido a uma reação de hidroteluração[16], via reação de n-butil telurolato de sódio (gerado pela reação entre n-butil ditelureto e boroidreto de

sódio em etanol)[17], para se gerar o telureto vínilico terminal (mistura de 8:1 de diasteroisômeros) e em seguida a uma reação de transmetalação com n-BuLi e posteriormente tratamento com uma solução aquosa de cloreto de amônio.

O álcool formado foi transformado no iodeto correspondente via reação de bromo/trifenilfosfina/imidazol[18]. Reagiu-se o bromo com o complexo acetileto de lítio.EDA, sendo em seguida o acetileno terminal formado tratado com n-BuLi necessário para a reação de alquilação[19-20]. Reação de acoplamento entre 3-iodo-2-propin-1-ol[11] e o acetileno, catalisada por CuI/ pirrolidina[12] formou o derivado propargílico diacetilênico.

Na sequência o derivado propargílico diacetilênico (como na reação anterior) foi tratado com brometo de acetilacetato via uma reação de transferência de fase empregando-se como catalisador um sal de transferência de fase $(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$[13], uma solução aquosa de hidróxido de potássio e em seguida uma solução ácida aquosa de HCl, obtendo-se como produto final o ácido montipórico **B**, com 38% de rendimento final (equema 3.8).

Esquema 3.8



i) n-BuLi/2-propin-1-ol; ii) $KNH(CH_2)_3NH_2$; iii) $(BuTe)_2/NaBH_4$; iv) n-BuLi, NH_4Cl; v) Br_2, $(C_6H_5)_3P$; vi) acetileto de lítio. EDA; vii) n-BuLi / I_2, THF; viii) CuI, 3-iodo-2-propin-1-ol, pirrolidina; ix) brometo de acetilacetato/$(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$, KOH. x) HCl.

Transposição Prototrópica

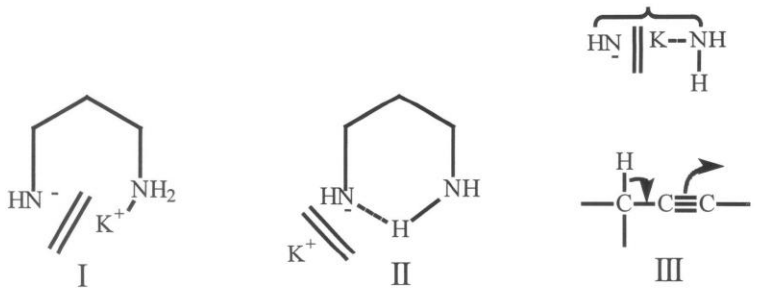
A transposição prototrópica (esquema 3.9), foi empregada para a obtenção do acetileno terminal, já que este reagente não é comercial, e em consequência a dupla ligação olefínica terminal existente no ácido Montipórico B. A reação é versátil pois permite que se induza a migração de uma tripla ligação em uma cadeia carbônica não ramificada em até 13 carbonos.

Esquema 3.9

KAPA - 3-Aminopropilamideto de Potássio

O mecanismo provável da transposição prototrópica é mostrado na sequência abaixo (esquema 3.10).

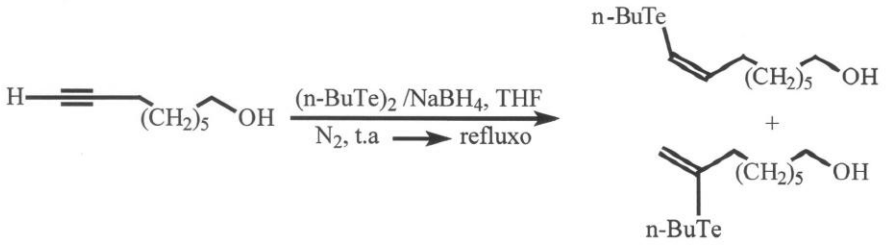
Esquema 3.10



Hidroteluração

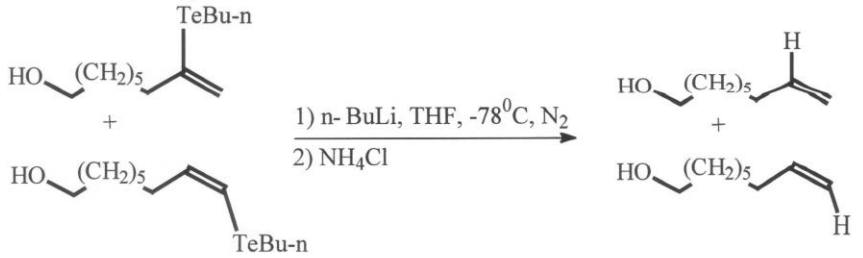
A reação de hidroteluração do acetileno terminal (esquema 3.11) foi empregada como uma reação alternativa a reação de semi-hidrogenação tradicional usando catalisador de paládio e hidrogênio.

Esquema 3.11



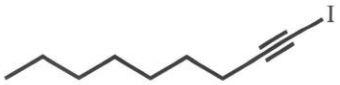
A transmetalação dos teluretos vinílcos (esquema 3.12) foi feita tratando-os primeiramente com n-BuLi e em seguida com uma solução saturada de cloreto de amônio. A mistura de regioisômeros em nada interferiu, devido ao fato da olefina ser terminal.

Esquema 3.12



Parte Experimental

Preparação do 1-iodo-1-nonino

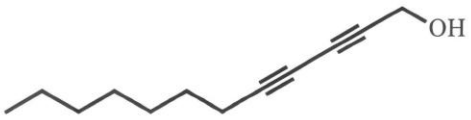


A uma solução de 1-nonino (1.25g; 5 mmoles) em THF (10mL) a -20°C, sob atmosfera de N_2, foi adicionado lentamente n-BuLi (2mL; 5 mmol de uma solução 2.5M, em hexano). Baixou-se a temperatura a -75°C e adicionou-se iodo (1.51g; 6 mmol). Mantendo-se esta temperatura por 30 minutos. Após esse tempo deixou-se a reação subir a temperatura ambiente pelo período de 1 hora.

Extraiu-se a reação com éter etílico (3x20mL); secou-se a fração orgânica com sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e o solvente foi evaporado. Purificou-se o produto por destilação à pressão reduzida e estocou-se sob refrigeração e proteção da luz.

Rendimento: 1.0g (80%).

Preparação de 2,4-dodecadiin-1-ol



A uma solução de iodo-1-nonino (0.25g, 1mmol) e 2-propin-1-ol (0.11g, 2 mmol) em piridina (5mL), adicionou-se a 0°C CuI (0.019g, 0.1 mmol). Manteve-se a reação por 1 hora a temperatura ambiente e após este tempo extraíu-se com acetato de etila (20mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaCl (2x10mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando-se como eluente hexano/acetato de etila 9:1.

Rendimento : 0.17g (95%).

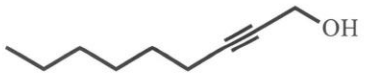
Preparação do ácido 2-O-(2,4-dodecadiinil)etanólico - Ácido Montipórico A

A uma solução de 2,4-dodecadiin-1-ol (0.18g, 1 mmol), benzeno (5mL), NaOH 50% (5mL) e $(n\text{-}Bu)_4NHSO_4$ (0.17g, 0.5 mmol), foi adicionado a 10°C, 2-bromoacetato de etila (0.5g, 3 mmol), gota a gota durante 30 minutos. Após o tempo indicado adicionou-se H_2O (5mL) e hexano (10mL), agitou-se por 20 minutos a temperatura ambiente e em seguida extraíu-se com acetato de etila (20mL) e lavou-se com solução saturada de NaCl (2x10mL). O óleo resultante foi tratado sem purificação com uma solução 1:1 de $EtOH/H_2O$ (10mL) e KOH (0.112g, 2 mmol). Agitou-se por 1 hora a temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de HCl 40% até pH neutro. Extraíu-se com acetato de etila (20mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaCl (2x10mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente hexano/acetato de etila 1:1.

Rendimento: 0.22g (95%).

Ácido Montipórico B

Preparação do 2-nonin-1-ol



A uma solução de 2-propin-1-ol (0.56, 10 mmol), THF (10mL) e HMPA (2.6mL), foi adicionado n-BuLi a -78°C (8mL, 20 mmol de uma solução 2.5M em hexano). A temperatura foi aumentada progressivamente até -30°C e mantida

por um período de 1 hora. Adicionou-se gota a gota 1-bromo hexano (1.98g, 12 mmol). Deixou-se a reação sob agitação a temperatura ambiente por 18 horas.

A solução foi neutralizada com HCl 3N (30mL) e extraída com acetato de etila (3x20mL). O produto foi purificado por coluna cromatográfica usando como eluente hexano/acetato de etila 9:1.

Rendimento: 1.2g (80%).

Preparação de 8-nonin-1-ol

Em um balão de duas bocas de 125mL, munido de condensador de refluxo, sob atmosfera de N_2, foi adicionado 1,3-diamino propano (10mL) e lítio metálico (0.14g, 20 mmol). A mistura foi aquecida por 2 horas a 70°C. Após o tempo indicado a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e adicionou-se *tert*-butóxido de potássio (1.3g, 12 mmol). Agitou-se por 30 minutos e adicionou-se o 2-nonin-1-ol (0.42g, 3 mmol). A reação foi agitada a temperatura ambiente por um tempo adicional de 2 horas. Em seguida adicionou-se H_2O (50mL) e extraíu-se com acetato de etila (3x20mL).

A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 3N, NaCl e H_2O consecutivamente. Foi seca com $MgSO_4$ e o solvente evaporado. O produto foi purificado por cromatografia de coluna, usando como eluente hexano/acetato de etila 9:1.

Rendimento: 0.36g (87%).

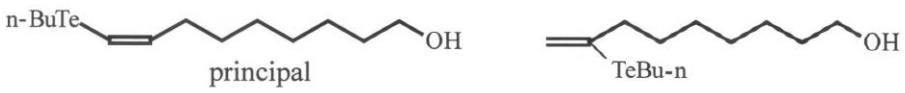
Preparação de ditelureto de di-n-butila

A um balão munido de agitação magnética e sob atmosfera de nitrogênio, foi adicionado telúrio elementar (3.83g, 30 mmol) e THF. A esta suspensão foi

adicionado n-BuLi (23.6mL, 33 mmol de uma solução 1.4M em hexano) gota a gota. Após 25 minutos todo o telúrio havia sido consumido. Adicionou-se então 15 mL de uma solução saturada de NH_4Cl e deixou-se a mistura reacional agitando em contato com o ar para que ocorresse a oxidação. O óleo vermelho obtido foi lavado com água e extraído com éter (150mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e evaporada. O óleo vermelho obtido foi destilado para a obtenção do ditelureto puro.

Rendimento: 4.7g (85%).

Preparação do (Z)-9-butiltelanil-8-nonen-1-ol



A uma solução de ditelureto de di-n-butila (0.37g, 1 mmol) e 8-nonin-1-ol (0.28, 2 mmol) em etanol (5mL) sob atmosfera de N_2, adicionou-se aos poucos $NaBH_4$ (0.076g, 2 mmol) a temperatura ambiente. A cor vermelha da mistura reacional desapareceu ao final da adição.

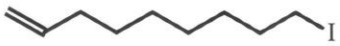
A mistura resultante foi agitada sob refluxo por 3 horas. Após este tempo resfriou-se à temperatura ambiente e adicionou-se H_2O (2.5mL) e solução de NaOH a 10% (2.5mL). A solução amarela resultante foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de NaCl e seca com $MgSO_4$. O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel.

Rendimento: 0.52g (80% - mistura de 8:1 de diasteroisômeros)

Preparação de 8-nonen-1-ol

A uma solução do telureto vinílico (0.32g, 1 mmol) e THF (5mL) foi adicionado a -78°C, n-BuLi (0.8 mL, 2mmol de uma solução 2.5 M em hexano). Deixou-se agitando por 20 minutos a essa temperatura e logo em seguida adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (10mL) e extraíu-se com acetato de etila (2x20mL). O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel usando como eluente hexano/acetato de etila 9:1.
Rendimento: 0.14g (99%)

Preparação de 1-iodo-8-noneno



A uma solução de THF/CH_3CN 3:1 (5mL) foi adicionado trifenilfosfina (0.26g, 1 mmol) e imidazol (0.75g, 1.1 mmol), resfriou-se o sistema a 0°C e adicionou-se iodo (0.25g, 1 mmol). Agitou-se por 1 hora a essa temperatura e adicionou-se 8-nonen-1-ol (0.14g, 1 mmol). Agitou-se por 30 minutos a 0°C e adicionalmente por mais 30 minutos a temperatura ambiente. A seguir a mistura foi evaporada e passada em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano como eluente.
Rendimento: 0.24g (95%).

Preparação de 1-undecen-10-ino

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de N_2, adicionou-se o complexo de acetileto de lítio.EDA (0.12g, 1.3 mmol) e DMSO anidro (5mL). Agitou-se por 10 minutos a temperatura ambiente e adicionou-se lentamente 1-iodo-8-noneno (0.25g, 1 mmol). Agitou-se por 2 horas a temperatura ambiente e adicionou-se uma solução saturada de NaCl (20mL). Extraíu-se com éter etílico.

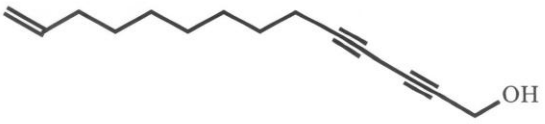
O produto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica gel usando como eluente éter etílico.
Rendimento: 0.14g (90%).

Preparação de 3-iodo-2-propin-1-ol

A uma solução de 2-propin-1-ol (0.28g, 5 mmol) em THF (10mL) a -20°C, sob atmosfera de N_2, foi adicionado lentamente n-BuLi (4mL, 10 mmol de uma solução 2.5 M em hexano). Baixou-se a temperatura a -78°C e adicionou-se iodo (1.51g, 6 mmol). Manteve-se a reação a esta temperatura durante 30 minutos.

Após esse tempo deixou-se a temperatura da reação elevar-se a temperatura ambiente pelo período de 1 hora. Em seguida a reação foi extraída 4 vezes com éter etílico, a fase orgânica seca com $MgSO_4$ anidro e o solvente evaporado. Purificou-se o produto por destilação a pressão reduzida e guardou-se sob refrigeração e proteção da luz.
Rendimento: 0.73g (80%).

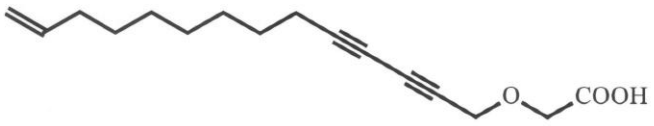
Preparação de 13-tetradecen-2,4-diin-1-ol



A uma solução de 3-iodo-2-propin-1-ol (0.18, 1 mmol) e 1-undecen-10-ino (0.32g, 2 mmol) em pirrolidina (5mL), adicionou-se a 0°C, CuI (0.019g, 0.1 mmol). Manteve-se a reação por 1 hora a temperatura ambiente e em seguida extraíu-se com acetato de etila (20mL) e lavou-se com solução saturada de

NaCl (2x10mL). O produto foi purificado por cromatografia de coluna usando como eluente hexano/aceto de etila 9:1.
Rendimento: 0.19g (93%).

Preparação do ácido 2-O-(13-tetradecane-2,4-diinil)etanólico - Ácido Montipórico B



A uma solução de tridec-12-ena-2,4-diin-1-ol (0.18g, 1 mmol), benzeno (5mL), NaOH 50% (5 mL) e Bu_4NHSO_4 (0.17g, 0.5 mmol), foi adicionado a 10°C, 2-bromoacetato de etila (0.5g, 3 mmol), gota a gota durante 30 minutos. Após o tempo indicado adicionou-se H_2O (5mL) e hexano (10mL), agitou-se por 20 minutos a temperatura ambiente e em seguida extraíu-se com acetato de etila (20mL) e lavou-se com solução saturada de NaCl (2x10mL). O óleo resultante foi tratado sem purificação com uma solução 1:1 de EtOH/H_2O (10mL) e KOH (0.112g, 2 mmol). Agitou-se por 1 hora a temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de HCl 40% até pH neutro. Extraíu-se com acetato de etila (20mL) e lavou-se com uma solução saturada de NaCl (2x10mL). O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente hexano/acetato de etila 1:1.
Rendimento: 0.23g (91%)

Referências

1-Faulkner, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 223.
2-Tada, H.; Yasuda, F. *Chem. Lett.* **1984**, 779.

3-Issacs, S.; Kasman, Y.; Loya, S.; Hizi, A.; Loya, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10.435.

4-Baba, K.; Tabata, Y.; Kozawa, M.; Kimura, Y.; Arichi, S. *Chem. Abstr.* **1987**, *108*, 143.050.

5-Umeyama, A.; Nagano, C.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 131.

6-Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 126.

7-Gunaseketa, S. P.; Faircolth, G. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6223.

8-Higa, T.; Tanaka, J.; Kohagura, T.; Wauke, T. *Chem. Lett.* **1990**, 145.

9-Fusetami, N.; Toyoda, T.; Asai, N.; Matsunaga, S.; Maruyama, T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 796.

10-Coll, J. C.; Bowden, B. F.; Meehan, G. V.; König, G. M. et al *Mar. Biol.* **1994**, *118*, 177.

11-Brandsma, L. in *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, New York, 1971.

12-Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763.

13-Pietraszkiewicz, M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *40*, 2967.

14-Cossy, J.; Pete, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 573.

15-Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *volume* , 891

16-Barros, S. M.; Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. M.; Comasseto, J. V. *Organometallics* **1989**, *8*, 1661.

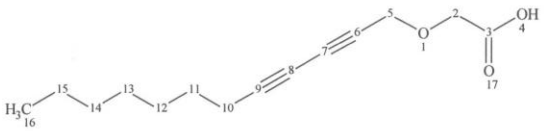
17-Engman, L.; Cava, M. P. *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 163.

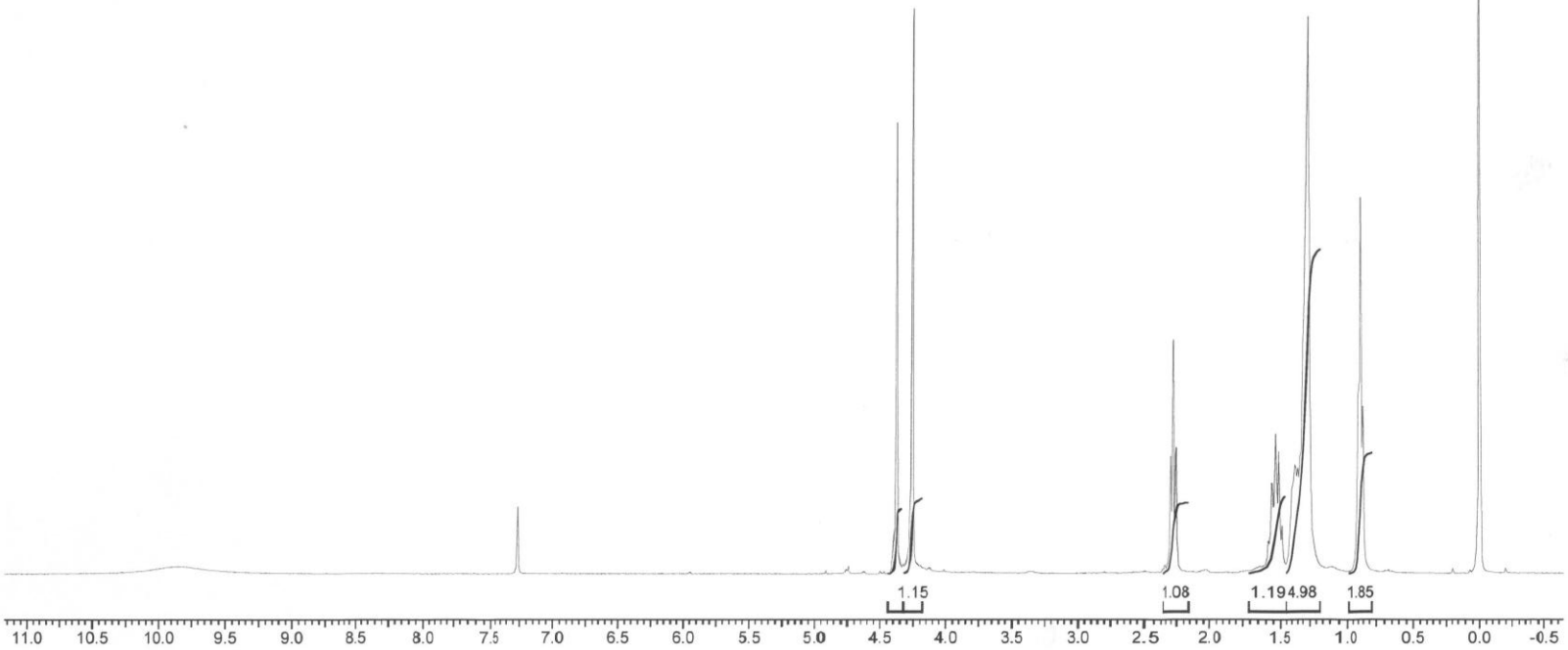
18-Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 2866.

19-Corey, E. J.; Wollenberg, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4705.

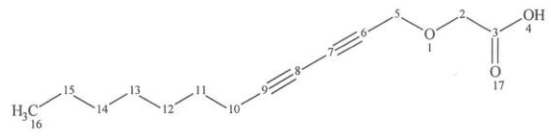
20-Fukuyama, Y.; Kawashima, Y.; Miwa, T.; Tkoroyama, T. *Synthesis* **1974**, 443.

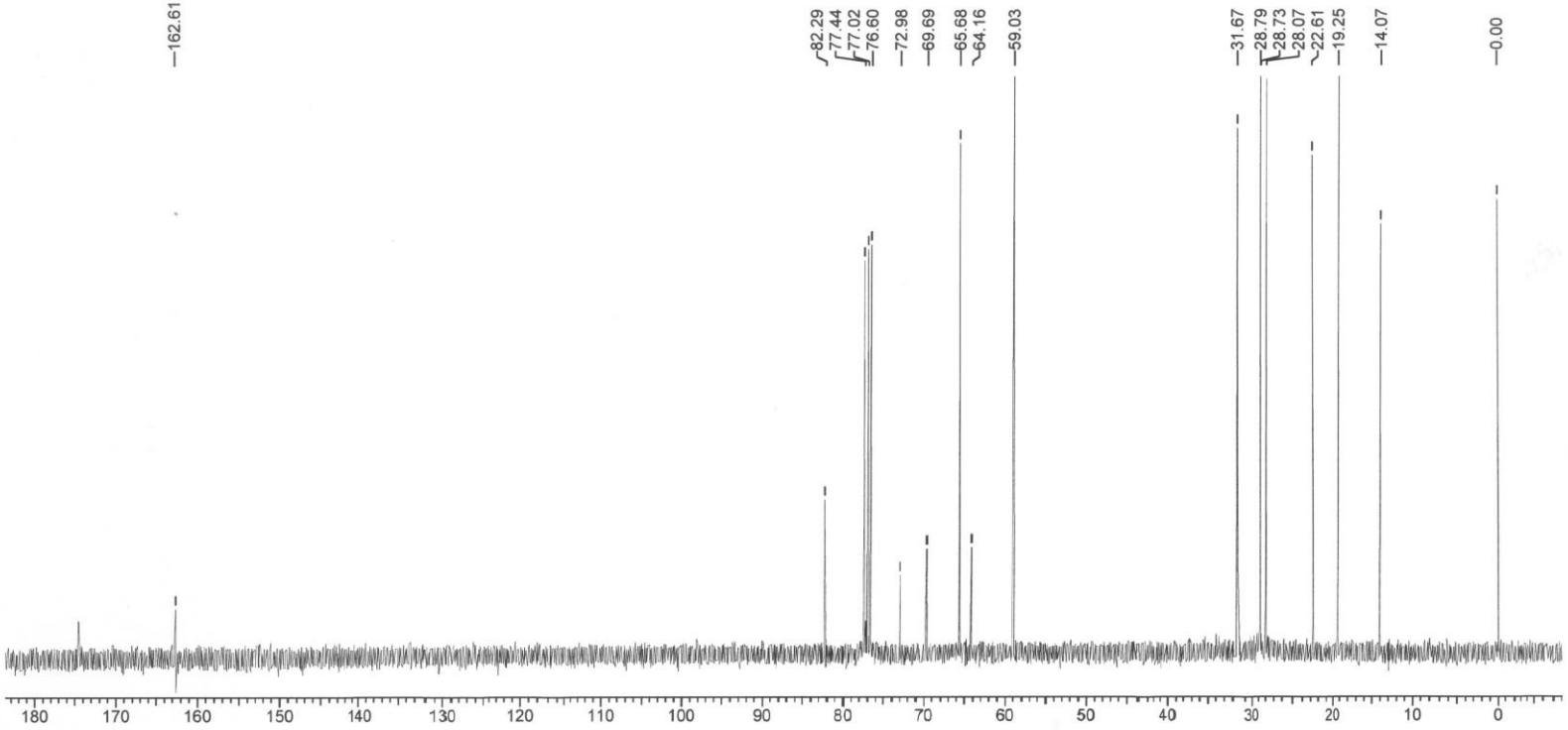
Acquisition Time (sec)	2.6542	***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	30/08/1999 10:39:48	
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients*** 16	***Original Points Count***	16384	***Points Count*** 16384
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	6172.84	***Temperature (grad C)*** 27.000			





Acquisition Time (sec) 2.7525		***Comment***	Imported from WinNmr		***Date***	30/08/1999 10:39:48	
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients*** 8911	***Original Points Count*** 32768	***Points Count***	65536
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	23809.52	***Temperature (grad C)*** 27.000			





Síntese da Muricadienina

As acetogeninas constituem uma importante classe de produtos naturais, que têm atraído muito a atenção dos químicos sintéticos nos últimos anos, devido a grande variedade de atividades biológicas apresentadas por esta classe de compostos, com o alto nível de citotoxidade contra algumas moléculas tumorais, atividade antiparasitária, inseticida , atividade imunossupressora, entre outras.

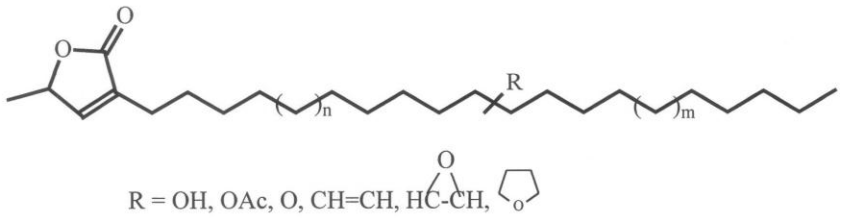
Mais de 220 acetogeninas já foram isoladas de 31 espécies diferentes de *Annonaceae* que, por sua vez, é a única fonte natural de acetogeninas.

Estes compostos têm em comum uma cadeia alquílica longa, com mais de 30 átomos de carbono, frequentemente terminando com uma γ-lactona insaturada[1]. Figadère e colaboradores[2], propuseram sua classificação de acordo tanto com a posição dos possíveis anéis tetraidrofurânicos, como pela natureza do anel da lactona.

Diversos estudos sintéticos foram desenvolvidos visando a construção de acetogeninas anonáceas com ciclos mono e bis-tetraidrofurânicos adjacentes.

Acreditava-se que a presença desses grupamentos oxigenados (como tetraidrofuranos, epóxidos, hidroxilas, etc) estavam presentes em toda esta classe de substâncias, até que foram isoladas as primeiras acetogeninas sem grupamentos THF, porém com outras funcionalidades (hidroxilas, carbonilas, epóxidos, duplas ligações), que foram postuladas como sendo precursores dos derivados THFs (figura.3.2).

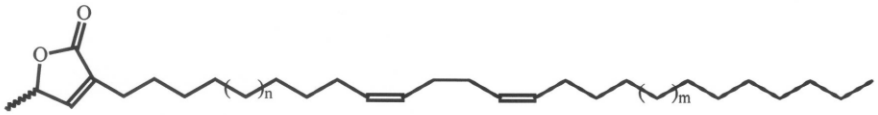
Figura 3.2



Alguns estudos posteriores levaram a concluir que os precursores iniciais de algumas acetogeninas tetraidrofurânicas eram moléculas poliinsaturadas, que

seriam convertidas nas primeiras através de processos enzimáticos, com desidrogenações e hidroxilações. Estes processos foram confirmados antes que se tivessem isolados estes intermediários pelo estudo de outras rotas biossintéticas. Temos como exemplos destas postuladas "etapas bioquímicas" as muridieninas 1 e 2, que foram isoladas e caracterizadas posteriormente (figura. 3.3)[2]. De acordo com estes postulados as duas duplas ligações C-C são separadas por dois grupos metilênicos.

Figura 3.3

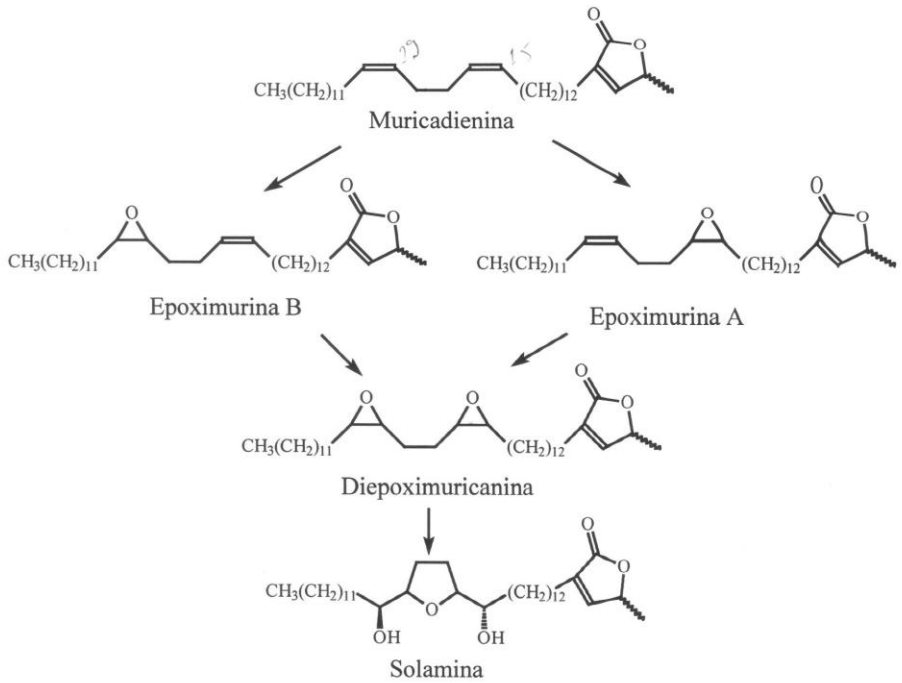


n = 3, m = 4: muridienina-1
n = 5, m = 4: muridienina-2

Dentro deste enfoque, a muricadienina seria o primeiro intermediário biogenético proposto para algumas acetogeninas monotetraidrofurânicas, das quais muitas já foram isoladas.

A síntese da muricadienina possibilitaria a obtenção de várias acetogeninas. Através da monoepoxidação da muricadienina, poderíamos obter duas outras acetogeninas, as epoximurinas A e B. Submetendo-se qualquer uma delas a uma reação de diepoxidação (ou epoxidação subsequente), chegar-se-ia a diepoximuricanina, que por meio de uma reação de abertura de epóxidos em cascata, conduziria ao derivado monotetraidrofurânico, solamina (esquema 313).

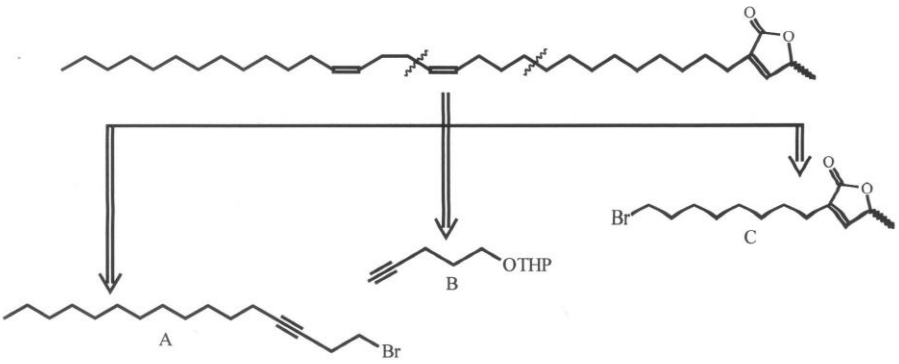
Esquema 3.13



O trabalho descrito a seguir mostra as diversas tentativas de síntese da muricadienina (5-metil-3-triaconta-13, 17-dieniloxolen-2-ona), que foram divididas em quatro análises retrossintéticas, escolhidas com base na disponibilidade de tempo e recursos, como reagentes e aparelhagem.

Primeira análise retrossintética (esquema 3.13)

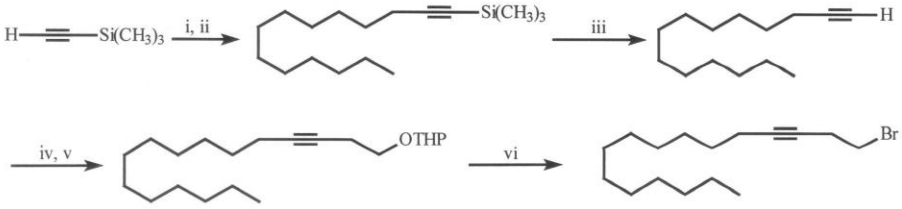
Esquema 3.13



Síntese do fragmento A

A síntese deste fragmento foi iniciada com a reação de alquilação do trimetilsililacetileno com bromododecano[3], seguida de desproteção do sililacetileno formado, empregando TBAF/THF, para a formação do tetradecino. Este por sua vez, foi transformado no acetileto de lítio correspondente e alquilado com bromoetanol protegido com THP[4]. O produto de alquilação foi em seguida transformado no brometo[5], via reação com $Br_2/(C_6H_5)_3P$ (esquema 3.14).

Esquema 3.14



i) n-BuLi, HMPA, THF; ii) bromododecano; iii) TBAF, THF, 0°C; iv) n-BuLi, HMPA, THF; v) bromoetanol-THP; vi) Br_2, $(C_6H_5)_3P$, CH_2Cl_2.

Síntese do fragmento B

Reação de alquilação trimetilsiliacetileno com bromopropanol protegido com THP[4] e posterior reação de desproteção do acetileno, levou ao fragmento B (esquema 3.15).

Esquema 3.15

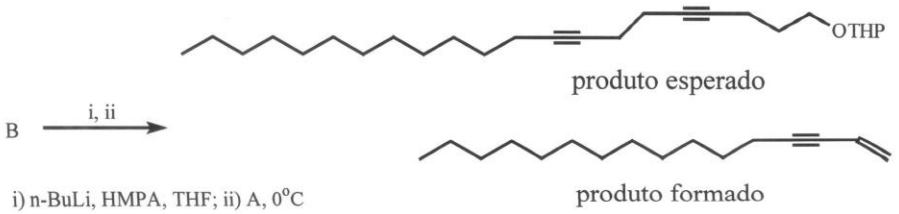
i) n-BuLi, HMPA, THF; ii) bromopropanol-THP, 0°C; iii) TBAF, THF, 0°C

Acoplamento dos fragmentos A e B

Nesta etapa surgiram as primeiras complicações que culminaram no abandono desta rota. A primeira tentativa de acoplamento dos fragmentos **A** e **B** consistia na repetição da metodologia já empregada, que seria a de gerar o acetileto de lítio do fragmento **B** e posteriormente alquilá-lo com o fragmento **A**[3], nas mesmas condições em que ambos os fragmentos foram sintetizados.

No entanto, o que se observou pelo acompanhamento da reação por TLC, foi o consumo de **A**, a formação de um produto novo e o não consumo de **B**. A análise por RMN do produto formado levou a conclusão que ao invés da formação do produto de alquilação, o acetileto gerado estava agindo como base, promovendo a eliminação do bromo e consequentemente formando o enino correspondente (esquema 3.16).

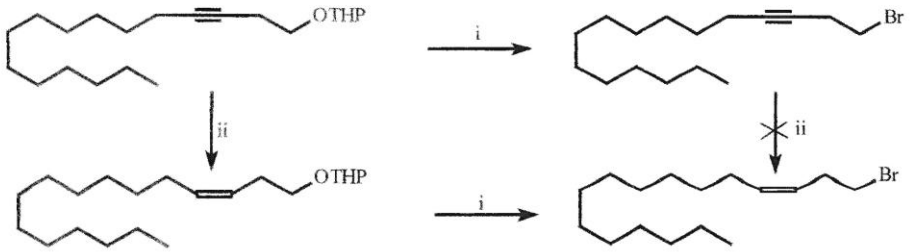
Esquema 3.16



i) n-BuLi, HMPA, THF; ii) A, 0°C

Esta mesma reação foi repetida, variando-se algumas condições reacionais, como a supressão do HMPA, e o abaixamento da temperatura reacional, porém sem sucesso. Enfim, com vistas a diminuição da acidez dos prótons α-acetilênicos, resolveu-se reduzir a tripla ligação C-C[6], para se obter o bromoalceno (Z). A tentativa de reduzir diretamente o produto **A** foi abandonada, pois o baixíssimo rendimento sem o consumo esperado do material de partida sugeriu que a metodologia utilizada não é aplicável a brometos. A saída foi então reduzir o álcool protegido, e então efetuar a bromação (esquema 3.17)

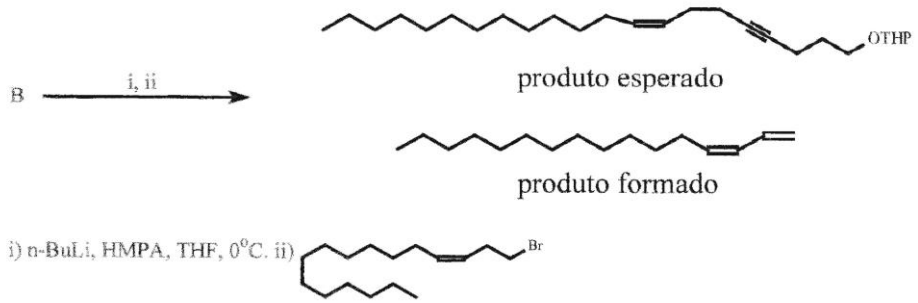
Esquema 3.17



i) Br_2, $(C_6H_5)_3P$, CH_2Cl_2, 0°C, ii) H_2, Lindlair, AcOEt / pi (10:1)

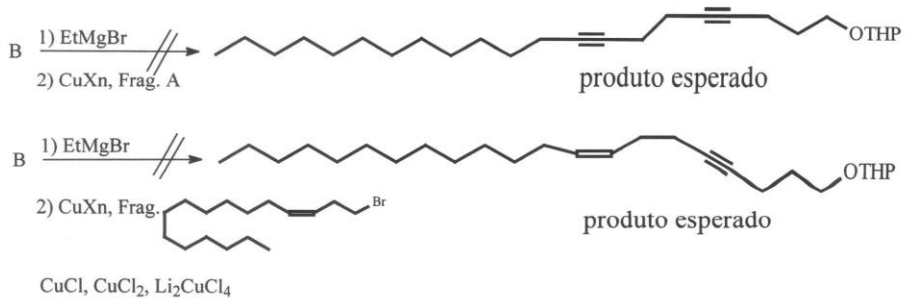
No entanto, mais uma vez a tentativa de obter-se o produto de acoplamento foi frustrada pela eliminação do bromo, gerando desta vez o dieno correspondente (esquema 3.17)

Esquema 3.17



Na tentativa de evitar esta eliminação buscou-se outra aborgadem sintética que não fosse a formação do acetileto livre e a consequente atuação deste como base. Para isso gerou-se o Grignard do acetileno **B**[7], para que, na presença de um catalisador de cobre, procedesse o acoplamento com o fragmento **A**. Para gerar o Grignard acetilênico reagiu-se **B** com brometo de etilmagnésio em THF, e este testou-se com o fragmento **A**, na presença de diversos catalisadores[7] (esquema 3.18).

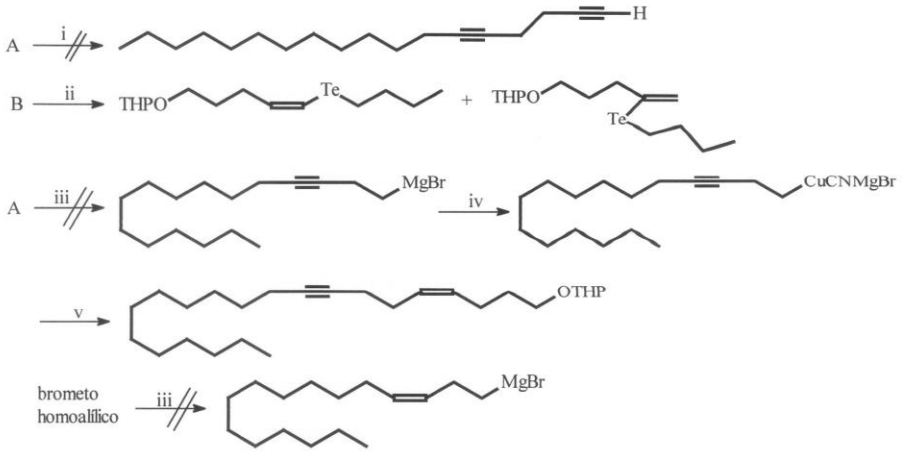
Esquema 3.18



Desta vez as reações não ocorreram, e os produtos esperados não foram obtidos.

Algumas outras tentativas foram efetuadas, como a reação do complexo de acetileto de lítio.EDA com o fragmento **A**[8], para gerar o diacetileno, o que resultou mais uma vez no enino; ou ainda a hidroteluração de **B**, que reagiria com o cuprato derivado de **A**, o que não foi possível, pois não se obteve o Grignard propargílico derivado de **A**, da mesma forma que o correspondente brometo alílico derivado de **A** (esquema 3.19).

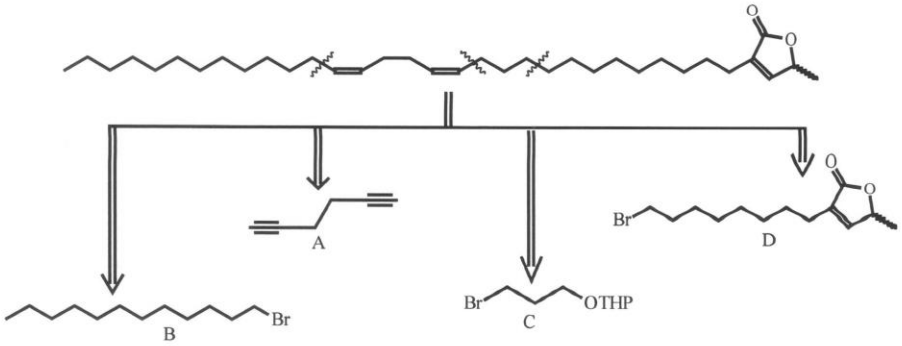
Esquema 3.19



i) acetileto de lítio.EDA, DMSO; ii) ditelureto de bis(n-butila), $NaBH_4$; iii) Mg, THF, I_2; iv) CuCN;
v) THPO Te

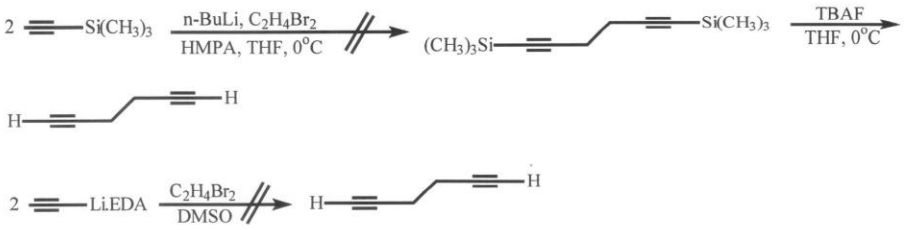
Segunda análise retrossintética

Esquema 3.20



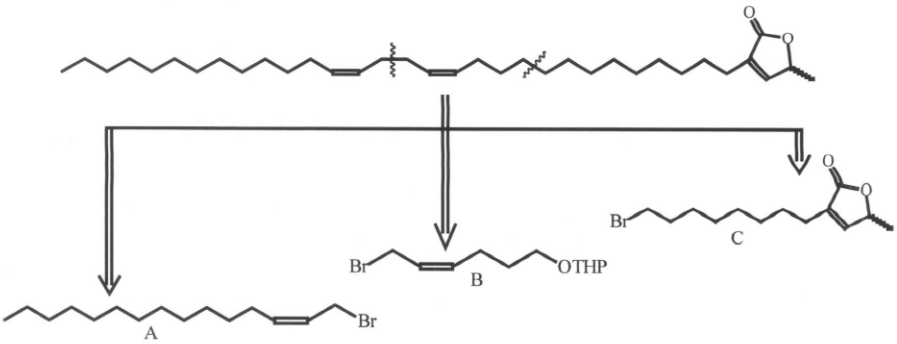
Esta rota é a que teria o menor número de passos reacionais (esquema 3.20), além de resolver o problema da formação dos dois carbonos entre as duas duplas ligações. No entanto, a acessibilidade ao hexa-1,5-diino (fragmento **A**), foi o fator limitante desta rota. Além de não ser comercializado pela maioria das indústrias conhecidas, demoraria muito tempo para ser importado, além do fato de ter um valor muito elevado. Tentou-se algumas formas de síntese, classíca para a formação de diinos, porém sem êxito (esquema 3.21).

Esquema 3.21



Terceira análise retrossintética (esquema 3.22)

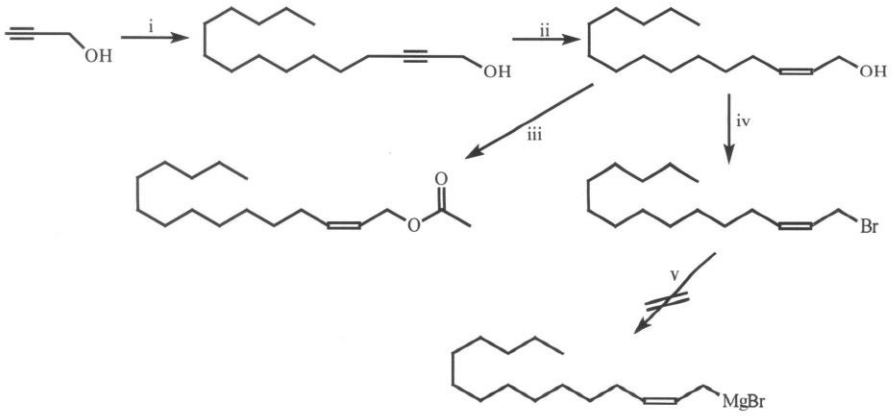
Esquema 3.22



Síntese do fragmento A

Nesta análise o fragmento **A** deveria ser um grupo capaz de participar de uma reação de acoplamento, com o grupo haleto do fragmento **B**. Desta forma tinha-se duas opções, ou X= AcO, ou um haleto (Br ou I)., do qual se faria uma reação de Grignard, seria acoplado ao fragmento **B** na presença de um sal de cobre[7]. A reação de formação do acetato correspondente a **A**, ocorreu de forma simples, apartir do acoplamemnto do álcool propargílico com bromododecano, seguida da semiidrogenação da tripla ligação do álcool formado e reação do anidrido acético, com resina iônica ácida Amberlyst-15® (esquema 3.23).

Esquema 3.23



i) 2 eq. n-BuLi, HMPA, THF, bromododecano, 0°C; ii) H_2, Lindlar, AcOEt/pi; iii) anidrido acético, Amberlyst 15, hexano; iv) Br_2, $(C_6H_5)_3P$, imidazol, éter etílico; v) Mg, THF, I_2.

No entanto, a alternativa de formação do brometo, apesar de bem sucedida, foi abandonada, pois dependeria da posterior formação do Grignard alílico, o qual não foi obtido.

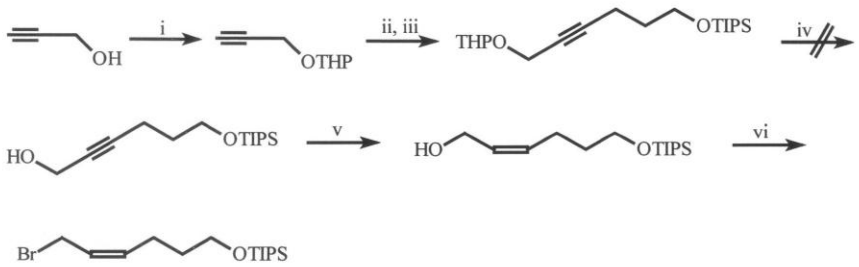
Síntese do fragmento B

A síntese deste fragmento envolveria a reação entre o álcool propargílico protegido ou não, com outro haloálcool. A primeira tentativa consistiu na proteção do álcool com DHP[4], e posterior reação com bromopropanol protegido com TIPS, seguida de desproteção seletiva do grupo THP, e bromação desta posição, o que não foi possível.

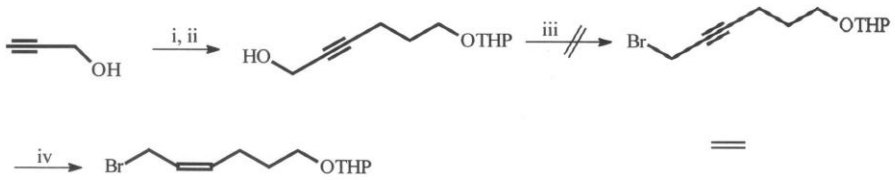
Em uma outra tentativa reagiu-se dois equivalentes de n-BuLi com o álcool acetilênico desprotegido, reagindo então com bromopropanol-protegido, e posterior bromação seletiva do álcool desprotegido. Mais uma vez não se obteve o produto esperado.

Finalmente a tentativa de reação entre o brometo propargílico e o bromopropanol - THP, resultou em uma mistura complexa de produtos, onde não foi possível a identificação do produto esperado (esquema 3.24).

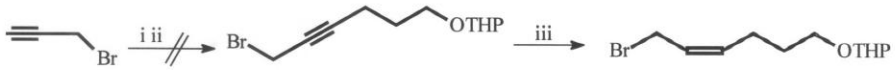
Esquema 3.24



i) DHP, Amberlyst 15, hexano, 0°C; ii) n-BuLi, HMPA, THF, 0°C; iii) bromopropanol-TIPS; iv) Amberlyst 15, MeOH, 45°C; v) H_2, Lindlair, AcOEt/pi; vi) Br_2, $(C_6H_5)_3P$, imidazol, éter etílico/ acetonitrila



i) 2 eq.n-BuLi, HMPA, THF; ii) bromopropanol-THP, 0°C; iii) Br_2, $(C_6H_5)_3P$, CH_2Cl_2, 0°C; iv) H_2, Lindlair, AcOEt/pi.

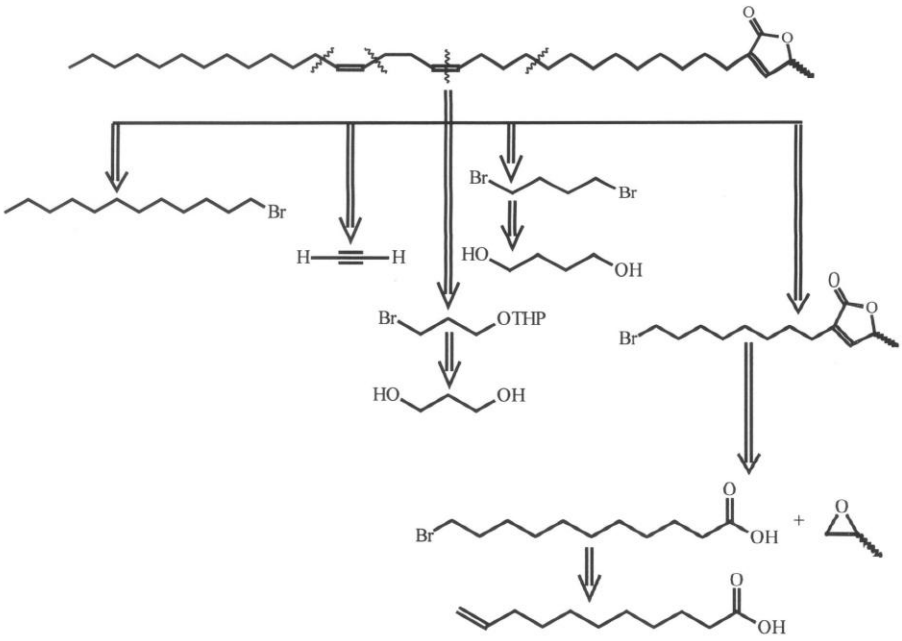


i) n-BuLi, HMPA, THF, 0°C; ii) bromopropanol-TIPS; v) H_2, Lindlair, AcOEt/pi.

Quarta análise retrossintética

Após efetuarmos algumas reações exploratórias optamos pela quarta abordagem, trabalhada segundo o esquema retrossintético abaixo (esquema 3.25)

Esquema 3.25



Rota sintética seguida

A reação foi iniciada com a alquilação do bromododecano com o complexo de acetileto de lítio.EDA[6]. O acetileno formado foi em seguida novamente alquilado com bromopropanol protegido com DHP (preparou-se o bromopropanol através da reação de monohalogenação (HBr) do 1,3-propanodiol[9] e em seguida tratou-se com DHP/Amberlyst em hexano para a proteção da hidroxila). O álcool acetilênico protegido foi tratado com a resina iônica Amberlyst H-15 em metanol para a remoção do grupo THP[4] (1 hora a 45°C).

Para a semiidrogenação da tripla ligação acetilênica o álcool desprotegido resultante foi colocado em um reator de aço dotado de um manômetro, juntamente com o catalisador de Lindlar (Pd-$CaCO_3$), empregando uma mistura de solvente, acetato de etila/piridina (10:1)[5]. O sistema foi lacrado, purgado 3x com

gás argônio (Ar) e em seguida foi introduzida 1½ atm de gás hidrogênio (H_2) e a mistura reacional deixada reagir *overnight*.

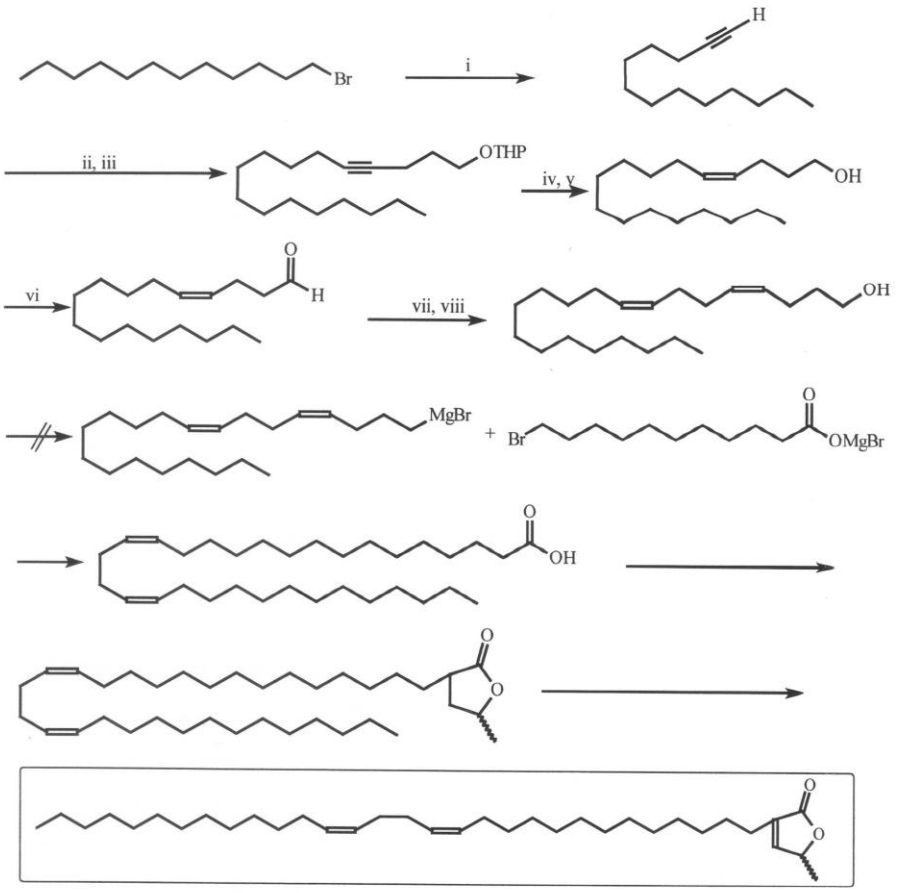
A olefina (configuração **Z**) obtida foi em seguida submetida a reação de oxidação com PCC (clorocromato de piridínio) para a obtenção do aldeído desejado.

O aldeído γ,δ-insaturado do submetido a uma reação de Wittig com brometo de (4-hidroxibutil)trifenilfosfônio (gerado pela reação de bromopropanol e trifenilfosfina/K_2CO_3[10]), uma solução de amideto de bis(trimetilsilil)lítio em THF, para a obtenção do produto diolefínico[11].

O álcool diolefínico de configuração Z,Z foi então transformado no brometo correspondente empregando-se uma mistura de $Br_2/(C_6H_5)_3P$/imidazol em éter etílico/acetonitrila (3:1) a 0°C[4].

A próxima etapa da síntese da muricadienina foi uma reação de Grignard do brometo anteriormente preparado[7], catalisada com tetraclorocuprato de dilítio (Li_2CuCl_4 - preparado imediatamente antes da reação[12]) e o sal de bromomagnésio do ácido bromo undecanóico (gerado pela reação do ácido bromo undecanóico e brometo de propilmagnésio[13]) (esquema 3.26).

Esquema 3.26



i) Acetileto de lítio. EDA/ DMSO, ii) n-BuLi/ THF/ N_2/ -78°C, iii) Br-propanol-THP, iv) Amberlyst, MeOH, 45°C v) H_2, Lindlar, AcOEt/ pi, vi) PCC, CH_2Cl_2, vii) $(C_6H_5)_3PCH_2(CH_2)_2CH_2OH$, n-BuLi/ THF, viii) $(C_6H_5)_3P$, Br_2, imidazol.

Referências Bibliográficas

[1] Marshall, J.A.;Jiang, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7066.

[2] Figadère, Bruno et. al., *Tetrahedron Lett.* **1996,** 37, 52, 930.

[3] Cossy, J. P. , *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5, 573.

[4] Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *Synthesis* **1979**, 618.

[5] (a) Wijnberg, J. B. P. A.; Wiering, P. G.; Steinberg, H. *Synthesis*, **1981**, 901.(b)Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *J. Chem. Soc, Perkin I* **1980**, 2866.

[6] (a)Corey, E. J.; De, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2735.;(b)Marvell, E.; Li, T. *Synthesis* **1973**, 457.;(c)Kataoka, H.; Yamada, T.; Goto, K.; Tsuji, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4107.

[7] Krause, N., Gerold, A, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1997, 36, 186.

[8] *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 573; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2369.

[9] Kang, S-K.; Kim, W-S.; Moon, B-H. *Synthesis* **1985**, 116.

[10] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217.

[11] (a)Reitz, A.B.; Nortey, S. O.; Jordan, A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3302.;(b)Yeola, S. N.; Saleh, S. A.; Brash, A. R.; Prakash, C.; Taber, D. F.; Blair, I. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 838.

[12] Tamura, M.; Kochi, J. *Synthesis* 1971, 303.

[13] (a)Tanis, S. P.; Head, D. B. *Tetrahedron Lett.* 1982, **23**, 5509.; (b)Baer, T. A.; Carney, R. L. *Tetrahedron Lett.* 1976, 4697.;(c) Billington, D. C. *Comprehensive Org. Synth.* **1991**, *3*, 413.