

REVISTA **Processos Químicos**

Revista científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange

Ano 5
nº 9
Jan/Jun
2011

Brazilian Meeting on Organic Synthesis
Importância Histórica, Retrospectiva e Perspectivas



ISSN 1981-8521

REVISTA **Processos Químicos**

Revista Científica da Faculdade de
Tecnologia SENAI Roberto Mange



Goiânia, v.5, n.9, ano 5, jan/jun 2011.

Pedro Alves de Oliveira

Presidente do Conselho Regional do SENAI

Paulo Vargas

Diretor Regional do SENAI

Manoel Pereira da Costa

Diretor de Educação e Tecnologia

Ítalo de Lima Machado

Gerente de Educação Profissional

Francisco Carlos Costa

Diretor da Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Joana Darc Silva Borges

Coordenadora da Área de Química

Corpo Editorial

Ademir João Camargo

Anselmo Eucana de Oliveira

Carlito Lariucci

Eurípedes de Almeida Ribeiro Júnior

Gilberto Lúcio Benedito Aquino

Guilherme Roberto de Oliveira

Hamilton Barbosa Napolitano

Joana Darc Silva Borges

José Daniel Gonçalves Vieira

Kleber Carlos Mundim

Manoel Pereira da Costa

Maria Assima Bittar Gonçalves

Roberta Signini

Solemar Silva Oliveira

Revista Processos Químicos / SENAI.

Departamento Regional de Goiás - v.5,

n.9 (jan/jun, 2011). Goiânia: SENAI/DR.

Gerência de Educação Profissional /

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto

Mange, 2011.

v.: il.

Semestral

Capa e diagramação: Lads Design.

ISSN 1981-8521

1. Educação Profissional - Periódicos. 2.

Processos Químicos.

I. SENAI. Departamento Regional de Goiás

CDD - 540

Tiragem: 2.000 exemplares

Faculdade de Tecnologia SENAI Roberto Mange

Av. Engenheiro Roberto Mange, nº 239

Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO

Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

e-mail: revistapq.senai@sistemapq.org.br

ARTIGO CONVIDADO

- 09 *14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis: Importância Histórica, Retrospectiva e Perspectivas*
Carlos K. Z. Andrade, Wender A. Silva & Peter Bakuzis

ARTIGOS GERAIS

- 23 *As Grandes Oportunidades de Inovação no Setor Químico com os Microreatores.*
Leandro A. Moreira & Angelo H. L. Machado
- 31 *Conversão de Glicerol a Aditivos de Combustíveis por Catálise com Líquido Iônico sob Irradiação Micro-ondas*
Fabio G. Zanin & Alcindo A. Santos
- 36 *Reprodutibilidade de Experimentos sob Irradiação de Micro-ondas*
Marcella C. Flores, Carla C. Diederichs, Louise F Matos, Leandro S. M. Miranda & Rodrigo O. M. A. Souza
- 42 *Síntese de Alcalóides Quinolínicos, Potenciais Fármacos para Doenças Tropicais*
Patrícia T. Baraldi, Patricia D. Duarte & Arlene G. Corrêa
- 50 *Tiossemicarbazonas: Aspectos Estruturais, Farmacológicos e Sintéticos*
Silvio Cunha, Airam O. Santos e Tiago L. Silva
- 56 *Inibidores da Proteína Auxiliar Nef do Vírus HIV-1: um Novo Alvo Terapêutico no Tratamento da SIDA*
Carlos E. M. Salvador, Lucília Z. A. Corrêa & Carlos K. Z. Andrade
- 64 *Organocatálise: Conceitos e Aplicações nas Reações de Aldol, Adição Conjugada e Henry*
Diego S. Alves, Milenna M. Sena, Felipe A. Viana & Rafael O. Rocha

OPINIÃO

79

*O Prêmio Nobel de Química de 2010, Acoplamentos
Cruzados e o BMOS-14*

Carlos R. D. Correia

Apresentação

A inovação tecnológica é a introdução de um novo produto ou processo, ou de uma versão melhorada de um produto ou processo existente no mercado e, de forma geral, compreende as atividades internas e externas de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação. As atividades de inovação tecnológica englobam a pesquisa em ciências básicas e aplicadas, visando obter novas aplicações inovadoras, a instalação de novos processos, sistemas e serviços, e ainda a melhora substancial do que já existe ou está instalado, com base no conhecimento disponibilizado através das pesquisas básica e aplicada. O Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação apresentou o seu novo plano estratégico para os próximos quatro anos. Segundo o documento, Ciência, Tecnologia, e Inovação formarão o “eixo estruturante do desenvolvimento do Brasil”. O plano estratégico possui cinco elementos principais: (1) promoção da inovação; (2) novo padrão de financiamento público para o desenvolvimento científico e tecnológico; (3) fortalecimento da pesquisa e da infra-estrutura científica e tecnológica; (4) formação e capacitação de recursos humanos e (5) Indicadores da Estratégia Nacional da Ciência e Tecnologia e Inovação.

Inserida nessa política nacional de inovação, a Revista Processos Químicos (RPQ) lança seu nono volume com artigos gravitando em torno da síntese orgânica e suas aplicações tecnológicas. A relevância e a importância científica do tema podem ser vistas na abrangência e na capilaridade do Brazilian Meeting on Organic Synthesis, já em sua décima quarta edição. Nesse nono volume da RPQ, são abordados temas como (1) Oportunidades de Inovação no Setor Químico, (2) Novo Alvo Terapêutico no Tratamento da SIDA, (3) Potenciais Fármacos para Doenças Tropicais e (4) O Prêmio Nobel de Química de 2010. Todos os temas fortemente comprometidos com a inovação tecnológica. Ao longo da leitura desse volume o leitor encontrará textos científicos, mas com forte comprometimento do setor produtivo, e poderá compreender uma máxima da inovação tecnológica: a pesquisa tecnológica não prescinde da pesquisa básica, mas deriva desta a partir de um compromisso do pesquisador com as demandas do setor produtivo.

Hamilton B. Napolitano
Editor da Revista Processos Químicos

14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis: Importância Histórica, Retrospectiva e Perspectivas

Carlos K. Z. Andrade, Wender A. Silva & Peter Bakuzis

Sob a organização de professores do Instituto de Química da Universidade de Brasília, o 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (14th BMOS, www.bmos14.unb.br) foi realizado no Royal Tulip Brasília Alvorada Hotel, Brasília/DF, entre os dias 1º e 5 de setembro de 2011. Este evento objetivou, dentre outras coisas, projetar a Universidade de Brasília e a nossa capital no cenário das comemorações do Ano Internacional da Química. Esse congresso internacional foi um sucesso e recebeu em torno de 400 participantes, de todas as partes do Brasil e também do exterior, pois goza de excelente reputação mundial. Diversos palestrantes de renome internacional participaram do evento, incluindo o Prof. Akira Suzuki (Hokkaido University – Japão), laureado com o Prêmio Nobel de Química em 2010. Neste artigo, será feita uma retrospectiva deste importante encontro, incluindo as principais contribuições dos palestrantes convidados.

Palavras-chave: *BMOS, prêmio Nobel, Síntese Orgânica.*

Organized by professors of the Chemistry Institute of the University of Brasília, the 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (14th BMOS, www.bmos14.unb.br) took place at the Royal Tulip Brasília Alvorada Hotel, Brasília/DF, from November 1st to 5th, 2011. This event aimed at projecting the University of Brasília and our capital as part of the celebration of the International Year of Chemistry. The meeting was a great success and received around 400 participants from all over the world, due to its excellent international reputation. Several renowned speakers attended the event, including Prof. Akira Suzuki (Hokkaido University – Japan), laureated with the Nobel Prize in Chemistry in 2010. In this article, this important meeting will be revisited, including the main contributions from the invited speakers

Keywords: *BMOS, Nobel prize, Organic Synthesis.*

Introdução

O Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS) é um evento bienal que atrai um número cada vez maior de químicos orgânicos sintéticos, incluindo membros de vários países da América Latina, EUA, Europa e Ásia, e caracteriza-se pela participação de palestrantes vindos dos melhores centros internacionais. Este volume da *Revista Processos Químicos* é inteiramente dedicado ao 14th BMOS e é composto de 6 artigos gerais e 1 artigo de opinião, além deste artigo. Com exceção de 1 artigo, todos os outros foram escritos por pesquisadores que já contribuíram na organização de edições anteriores do BMOS e de pesquisadores que organizarão os dois próximos eventos, que ocorrerão em São Paulo (2013) e em Salvador (2015).

Considera-se que o embrião deste importante evento deu-se em 1982, por iniciativa dos professores Peter Bakuzis e Olívia Campos, da Universidade de Brasília, quando alguns dos melhores profissionais da área na época se encontraram em Brasília para discutir suas linhas de pesquisa. O evento foi denominado I Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica e, para efeito de registro histórico, compreendeu 17 palestras que foram proferidas por professores da UnB, UFSCar, USP (Ribeirão Preto), UFPE, IME, Unicamp, USP, UFMG, NPPN, IPqM (Instituto de Pesquisas da Marinha) e UFAL (Tabela 1). Apesar de vários já terem se aposentado, alguns destes professores ainda estão ativos e com muitas contribuições para a química nacional.

Após este primeiro encontro, já em 1986, o Prof. João Valdir Comasseto, da USP, organizou um encontro de caráter informal que contou com a presença de 100 participantes, entre cientistas seniores, juniores e estudantes de graduação e de pós-graduação, todos trabalhando efetivamente na Síntese Orgânica. Neste encontro, realizado no Instituto de Química da USP, foram estabelecidas as bases para a realização de encontros periódicos dedicados à Síntese Orgânica no Brasil.

O primeiro encontro efetivamente internacional foi realizado em 1988, na cidade de São Carlos-SP, tendo o Prof. José Tércio B. Ferreira como secretário geral e contando com cerca de 200 participantes. Pode-se dizer que esse encontro representou um marco e mudou o rumo dos encontros de Síntese Orgânica

Tabela 1. Participantes do I Encontro Brasileiro de Síntese Orgânica, realizado em Brasília, em 1982

Palestrante	Título da Palestra	Instituição
Jaswant R. Mahajan	Síntese de cetolactonas e cetolactamas de tamanho médio e macrocíclico	UnB
Timothy J. Brockson	Síntese de terpenos biologicamente ativos	UFSCar
Maurício G. Constantino	Síntese de 1-(2,6,6-trimetil-4-hidroxi-ciclohexenil)-1,3-butanodiona, um produto natural de origem marinha	USP (Ribeirão Preto)
Rajendra M. Srivastava	Preparação, propriedade e cálculo de orbitais moleculares dos derivados de O-acil da benzamidoxima e toluilamidoximas	UFPE
Thereza M. Beltrão	Síntese e estudos espectroscópicos dos 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazóis	UFPE
Misbahul A. Khan	Síntese de heterocíclicos	IME
Albert J. Kascheres	Utilização de anéis pequenos na síntese de heterocíclicos nitrogenados	UNICAMP
Nicola Petragani	Síntese de α -metileno-butirilactonas, da bakkenolida, do ácido abscísico e substâncias correlatas	USP
Marília O. S. Pereira	Resultados de sínteses relacionadas com a obtenção de neolignanas	UFMG
Dorila P. Velloso	Síntese de algumas N-alkil-bromo-alcanaminas inéditas	UFMG
Whei Oh Lin	Agentes complexantes multidentados	IME
Jaime A. Rabi	Aproveitamento de materiais abundantes em síntese	NPPN-UFRJ
Peter Bakuzis	A utilização dos grupos nitro e sulfeto em síntese orgânica	UnB
Eliezer Barreiro	Progressos na síntese de substâncias biologicamente ativas partindo de produtos naturais abundantes	UFSCar
André L. Gemal	Obtenção de álcoois alílicos a partir de cetonas α , β -conjugadas	UFAL
Hugo J. Monteiro	Algumas aventuras do laboratório 2-8 no campo da química orgânica sintética	UnB
Benjamin Gilbert	Aspectos do programa de química fina no Brasil	IPqM

no Brasil, pois contou com divulgação internacional e com a participação de 9 importantes cientistas estrangeiros que atuaram como conferencistas convidados. Algumas características desejáveis desses encontros foram traçadas e permanecem até hoje¹: facilitação à participação de estudantes de graduação e pós-graduação para possibilitar seu contato com pesquisadores brasileiros e estrangeiros (como resultado dessa iniciativa, várias parcerias e projetos de doutorado sanduíche e de pós-doutorado foram estabelecidos); estabelecimento da língua inglesa como idioma oficial; os eventos devem ser itinerantes e realizados onde todos os participantes possam ficar “confinados” em um mesmo local para que a interatividade seja a mais efetiva possível.

Desta forma, os eventos seguintes foram ocorrendo com sucesso (Tabela 2), alcançando um número crescente de participantes. Ao longo desses anos, eminentes pesquisadores do mundo inteiro fizeram parte da seleta lista de conferencistas do evento, dentre eles: Alois Fürstner, Andreas Pfaltz, Andrew E. Greene, Armin de Meijere, Barry M. Trost, Benjamin List, Bernd Giese, Bert Fraser-Reid, C. Oliver Kappe, Cesare Gennari, Clayton H. Heathcock, David A. Evans, David MacMillan, Dennis O. Curran, Dieter Seebach, Erick M. Carreira, F. Dean Toste, Gary A. Molander, Gilbert Stork, Ian Paterson, Jean D’Angelo, Jonathan A. Ellman, José Barluenga, Joseph P. Marino, K. C. Nicolaou, Kenji Mori, Larry E. Overman, Leon Ghosez, Mark Lautens, Nigel S. Simpkins, Paul J. Reider, Paul A. Wender, Pierre Deslongchamps, Pierre Laszlo, Reinhard W. Hoffmann, Richard Larock, Robert Huber, Stephan Hanessian, Tohru Fukuyama, Tomas Hudlicky e William R. Roush, aos quais a comunidade de químicos orgânicos brasileiros é grata pela inestimável colaboração prestada e por terem servido de exemplo e inspiração, sobretudo para nossos jovens pesquisadores.

A importância desses eventos para a comunidade de químicos orgânicos sintéticos do Brasil, e até mesmo da América Latina, é inegável. Os principais resultados envolvem a consolidação de diversos grupos de pesquisa nessa área, com produção científica relevante e regular em periódicos científicos nacionais e internacionais e reconhecimento internacional.

Tabela 2. Histórico dos BMOS

BMOS	Ano	Local	Secretário Geral	Chairman
0 th	1982	Brasília	Peter Bakuzis e Olivia Campos	-
1 st	1986	São Paulo	João V. Comasseto	-
2 nd	1987	Porto Alegre	Valter Stefani	-
3 ^{rd*}	1989	São Carlos	José Tércio B. Ferreira	-
4 th	1990	Teresópolis	Vitor F. Ferreira	-
5 th	1992	Campinas	Ronaldo A. Pilli	-
6 th	1994	São Paulo	João V. Comasseto	-
7 th	1996	Rio de Janeiro	Joaquim F. Silva	Ângelo C. Pinto
8 th	1998	São Pedro	Luiz C. Dias	-
9 th	2001	Curitiba	Fabio Simonelli	João V. Comasseto
10 th	2003	São Pedro	Carlos Roque D. Correia	-
11 th	2005	Canela	Antonio L. Braga	-
12 th	2007	Itapema	Hugo Gallardo	-
13 th	2009	São Pedro	Arlene G. Corrêa	Thimothy Brockson
14 th	2011	Brasília	Carlos Kleber Z. Andrade	Peter Bakuzis

* A partir de 1989, o evento foi denominado Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS).

O 14th BMOS

O 14th BMOS, realizado em Brasília, de 1 a 5 de setembro de 2011, teve como comissão organizadora local os seguintes professores do IQ/UnB: Peter Bakuzis (chairman), Carlos Kleber Z. Andrade (secretário geral), Ângelo Henrique Lira Machado, Brenno Amaro da Silveira Neto, Maria Lucília dos Santos, Otilie Eichler Vercillo, Rafael Oliveira Rocha e Wender Alves Silva. Houve, ainda, a colaboração de uma comissão nacional, que contou com 14 professores de diversas instituições, e uma comissão internacional (3 professores). O evento ocorreu no Royal Tulip Brasília Alvorada Hotel e contou com a participação de 423 pessoas, entre inscritos, convidados e expositores. No total, tivemos participantes de 14 países de quatro continentes (Tabela 3), destacando-se a boa presença de representantes de outros países da

América do Sul (30 inscritos). Em nível nacional, houve participação de representantes de 15 estados diferentes (Gráfico 1). Dentre os inscritos, tivemos uma excelente presença de alunos de graduação e pós-graduação. Outro destaque ficou por conta da participação de representantes de Brasília, especialmente dos alunos. Para efeito de comparação, no 13th BMOS, em 2009, houve apenas 2 participantes enquanto que neste evento contamos com a participação de 61 pessoas, mostrando o efeito multiplicador que esse evento trouxe para o DF.

Tabela 3. Distribuição de participação por países

	País	Nº de participantes
1	Alemanha	4
2	Argentina	3
3	Brasil	367
4	Cuba	1
5	Chile	11
6	Colômbia	1
7	Espanha	3
8	Estados Unidos	10
9	Holanda	1
10	Inglaterra	1
11	Japão	2
12	Portugal	2
13	Suécia	3
14	Uruguai	15

Os temas principais abordados no 14th BMOS foram: síntese mediada por biocatálise; catálise quiral; organocatálise; fronteiras na síntese orgânica; síntese mediada por metais; síntese de produtos naturais; novos métodos sintéticos; química supramolecular; química de fluxo; síntese estereosseletiva; síntese orientada a um alvo; química estrutural baseada em RMN.

As atividades científicas envolveram 13 conferências plenárias de uma hora cada, 8 conferências convidadas de 40 minutos cada e 8 *flash presentations* (palestras realizadas por alunos de pós-graduação e jovens pesquisadores) de 10 minutos cada. Estas últimas foram selecionadas pela comissão nacional a partir dos trabalhos submetidos na forma de pôsteres. Os convidados internacionais foram selecionados por indicação dos

membros das comissões nacional e internacional, que auxiliaram também nos convites. Digno de nota o fato de que aqueles que não puderam aceitar o convite por motivos diversos, principalmente por compromissos anteriormente assumidos para a mesma data do congresso, lamentaram não poderem participar, o que demonstra não só a alta reputação internacional deste evento como também a boa imagem atual de nosso país no exterior.

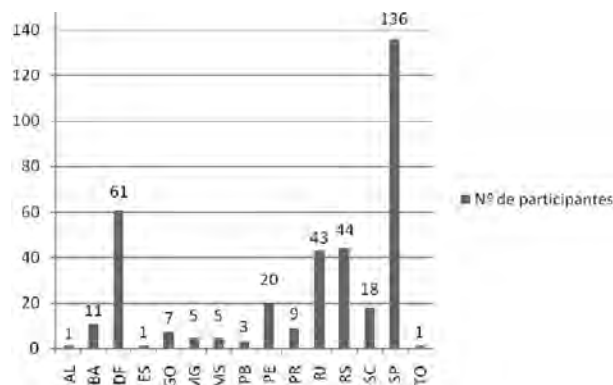


Gráfico 1. Distribuição de participação por estados do Brasil

Houve, ainda, duas sessões de pôsteres, com um total de 306 trabalhos, número bem acima dos obtidos nas últimas duas edições do BMOS (em torno de 240 trabalhos cada). Uma comissão composta por 4 membros selecionou os dois melhores trabalhos de cada sessão, que foram premiados com livros da área de química. Contamos, também, com dois mini-cursos ministrados por palestrantes convidados e voltados principalmente para alunos de graduação e pós-graduação: “*Hypervalent iodine chemistry: structure, reactivity and application in total synthesis*” (Profs. Masahito Ochiai, Berit Olofson e Luiz F. Silva, Jr) e “*Continuous flow chemistry as a tool for organic chemists*” (Prof. Peter Seeberger). Esses mini-cursos foram realizados no primeiro dia do congresso e contaram com cerca de 20 participantes cada.

O 14th BMOS contou com apoio financeiro da Universidade de Brasília e de órgãos federais (CAPES e CNPq) e regional (FAP-DF) de fomento. Adicionalmente, várias empresas contribuíram como patrocinadores: Umicore, Superlab, Perkin Elmer, Sigma Aldrich, Mettler Toledo, Pensalab, SINC, Bruker, Nova Analítica, Polimate, SBS, Cristália e Syrris. Destas, as 11 primeiras participaram com stands de exposição. Contamos

ainda com o apoio logístico da Sociedade Brasileira de Química. Em nome da comissão organizadora do evento, agradecemos o aporte de recursos recebido, sem o qual não teria sido possível a realização deste congresso.

Em nosso entendimento, o 14th BMOS manteve o padrão de qualidade de seus antecedentes e teve como grande apelo o fato de ter sido realizado durante as comemorações do Ano Internacional da Química e em Brasília, nossa capital e cidade com posição geográfica privilegiada e acostumada a grandes eventos. Esta foi também a primeira vez que o evento, em seu formato internacional, foi realizado fora do eixo Sul-Sudeste. Sem dúvidas, isso deu ao evento uma característica toda especial, ao mesmo tempo em que aumentou a responsabilidade em torno de sua organização.

Diversos palestrantes de renome internacional participaram do evento (Tabela 4), incluindo o Prof. Akira Suzuki (prêmio Nobel de Química em 2010). Além dele, nomes como os professores Carlos Barbas III, Brian Stoltz, Michael Krische e Peter Seeberger (todos recentes ganhadores do Tetrahedron Young Investigator Award), Phil Baran, Scott Miller, Roger Sheldon, Peter Wipf e M. Christina White também estiveram presentes. Representando o Brasil, tivemos como palestrantes três dos mais conceituados pesquisadores na área de Síntese Orgânica: os professores Luiz Carlos Dias e Ronaldo A. Pilli, ambos da Unicamp, e o professor Maurício G. Constantino da USP de Ribeirão Preto. Como tem sido a praxe recente, o encontro também incluiu 3 palestrantes oriundos da indústria farmacêutica e instrumental (incluindo o Prof. Sheldon). Apesar da grandeza do evento, essa foi apenas a segunda vez em que contamos com a presença de um prêmio Nobel, a outra foi com o Prof. Robert Huber (na área de Bioquímica), no 11th BMOS, em 2005.

Foi realizada uma avaliação *on line* do encontro em que os participantes avaliaram os seguintes tópicos: programação científica, hotel, atividades sociais e organização. Pelos resultados apresentados no Gráfico 2, pode-se concluir que o 14th BMOS alcançou seus objetivos no que diz respeito à qualidade esperada. Considerando apenas os conceitos excelente, muito bom e bom, o hotel alcançou uma aprovação de 88% dos votantes, o programa científico obteve 92%, as atividades sociais, 49% e a organização, 82%. Por exigência do

hotel, tivemos que restringir as atividades sociais do encontro, razão pela qual não houve um maior nível de contentamento por parte dos participantes.

A seguir, faremos uma breve abordagem sobre os principais temas apresentados nas plenárias proferidas pelos convidados, baseada no material fornecido pelos palestrantes para o Livro de Resumos do 14th BMOS e em nossas impressões pessoais sobre cada assunto, procurando enfatizar suas possíveis aplicações industriais.



Gráfico 2. Avaliação realizada por participantes do 14th BMOS

QUÍMICA VERDE

O professor Roger A. Sheldon, da Delft University (Holanda), também conhecido no meio acadêmico como “Mr. Green”, apresentou em sua plenária intitulada “*On Green Chemistry, Catalysis & Organic Synthesis*”, uma discussão crítica a respeito de uma nova visão de reações químicas e geração de resíduos, conhecida como Química Sustentável ou Química Verde. De acordo com o Prof. Sheldon, essa tendência exige uma mudança de paradigma de conceitos tradicionais de eficiência de processos para um que atribui valor econômico para a eliminação de resíduos na fonte, evitando o uso de compostos tóxicos e/ou substâncias perigosas. Isto torna extremamente pertinente sua aplicação no meio industrial. Em sua opinião, “a Química verde utiliza eficientemente matérias-primas e energia (de

Tabela 4. Palestrantes do 14th BMOS

Palestrante	Título da Palestra	Instituição
Akira Suzuki	Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way for Carbon-Carbon Bonding	Hokkaido University - Sapporo - Japan
Brian Stoltz	Complex Natural Products as a Driving Force for Discovery in Organic Chemistry	California Institute of Technology - USA
Carlos F. Barbas III	Enamine Chemistry and Beyond: Enzymes, Organocatalysis, and New Therapeutic Approaches	The Scripps Research Institute - California - USA
Christian Griesinger	NMR for small molecule configuration, drug screening and neurodegeneration	Max-Planck Institute for Biophysical Chemistry – Göttingen - Germany
Christina White	The Emergence of C-H Activation in Synthesis	University of Illinois - Illinois - USA
Daniel G. Rivera	Peptide Cyclization by Ugi Reaction: A Story of Multiplicity Becoming Complexity	CNPS, Universidad de la Habana - Cuba
Dominique Hebrault	Recent Advances in Organic Synthesis using Real-Time In Situ FTIR (Fourier Transform InfraRed) Spectroscopy	Mettler Toledo - Columbia - USA
Francisco Antonio Macías	Total synthesis of naphthotectone, a new bioactive naphthoquinone isolated from <i>Tectona grandis</i>	Universidad de Cádiz - Spain
Lawrence Hamann	Development of Synthetic Methods Towards Drug-Like Molecules Enabled by MIDA Boronates	Novartis - Cambridge - USA
Luiz C. Dias	Adventures in the Exciting Area of Total Synthesis of Bioactive Products	Universidade Estadual de Campinas - Brasil
Masahito Ochiai	Chemistry of Hypervalent Organoiodane(III) and Bromane (III)	University of Tokushima - Japan
Maurício Gomes Constantino	Synthesis of Bakkenolide and Eremantholides. Synthesis of Natural Products at Ribeirão Preto FFCLRP – USP	Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto - Brasil
Michael Krische	Hydrogen-Mediated C-C Bond Formation	University of Texas - Austin - USA
Peter Wipf	New Approaches to Indoles and Indole Alkaloids	University of Pittsburgh - Philadelphia - USA
Peter Seeberger	Automated Oligosaccharide Synthesis as Basis for the Development of Vaccines Against Infectious Diseases	Max Planck Institute Potsdam - Germany
Phil Baran	Studies in Natural Product Synthesis	The Scripps Research Institute - California - USA
Roger Sheldon	On Green Chemistry Catalysis and Organic Synthesis	Delft University of Technology - The Netherlands
Ronaldo A. Pilli	Dihydropyranones as probes for biological and pharmacological studies	Universidade Estadual de Campinas - Brasil
Scott J. Miller	Asymmetric Catalysis with Amino Acids and Peptides: Some Structures and Some Functions	Yale University - New Haven - USA
Stefan Bräse	Heterocycles á la Carte: Strategies for the Synthesis of Biologically-Active Small Molecules	Karlsruhe Institute of Technology - Karlsruhe - Germany
Teodoro Kaufman	Synthesis of Nitrogen Heterocycles Related to Natural Products of the Aptamine and Azafluoranthene Alkaloid Families	Instituto de Química - Rosario - Argentina

preferência renováveis), elimina o desperdício e evita o uso de reagentes e solventes tóxicos e/ou perigosos, na fabricação e aplicação de produtos químicos.”

Com esse conceito de se eliminar os resíduos na fonte, isto é, prevenir a poluição primária ao invés de recuperar os resíduos gerados, as necessidades de fabricação de produtos químicos de forma ambientalmente benigna

são facilmente perceptíveis a partir de uma análise das quantidades de resíduos gerados por kg do produto, em vários segmentos da indústria química (Tabela 5), que corresponde ao que se chama fator E. A fonte primária de resíduos é o uso de reagentes estequiométricos (principalmente inorgânicos) resultantes da utilização de tecnologias estequiométricas arcaicas, tendo como grande

desafio o desenvolvimento de processos catalíticos com eficiência atômica.

Tabela 5. Fator E na indústria química

Segmento Industrial	Produto (ton.)	E (kg resíduo/kg produto)
Produtos químicos a granel	104 - 106	< 1 - 5
Química Fina	102 - 104	5 - >50
Farmacêuticos	10 - 103	25 - >100

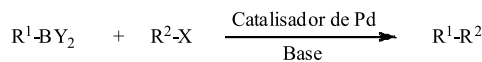
Em sua palestra, os princípios acima foram ilustrados na aplicação de catálise homogênea, heterogênea, organocatálise e biocatálise em duas reações orgânicas simples e amplamente utilizadas: oxidação de álcoois e redução assimétrica de cetonas. A concepção de processos biocatalíticos e quimio-enzimáticos em cascata também foi discutida.

ORGANOMETÁLICOS

Uma definição mais refinada da química de organometálicos pode ser enunciada como sendo a química dos compostos nos quais um grupo orgânico se encontra ligado, através de um carbono, a um átomo menos eletronegativo do que o carbono. Durante o 14th BMOS, tivemos a oportunidade de prestigiar um dos mais importantes representantes da química de organometálicos, o Prof. Akira Suzuki, laureado com o prêmio Nobel de Química em 2010 por estudos relacionados a acoplamentos cruzados, utilizando complexos de paládio como catalisador.

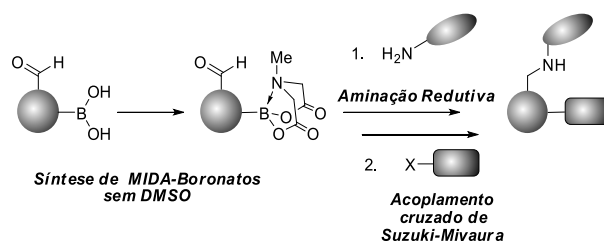
Em Química Orgânica, o desenvolvimento de novas metodologias para a formação de ligações carbono-carbono é de fundamental importância. Nesse sentido, os acoplamentos cruzados catalisados por paládio entre diferentes tipos de compostos organoborônicos e diversos haletos orgânicos ou triflatos, na presença de base, são muito eficientes (Esquema 1). Esses acoplamentos são denominados acoplamentos cruzados de Suzuki-Miyaura (SM)² e são um dos métodos sintéticos mais utilizados para formação de ligação C-C, na síntese de compostos com aplicações em química medicinal. Em sua palestra, o Prof. Suzuki discutiu o escopo desta importante reação, suas implicações mecanísticas e apresentou diversos exemplos de aplicação industrial. Dentre as diversas vantagens desse acoplamento, destacam-se: estabilidade

em meio aquoso; tolerância frente a um amplo espectro de grupos funcionais e reações com altas regio e estereosseletividade. Como consequência das vantagens oferecidas, esta reação é largamente utilizada não apenas em laboratórios de pesquisa acadêmica, mas também em processos industriais.



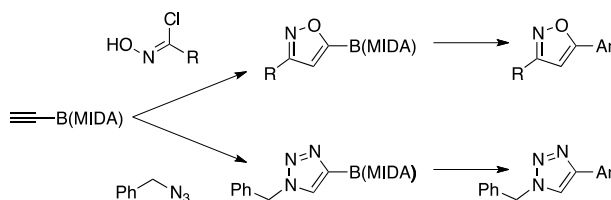
Esquema 1. Reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura (SM)²

O Dr. Lawrence Hamann apresentou as pesquisas que vêm sendo desenvolvidas na empresa Novartis, com sede em Cambridge, EUA, voltadas para a utilização de novos compostos de boro, no acoplamento SM³. A novidade está no uso de ácidos borônicos protegidos com o ácido metiliminodiacético (MIDA), aproveitando-se da inércia química deste grupo protetor e possibilitando uma alternância na construção das ligações químicas (Esquema 2).



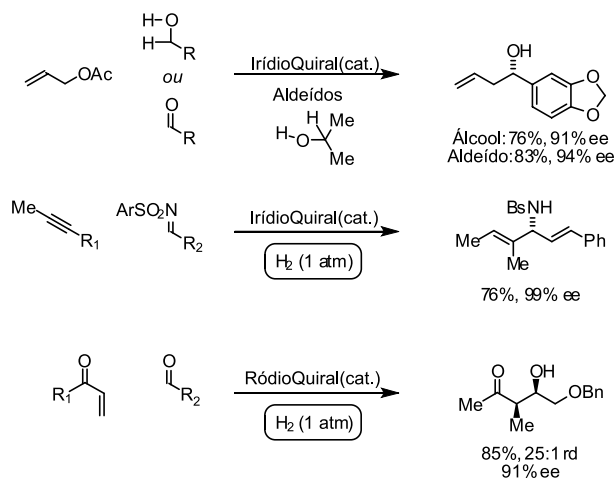
Esquema 2. Acoplamentos de SM utilizando MIDA-boronatos

A utilização desses ácidos borônicos protegidos possibilitou a obtenção de compostos aromáticos acoplados com heterocíclicos, algo até então inacessível devido à instabilidade química. Os boronatos heterocíclicos protegidos com MIDA foram preparados pela reação de cicloadição altamente regioseletiva de MIDA-boronato de etinila, permitindo acesso conveniente a compostos heterocíclicos funcionalizados, que foram utilizados em acoplamentos SM (Esquema 3)³.



Esquema 3. Acoplamentos de SM de compostos heterocíclicos³

Outra palestra em que se discutiram estudos e aplicações de organometálicos foi a do Prof. Michael J. Krische, na hidroformilação de alkenos e alcinos⁴. Utilizando catalisadores catiônicos de ródio e irídio, foi observado que diversos reagentes π -insaturados acoplam-se a compostos carbonílicos e iminas em condições de hidrogenação, sem a geração de subprodutos (Esquema 4). Esse método representa uma alternativa atraente aos processos clássicos de adição nos quais se utilizam quantidades estequiométricas de compostos organometálicos.



Esquema 4. Acoplamentos C-C mediados por H_2 ⁴

Através desta metodologia, a síntese de vários produtos naturais complexos como, por exemplo, policetídeos como a roxaticina e a briostatina, foi alcançada em um número significativamente menor de etapas do que em sínteses anteriores (Figura 1).

PRODUTOS NATURAIS, NÃO NATURAIS E NOVAS METODOLOGIAS

De acordo com relatos do professor Brian Stoltz, seu grupo está focado no desenvolvimento de novas estratégias para a preparação de moléculas complexas, incluindo produtos naturais que possuem interessantes propriedades estruturais, biológicas e físicas. Assim, o grupo tem trabalhado no desenvolvimento de novas técnicas e metodologias, especialmente em reações de oxidação aeróbica utilizando catálise assimétrica e em formações de ligação C-C. De acordo com o Prof. Stoltz, “quando se estuda a estrutura complexa do alvo, a mesma já é usada

como uma inspiração para a descoberta de novas reações e tecnologias que podem, eventualmente, ser consideradas como novas metodologias sintéticas. Por conseguinte, essas abordagens fornecem acesso a estruturas com relevância medicinal, a métodos gerais para sua síntese e a aplicações desses novos métodos sintéticos”.

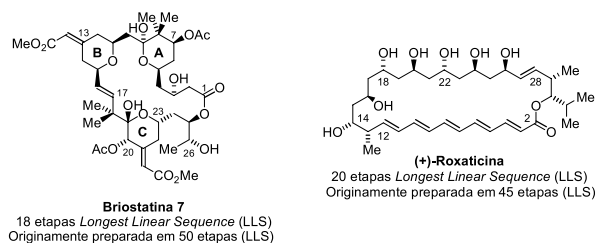


Figura 1. Produtos naturais sintetizados por acoplamentos C-C mediados por H_2

Alguns exemplos de moléculas-alvo estudadas estão representados na Figura 2. Ainda de acordo com o Prof. Stoltz, estas moléculas, que ocorrem naturalmente, possuem propriedades biológicas promissoras, tais como atividade contra bactérias resistentes aos antibióticos, atividade antiproliferativa e ação anti-HIV, além de representarem um desafio para o estado da arte em química sintética.

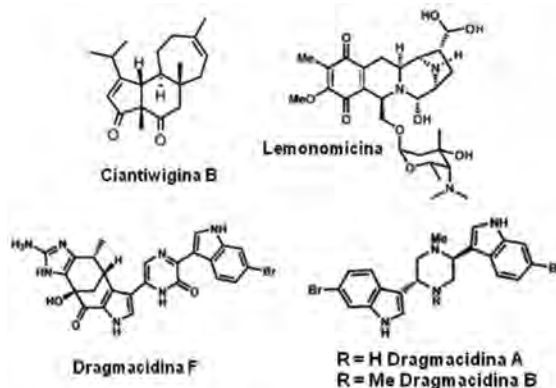


Figura 2. Exemplos de produtos naturais sintetizados pelo grupo do Prof. Stoltz

Já na plenária do Prof. Phil Baran, foram discutidos os avanços alcançados pela Química Orgânica como consequência da preparação de duas moléculas extremamente complexas, sintetizadas na escala de gramas (*scale-up*): Palau'amine e Taxol® (Figura 3).

Para atingir seus objetivos, o grupo de pesquisa do Prof. Baran trabalhou na criação de novas reações com ampla utilidade em ambientes industriais. O Prof. Baran é um jovem pesquisador, considerado brilhante pelo Prof. Carlos Barbas, que o orientou em seu doutorado e que também estava presente no encontro.

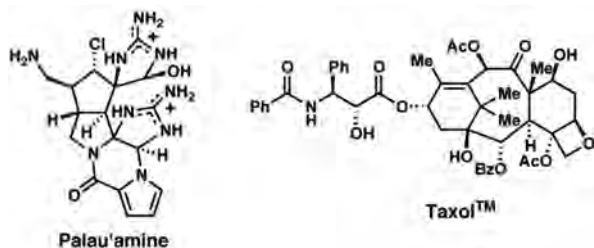
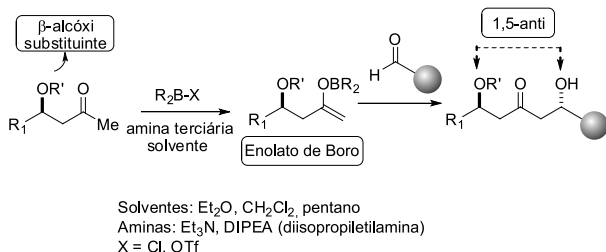


Figura 3. Estruturas da Palau'amine e do Taxol®, sintetizados pelo grupo do Prof. Baran^{5,6}

O professor Luiz Carlos Dias, da UNICAMP, relatou resultados recentes relacionados com o controle estereoquímico de centros 1,5 na adição de enolatos de boro de β -alcóxi metilcetonas a aldeídos (Esquema 5)⁷. O Prof. Dias vem trabalhando nessa área há algum tempo, obtendo resultados muito interessantes que foram aplicados à síntese de inúmeros compostos com interesse farmacológico.



Esquema 5. Adição de enolatos de boro de β -alcóxi metilcetonas a aldeídos

Também foram abordadas na palestra metodologias direcionadas para a síntese total de basiliskamides A e B⁸, ácidos pterídico A e B⁹, dictiostatina¹⁰, a macrolactona migrastatina¹¹ e a goniotritonina (Figura 4). Como destaque, o Prof. Dias está envolvido com o Programa Especial para Pesquisa e Treinamento em Doenças Tropicais da Organização Mundial de Saúde, trabalhando na síntese de potenciais candidatos a fármacos no tratamento da Doença de Chagas e no desenvolvimento

de novas rotas sintéticas para medicamentos genéricos disponíveis no mercado, bem como para aqueles que têm patentes prestes a expirar, tais como a atorvastatina.

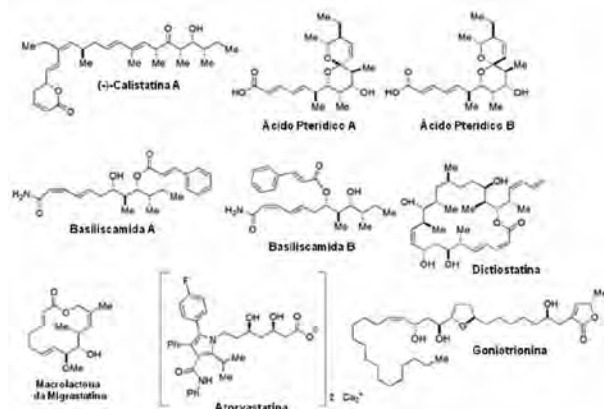


Figura 4. Exemplos de produtos naturais e sintéticos sintetizados pelo grupo do Prof. Dias⁸⁻¹¹

Com a palestra intitulada “*Dihydropyranones as Probes for Biological and Pharmacological Studies*”, o professor Ronaldo A. Pilli, também da UNICAMP, mostrou aspectos importantes na síntese de dihidropirranonas, cujo esqueleto carbônico está presente em muitos produtos naturais. Essas moléculas constituem um alvo sintético atrativo por suas propriedades biológicas e farmacológicas. Em sua palestra, foram destacadas as sínteses de dihidropirranonas naturais e não naturais, tais como os compostos ilustrados na Figura 5, juntamente com alguns resultados *in vitro* contra linhagens celulares do câncer humano, como inibidores da fosfatase (LMW-PTP, PTP-1B e CDC-25) e alguns estudos preliminares *in vivo* já realizados.

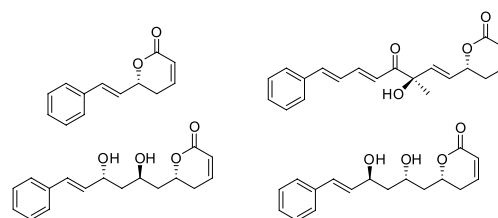
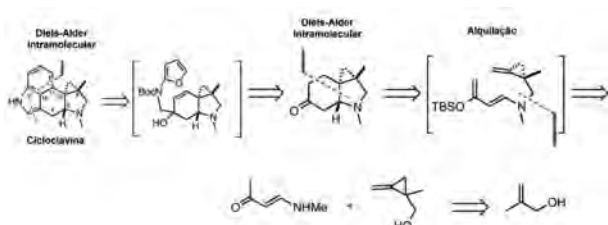


Figura 5. Dihidropirranonas sintetizadas pelo grupo do Prof. Pilli

O Prof. Peter Wipf discutiu novas aproximações na síntese de indóis e alcalóides indólicos, mostrando que são estruturas amplamente utilizadas como *building blocks* na síntese de compostos bioativos,

atrás apenas das piridinas. O plano retrossintético para a síntese da cicloclavina está ilustrado no Esquema 6 e mostra novas metodologias que foram desenvolvidas em seu grupo de pesquisa, destacando a formação dos núcleos indólico e indolinico através de reações de Diels-Alder intramoleculares altamente seletivas, em uma rota sintética com 14 etapas e 1,2% de rendimento total¹².



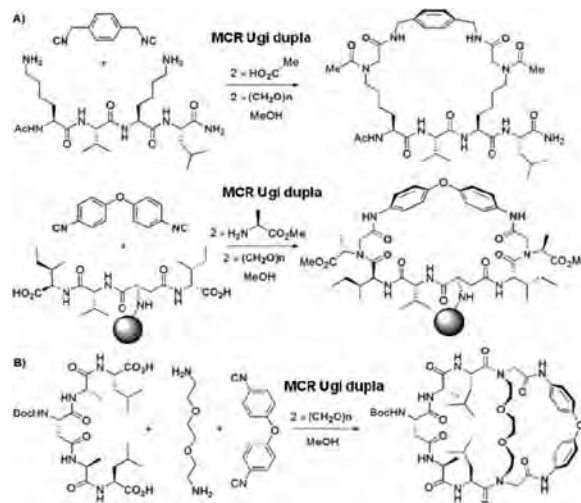
Esquema 6. Retrossíntese da cicloclavina¹²

Como reproduzir a natureza sintetizando pequenos peptídeos conformacionalmente fixos e metabolicamente estáveis? Essa pergunta foi respondida pelo Prof. Daniel Rivera em sua palestra. De acordo com o Prof. Rivera, dentre as muitas soluções, existem duas grandes vertentes: ciclização e *N*-alquilação de peptídeos. A ciclização de peptídeos permite tanto aumentar uma conformação biologicamente ativa como evitar o ataque de exo-peptidases. Por sua vez, a *N*-alquilação apresenta características importantes em peptídeos pequenos, tais como: maior flexibilidade e lipofilicidade, estabilidade a *endo*-peptidases e possibilidade de obtenção de conformações altamente tensas.

De modo geral, os processos que são geralmente estudados requerem sínteses em várias etapas ou etapas sintéticas mais elaboradas. No entanto, uma reação que engloba todos esses requisitos e permite executar tanto a ciclização como a *N*-alquilação de peptídeos em *one pot* é a reação multicomponente de Ugi, uma reação que envolve quatro componentes (UGI-4CR): aldeído (ou cetona), amina, ácido carboxílico e isocianeto. O grupo do Prof. Rivera desenvolveu uma abordagem alternativa com implementação de reações UGI-4CR duplas, baseadas em macrociclições utilizando blocos de construção bifuncionais (Esquema 7)¹³.

O professor Francisco Macias, da Universidad de Cádiz (Espanha), abordou a síntese da Naftotectona A

(Figura 6), uma nova quinona isolada de extratos de folhas de *Tectona grandis*. Este composto apresentou atividade alelopática e provou ser um dos mais abundantes e mais ativos do extrato. Esse composto é bastante promissor, pois sua estrutura é bastante similar à da shikonina, um composto de elevada ação farmacológica¹⁴. A obtenção da Naftotectona A em quantidades maiores possibilitará um estudo de relação estrutura-atividade da molécula.



Esquema 7. Ciclições de peptídeos via reações de Ugi duplas¹³

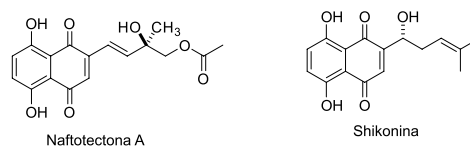


Figura 6. Estruturas da Naftotectona A e da Shikonina

O Prof. Maurício Constantino, da USP (Ribeirão Preto), apresentou uma breve revisão sobre as sínteses realizadas pelo seu grupo de pesquisa ao longo dos últimos 30 anos. A síntese da Baquenolida A¹⁵ e a síntese biomimética de eremantolidos¹⁶ (Figura 7) foram discutidas com maiores detalhes, mostrando “como resultados científicos provenientes de diferentes grupos de pesquisas podem ser colocados juntos, com o objetivo de se resolver um problema sintético”.

SÍNTESE DE HETEROCÍCLICOS

A palestra do Prof. Stefan Bräse foi focada na síntese de compostos heterocíclicos a partir da combinação de

algumas reações, tais como aldol assimétrica (viníloga), oxa-aza-Michael e Diels-Alder, permitindo a síntese de uma série de produtos naturais heterocíclicos benzoanelados¹⁷. Algumas moléculas sintetizadas são mostradas na Figura 8¹⁸.

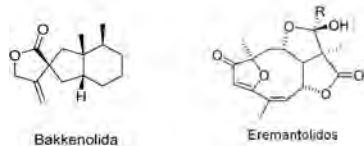


Figura 7. Estruturas da Baquenolida A e dos eremantolidos, sintetizados pelo grupo do Prof. Constantino

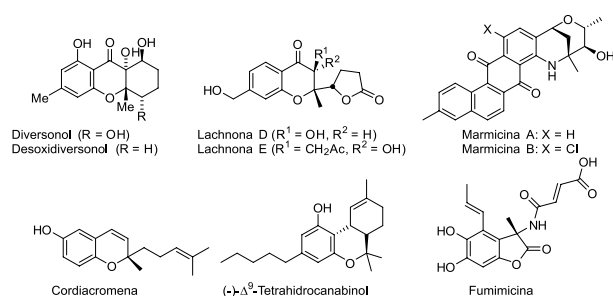


Figura 8. Moléculas sintetizadas pelo grupo do Prof. Bräse¹⁸

Os alcalóides aptaminóides e azafluorantenos são exemplos de famílias de compostos heterocíclicos com estruturas carbônicas complexas e que possuem uma série de atividades biológicas interessantes. A aptamina e a triclisina, respectivamente, são exemplos típicos dessas classes de compostos (Figura 9). Os compostos da classe dos aptaminóides atuam como antioxidantes e captadores de radicais, inibidores enzimáticos, antivirais, antimicrobianos, antifúngicos, antiparasitários, citotóxicos, α -adrenérgicos e antagonistas antidepressivos¹⁹. Algumas propostas sintéticas para essas classes de compostos foram apresentadas na palestra do Prof. Teodoro S. Kaufman, da Universidad de Rosario (Argentina). As sínteses descritas foram relativamente curtas e de bons rendimentos globais (Esquema 8)²⁰.

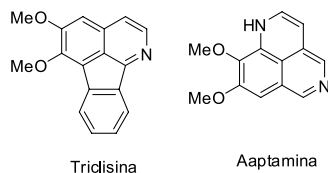
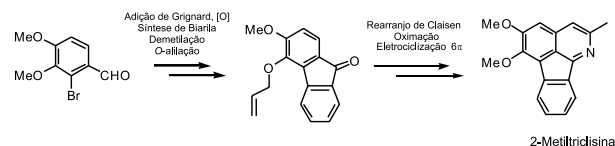


Figura 9. Estruturas dos alcalóides triclisina e aptamina

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

O professor Christian Griesinger discutiu aspectos interessantes a respeito de Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), especialmente sua combinação empregando parâmetros anisotrópicos, como acoplamentos dipolares residuais e deslocamentos químicos anisotrópicos residuais. Esses parâmetros foram demonstrados em uma combinação de métodos quirópticos para fornecer configurações absolutas de moléculas não-cristalizáveis cujas estruturas só podem ser descritas por agrupamentos²¹. Outro ponto discutido foi a aplicação de métodos de RMN para a caracterização de estruturas complexas formadas entre moléculas pequenas e suas proteínas-alvo.



Esquema 8. Estratégia sintética para a síntese de alcalóides azafluorantenos, desenvolvida pelo grupo do Prof. Kaufman²⁰

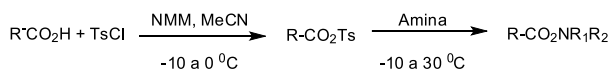
INSERÇÃO C-H

Um tema bastante latente em voga, a oxidação de ligações C-H alifáticas foi discutida pela professora M. Christina White, da University of Illinois (EUA). Apesar de essas transformações serem consideradas pouco seletivas e/ou reativas para utilização de forma rotineira em síntese orgânica, recentemente catalisadores bio-inspirados foram elaborados como os candidatos mais promissores para promover uma maior seletividade em reações intermoleculares de ligações C-H (alifáticas) não ativadas. Esses catalisadores possuem propriedades eletrofílicas e são oriundos de moléculas pequenas.

Em sua palestra, a Prof. White destacou três fatores como cruciais para essa mudança de paradigma na forma como a reatividade de ligações C-H é vista: a) A descoberta do catalisador seletivo Fe(PDP), que opera sob condições sinteticamente úteis (limitando substrato) e confiáveis, fornecendo rendimentos superiores a 50% de produtos mono-oxidados (Esquema 9)²²; b) A delimitação sistemática de “regras” previsíveis para as seletividades observadas, que são generalizáveis a partir de outros oxidantes eletrofílicos; c) a demonstração de que essas regras são aplicáveis em diversas arquiteturas moleculares.

ORGANOCATÁLISE

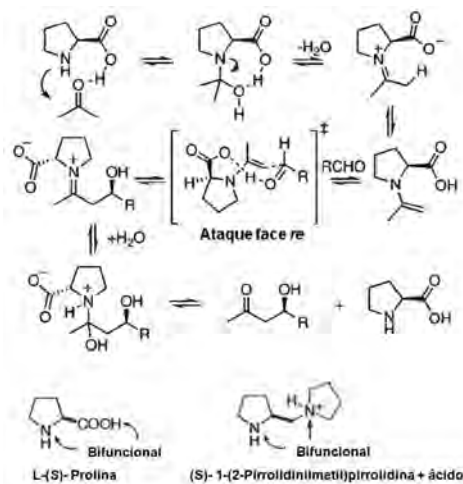
Segundo o Prof. Carlos Barbas III, um dos objetivos principais da Química Orgânica é obter um conjunto de moléculas estereoquimicamente mais complexas a partir de substratos estruturalmente simplificados e facilmente disponíveis, por meio da catálise assimétrica. A inspiração para a síntese de compostos mais complexos sem dúvida é a Natureza, por apresentar moléculas com diversificações estruturais, funcionais e em sua estereoquímica.



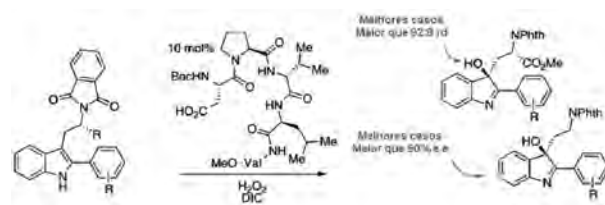
Esquema 9. Oxidação seletiva de ligações C-H alifáticas²²

Aminoácidos e enzimas cumprem bem a tarefa de transformar *building blocks* aquirais em moléculas quirais mais complexas. De acordo com o Prof. Barbas, seu grupo iniciou pesquisa nesse ramo em meados de 1997, quando compararam a semelhança entre a prolina e uma nova classe de anticorpos aldolase que tinha sido desenvolvida anteriormente em seu grupo. Como resultado desses estudos, chegou-se a uma variedade de organocatalisadores assimétricos, que foram aplicados em reações entre cetonas e aldeídos (adições aldólicas, Esquema 10), Michael, Mannich, e Diels-Alder. Foi exposto também como os estudos iniciais em anticorpos enamina têm sido usados para criar uma nova classe de medicamentos chamados anticorpos quimicamente programados. Atualmente, quatro dessas drogas estão em ensaios clínicos nos EUA.

Alguns resultados obtidos no laboratório do professor Scott Miller foram discutidos em sua apresentação, onde se destacam reações orgânicas catalisadas por aminoácidos e peptídeos (Esquema 11)²³. Esses peptídeos são de origem proteinogênica ou de aminoácidos não-naturais. As conexões entre a sequência de peptídeos e a estereosseletividade foram exploradas em uma série de reações onde algumas questões sem resposta mostram que o tema é bastante desafiador. Outro ponto discutido foram as aplicações em síntese e modificações seletivas de moléculas mais complexas, incluindo produtos naturais biologicamente ativos. Como perspectivas, o Prof. Miller pretende generalizar e eventualmente desenhar novos catalisadores a partir da primeira geração que foi estudada.



Esquema 10. Utilização de prolina como organocatalisador em reação de adição aldólica



Esquema 11. Utilização de derivados peptídicos como organocatalisadores²³

COMPOSTOS HIPERVALENTES

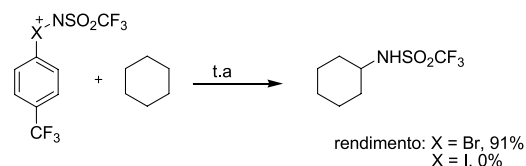
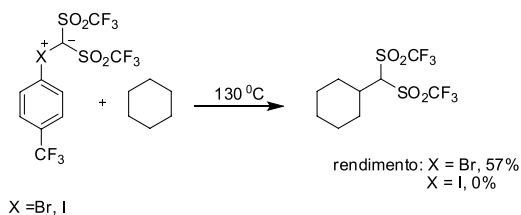
Novas vertentes da química de compostos hipervalentes, mais especificamente iodo e bromo, foram expostas na palestra do Prof. Masahito Ochiai, da University of Tushima, Japão. De acordo com o Prof. Ochiai, a concentração de iodo na água do mar é muito baixa e, portanto, não é economicamente viável sua utilização como matéria-prima na produção de iodo comercial. O iodo produzido no Japão é oriundo da extração de fósseis de 2 milhões de anos, ou por extração de caliche, enquanto a água do mar é o material para a produção de bromo industrial. Isso significa que o recurso de bromo é quase inesgotável. É, portanto, desejável, segundo o Prof. Ochiai, desenvolver uma química de organo-λ3-bromanos hipervalentes.

Os compostos derivados de grupos aril-λ3-iodanila que possuem grupos abandonadores eficientes são chamados de hipernucleófilos. No entanto, grupos aril-λ3-bromanila apresentam essa característica muito mais

acentuada em relação aos derivados de iodo, como se pode observar no Esquema 12²⁴.

ACOMPANHAMENTO DE REAÇÕES ORGÂNICAS POR FT-IR

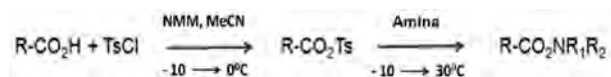
A palestra do representante da empresa Mettler Toledo, Dr. Dominique Hebrault, discutiu e mostrou recentes avanços no acompanhamento de reações orgânicas em tempo-real *in situ* com uso de ATR-FTIR, infravermelho médio (mid-IR), destacando o auxílio no estudo da cinética de reações (Esquema 13)²⁵, bem como no estudo do mecanismo de reação e também agindo como facilitador no desenvolvimento de processos químicos em fluxo²⁶.



Esquema 12. Reações apresentadas pelo Prof. Ochiai²⁴

SÍNTESE AUTOMATIZADA

O professor Peter Seeberger focou sua apresentação no desenvolvimento e uso de plataformas automatizadas totalmente integradas na síntese de oligossacarídeos²⁷. Baseado nessa estratégia, seu grupo de pesquisa está desenvolvendo moléculas candidatas a vacinas contra diversos agentes patógenos. A bactéria *B. anthracis* foi usada como exemplo dessa abordagem²⁸. Também foi abordado o desenvolvimento de uma vacina contra a malária, com incursões acerca do mecanismo de infecção²⁹.



Esquema 13. Investigação cinética de uma reação de acoplamento entre aminoácidos²⁵.

Conclusões

O 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, sem dúvida alguma, foi um evento marcante para a comunidade de químicos orgânicos sintéticos, não só pela qualidade dos palestrantes e trabalhos apresentados como também pela oportunidade propiciada por esse importante encontro de contato com pesquisadores tão iminentes, incluindo um ganhador de prêmio Nobel. Durante os 4 dias do encontro, as atividades fluíram de maneira harmônica e foi criada uma atmosfera de conagração entre os participantes, bastante salutar tanto socialmente quanto do ponto de vista da ocorrência de intercâmbios científicos que poderão trazer seus frutos em um futuro breve. As perspectivas para os próximos encontros que ocorrerão em São Paulo (2013) e Salvador (2015) são de manutenção da alta qualidade científica e de uma expansão ainda maior de sua abrangência nacional e internacional.

Agradecimentos

Agradecemos a toda a comissão organizadora (local, nacional e internacional) do 14th BMOS, que contribuiu decisivamente para a organização e a qualidade científica desse evento, as agências de fomento (CAPES, CNPq e FAP-DF), aos patrocinadores (já citados nesse artigo) e, em especial, a Universidade de Brasília (Instituto de Química, Vice-Reitoria, Decanato de Administração e Finanças e Decanato de Pesquisa e Pós-Graduação), pelo apoio financeiro recebido, sem o qual esse evento não teria sido realizado.

Referências

- Comasseto, J. V.; Pilli, R. A.; Simonelli, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 565.
- Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4930.
- a) Bower, J. F.; Krische, M. J.; *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *43*, 107. b) Bower, J. F.; Kim, I. S.; Patman, R. L.; Krische, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 34. c) Skucas, E.; Ngai, M.-Y.; Komanduri, V.; Krische, M. J.; *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1394. d) Han, S. B.; Hassan, A.; Krische, M. J.; *Synthesis* **2008**, 2669.
- a) Seiple, Ian B.; Su, Shun; Young, Ian S.; Lewis, Chad A.; Yamaguchi, Junichiro; Baran, P. S.; *Ang. Chem. Int. Ed.* **2010**,

- 49, 1095. b) Seiple, I. B.; Su, S.; Young, I. S.; Nakamura, A.; Yamaguchi, J.; Jørgensen, L.; Rodriguez, R. A.; O'Malley, D. P.; Gaich, T.; Köck, M.; Baran, P. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14710.
6. Ishihara, Y.; Baran, P. S.; *Synlett* **2010**, 1733.
7. a) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; Salles, A. G., Jr.; Steil, L. J.; Roush, W. R.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10461. b) Dias, L. C.; Aguilar, A. M.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 4629.
8. Dias, L. C.; Gonçalves, C. C. S.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1017.
9. Dias, L. C.; Salles, A. G., Jr.; *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5584.
10. Dias, L. C.; Lima, D. J. P.; Gonçalves, C. C. S.; Andricopulo, A. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1491.
11. Dias, L. C.; Finelli, F. G.; Conegero, L. S.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6748.
12. a) Petronijevic, F.; Timmons, C.; Cuzzupe, A.; Wipf, P.; *Chem. Commun.* **2009**, 104. b) Petronijevic, F.; Wipf, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, in press.
13. a) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7122. b) Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 3721.
14. Para uma revisão, veja: Volz, N.; Bröhmer, M. C.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S.; *Ind. J. Chem.* **2009**, 1699.
15. Papageorgiou, V. P.; Assimopoulou, A. N.; Couladouros, E. A.; Hepworth, D.; Nicolaou, K. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 270.
16. Brocksom, T. J.; Brocksom, U.; Constantino, M. G.; *Quím. Nova* **2008**, 31, 937.
17. Sass, D. C.; Heleno, V. L. C.; Lopes, J. L. C.; Constantino, M. G.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3977.
18. a) Volz, N.; Bröhmer, M. C.; Bräse, S. *Synlett* **2009**, 550. b) Bröhmer, M. C.; Volz, N.; Bräse, S.; *Synlett* **2009**, 1383. c) Lesch, B.; Toräng, J.; Vanderheiden, S.; Bräse, S.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 555. d) Ay, S.; Gérard, E. M. C.; Shi, M.; Bräse, S.; *Synlett* **2010**, 128. e) Lesch, B.; Toräng, J.; Nieger, M.; Bräse, S.; *Synthesis* **2005**, 1888. f) Gross, P. J.; Hartmann, C. E.; Nieger, M.; Bräse, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 229.
19. Larghi, E. L.; Bohn, M. L.; Kaufman, T. S.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 4257.
20. Silveira, C. C.; Larghi, E. L.; Mendes, S. R.; Bracca, A. B. J.; Rinaldi, F.; Kaufman, T. S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4637.
21. Sun, H.; d'Auvergne, E. J.; Reinscheid, U. M.; Dias, L. C.; Andrade, C. K. Z.; Rocha, R. O.; Griesinger, C.; *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 1811.
22. Chen, M. S.; White, M. C.; *Science* **2010**, 327, 566.
23. Kolundzic, F.; Noshi, M. N.; Tjandra, M.; Movassaghi, M.; Miller, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9104.
24. a) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Hayashi, S.; Nakanishi, W.; *Chem. Commun.* **2010**, 46, 511. b) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Kaneaki, T.; Hayashi, S.; Nakanishi, W.; *Science* **2011**, 332, 448.
25. Shi, W.; Luo, Y.; Luo, X.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14713.
26. a) Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L.; Wittkamp, B.; *Org. Res. Proc. Dev.* **2010**, 14, 393. b) Lange, H.; Carter, C. F.; Hopkin, M. D.; Burke, A.; Goode, J. G.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 765.
27. Seeberger, P. H.; Werz, D. B.; *Nature* **2007**, 446, 1046.
28. a) Tamborrini, M.; Werz, D. B.; Frey, J.; Pluschke, G.; Seeberger, P. H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6581. b) Oberli, M. A.; Tamborrini, M.; Tsai, Y.-H.; Werz, D. B.; Horlacher, T.; Adibekian, A.; Gauss, D.; Möller, H. M.; Pluschke, G.; Seeberger, P. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10239.
29. a) Schofield, L.; Hewitt, M. C.; Evans, K.; Siomos, M. A.; Seeberger, P. H.; *Nature* **2002**, 418, 785. b) Kamena, F.; Tamborrini, M.; Liu, X.; Kwon, Y.-U.; Thompson, F.; Pluschke, G.; Seeberger, P. H.; *Nature Chem. Bio.* **2008**, 4, 238.

Carlos K. Z. Andrade^{1*}, Wender Alves Silva² & Peter Bakuzis³

¹Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970, Brasília/DF, Brasil.

²Laboratório de Planejamento e Síntese de Compostos Ativos (LaPSCA), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970 Brasília/DF, Brasil.

³Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970 Brasília/DF, Brasil.

*e-mail: ckleber@unb.br

As Grandes Oportunidades de Inovação no Setor Químico com os Microreatores

Leandro A. Moreira & Angelo H. L. Machado

O uso de novas tecnologias na transformação de insumos químicos tem importância estratégica para a política de desenvolvimento nacional. O uso de processos competitivos na produção de fármacos, fito e domissanitários, fragrâncias e flavorizantes tem impacto direto no fortalecimento dos nossos setores de química de base e química fina. Neste contexto, os microreatores se apresentam como uma tecnologia atraente por possibilitar um fino controle dos eventos de troca térmica, permitir a intensificação das condições de reação, dispensar espaço físico comumente necessário para a operação de plantas químicas tradicionais, tudo isso em um regime de produção contínua com menor geração de resíduos.

Palavras-chave: *microreatores, síntese química, processos químicos.*

New process technologies to transform chemicals have strategic importance to the national development policy. The implementation of competitive processes to produce API, crop protection products, fragrances and flavors has a direct impact to increase the competitiveness of the Brazilian Bulk and Fine Chemical Industries. In this context, the microreactors emerge as a compelling technology. It allows a fine control of heat exchange events and the intensification of the reaction conditions, dispense the industrial area commonly required for the operation of traditional chemical plants, all in a continuous production system with less waste generation.

Keywords: *microreactors, chemical synthesis, chemical process.*

Introdução

O Brasil tem se consolidado como ator no cenário econômico mundial. Além de um grande mercado consumidor, temos nos colocado como importante parceiro em exportações, garantindo um saldo positivo de 13 bilhões de dólares em nossa balança comercial para o período de janeiro a junho de 2011¹. Apesar deste valor ser 64% superior ao observado no mesmo período de 2010, observa-se que os produtos que mais contribuem para este resultado positivo são matérias-primas para aqueles que compõem a lista de nossas importações. Esta característica, há muito observada em nossas exportações, tem levado o Governo Federal a investir em ações que estimulam o setor produtivo a investir em Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (PD&I).

Dentre os setores estratégicos para esta mudança, o setor químico tem papel central. As importações de produtos diretamente oriundos deste setor são responsáveis por um déficit em nossa balança comercial de 40 bilhões de dólares do déficit total de 105,3 bilhões em nossas importações. Desta forma, investimento em PD&I neste setor tem impacto direto nas políticas de desenvolvimento sócio-econômico nacional. Apesar de nossa indústria petroquímica ser uma das mais importantes e inovadoras do mundo, os setores de química de base e de química fina, incluindo o setor farmoquímico, tem se mostrado tímido em suas ações na busca de inovação. Estes últimos ainda utilizam processos industriais limitados e de competitividade reduzida, deixando o mercado de insumos químicos vulnerável às importações de nossos colegas do Extremo Oriente.

Tal situação contrasta com o crescente número de pós-graduados com treinamento em química que têm egressado das IES brasileiras. Apesar de sua titulação, esses profissionais têm encontrado limitadas oportunidades de emprego no setor industrial nacional. Muito dessa dificuldade se deve aos tímidos investimentos de nossas indústrias químicas em PD&I, atividade que certamente absorveria parte deste pessoal. Contudo, outro fator importante que restringe a absorção desses profissionais por este setor está no seu perfil de formação. A maior parte de nossa PD&I industrial se baseia na inovação incremental e não na inovação radical. Especificamente em indústria química, esta inovação incremental se

traduz nas atividades de implementação de processos industriais competentes em fornecer produtos com custo mais competitivo. Poucos são nossos pós-graduados que têm treinamento em rotinas de ampliação de escala e novas tecnologias para transformações químicas.

Em meio às tecnologias que podem capacitar nossa indústria química neste salto em PD&I, os microreatores oferecem grandes oportunidades, fato que pode ser observado pelo crescente número de publicações científicas e pedidos de patentes que lançam mão desta ferramenta. Este trabalho não busca fazer uma revisão da literatura científica sobre este assunto, uma vez que várias revisões têm sido publicadas recentemente²⁻¹¹. O objetivo deste trabalho é apresentar o que são estes microreatores, quais são as características que os potencializam como ferramenta de inovação numa ampliação de escala e alguns exemplos de sua utilização em transformações químicas comumente empregadas nos setores de química de base, de química fina e farmoquímico.

Os Microreatores

Microreatores são estruturas confeccionadas em aço, polímeros e vidro contendo microcanais com diâmetro da ordem de 10 a 1000 μm e que apresentam duas regiões: a zona de micromistura e a zona de residência (**Figura 1**). Este tipo de tecnologia tem chamado a atenção tanto no ambiente acadêmico quanto no industrial em virtude da sua elevada eficiência no gerenciamento do calor e da cinética reacional¹²⁻¹⁴.

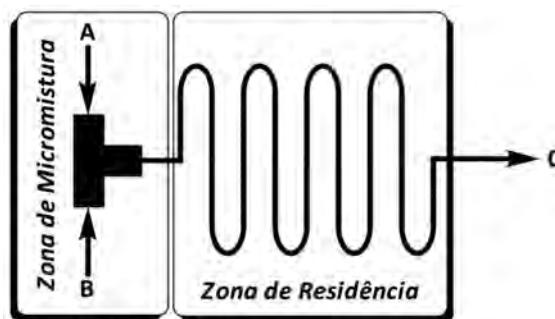


Figura 1. Esquema Geral de um Microreator.

Ao alimentar estruturas deste tipo com um reagente pelo ponto A e outro reagente pelo ponto B, o encontro dessas soluções acontece em um ponto diminuto do

reator, com elevado grau de mistura e troca térmica. Esta última é uma característica dependente da superfície interna do reator que estará em contato com o meio de reação. Para exemplificar como esta característica é maximizada em um microreator, suponha o aquecimento de 1 cm³ de água sendo feito em: um reator cilíndrico tradicional com 0,60 cm de raio e 0,9 cm de altura; um microreator cilíndrico com raio de 0,06 cm e 90 cm de comprimento. No sistema tradicional, a área de troca térmica máxima será de aproximadamente 3,4 cm², dez vezes menor que no microreator proposto. Apesar do comprimento deste último ser 10 vezes maior que o do reator cilíndrico tradicional, o espaço necessário para acomodar este microcanal não aumenta na mesma proporção que o comprimento. Em outras palavras, o microreator proporciona uma melhora na troca térmica com um baixo impacto na demanda por espaço para sua instalação. Esta característica confere ao microreator maior segurança no gerenciamento do calor envolvido na reação quando comparado com os reatores tradicionais, além de evitar a formação de pontos quentes, fato comum em reatores de escala produtiva.

Assim como nos processos químicos em semi-batelada, onde um dos reagentes é dosado a outro já contido num reator tradicional, a cinética de uma transformação num microreator é facilmente controlada pela taxa de introdução dos reagentes na zona de micromistura. Esta característica do microreator permite também a gestão da troca térmica do sistema, a redução do calor acumulado no meio de reação e, conseqüentemente, um melhor controle de eventos indesejados num processo químico, tais como irreprodutibilidade, pontos quentes (*hotspots*), formação de impurezas e descontrole da reação (*runaway reaction*).

Os reatores tradicionais, por terem uma considerável distância entre suas paredes e o seu centro, apresentam gradientes de temperatura. As regiões mais próximas das paredes, onde ocorre a troca térmica com a camisa do reator, apresentam temperaturas superiores às observadas nas proximidades do eixo do mecanismo de agitação. Este fenômeno não é observado nos microreatores em virtude de grande proximidade que há entre suas paredes e o seu centro, o que lhe garante uma maior homogeneidade térmica.

Ao contrário de reatores tradicionais, o microreator apresenta apenas um ponto quente localizado na zona de micromistura. Isto se deve ao encontro dos reagentes

naquele ponto diminuto. Contudo, como a quantidade desses reagentes que se encontram é pequena, a grande capacidade de troca térmica promove a eficiente gestão deste calor. Desta forma, a minimização dos pontos quentes nos microreatores pode promover uma maior seletividade e aumento no rendimento de reações químicas quando comparada com reações executadas em reatores tradicionais, fato que promove a redução na geração de resíduos. Esta característica, em alguns casos, viabiliza a realização da reação seguinte na rota de síntese em uma segunda microestrutura sem a necessidade de *work-up* da reação predecessora (*telescoping*).

O fácil gerenciamento do calor liberado pela reação também viabiliza o uso de meios reacionais mais concentrados que aqueles utilizados no modo tradicional de execução com um nível de segurança superior, promovendo a redução do quantitativo de solvente empregado. Todas estas características enquadram a tecnologia de microreatores nos princípios da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*) (**Figura 2**)¹⁵.

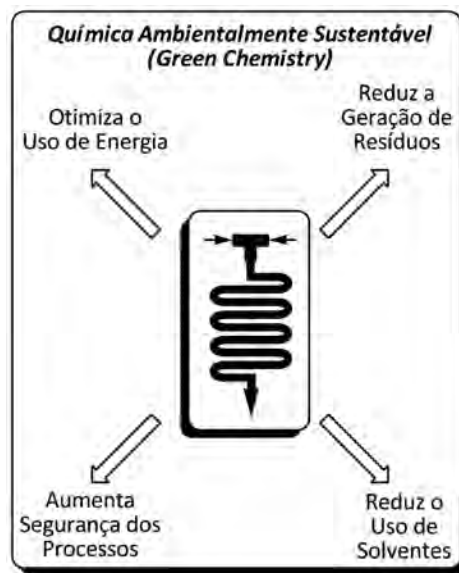


Figura 2. Microreator: Uma alternativa na busca da Química Ambientalmente Sustentável (*Green Chemistry*).

A AMPLIAÇÃO DE ESCALA

Em um processo onde se usam reatores tradicionais, o ato de uma ampliação de escala ocorre por meio do aumento do volume do vaso reacional (*scale up*). O

desafio na ampliação de escala em reatores tradicionais reside em garantir a mesma qualidade de agitação e troca térmica tanto em reatores de volumes menores, como 50 litros, quanto em vasos de reação maiores, como os de 10 m³. Estes eventos não se fazem necessários quando se emprega a tecnologia de microreatores, uma vez que a ampliação de escala não ocorre pelo aumento do tamanho das microestruturas, mas sim pelo aumento no número de microestruturas (*numbering up*). Desta forma, uma vez otimizado um processo, o aumento de escala ocorre pela instalação de outras unidades de microestruturas com as mesmas características daquela empregada na otimização do processo (**Figura 3**). Esta característica tem atraído a atenção das indústrias que, cada vez mais, têm se interessado e investido na aplicação desta tecnologia¹⁶.

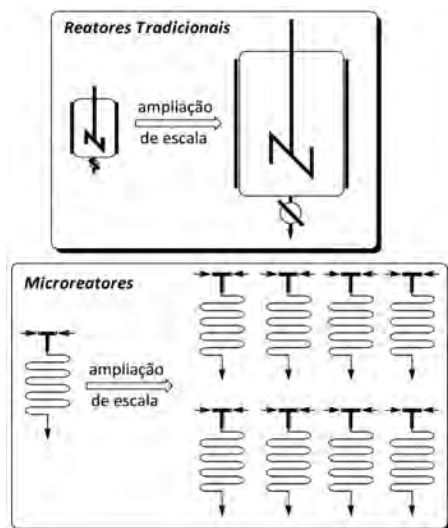


Figura 3. Ampliação de escala em reatores tradicionais e microreator.

Outra característica importante ao se introduzir microreatores em uma rotina de produção é a facilidade de implementação de controles em processo. Detectores de temperatura, pH, UV-VIS, DAD, IV (próximo ou médio), RAMAN ou índice de refração podem ser instalados em série com os microcanais, permitindo o acompanhamento *in line* dos eventos. Este fato dispensa os excessivos tempos empregados na coleta, transporte, análise e expedição de resultados normalmente observados nas análises para controle do processo. Esta agilidade na observação da evolução do processo garante

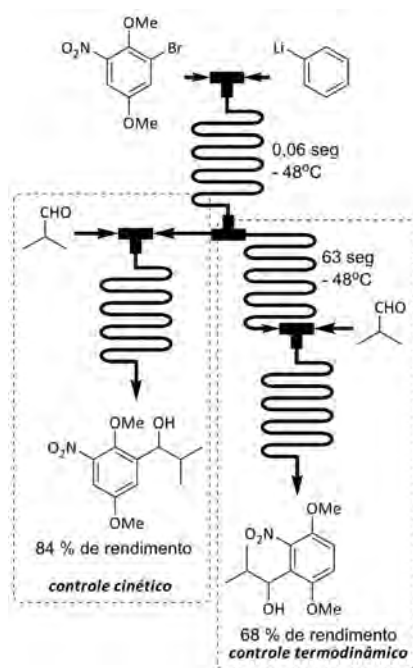
uma tomada de decisão imediata que auxilia na gestão do controle de qualidade do processo em execução.

EXEMPLOS DO USO DE MICROREACTORES NA TRANSFORMAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ORGÂNICAS

Dentre as várias reações de substâncias orgânicas, reações de cinética muito rápida (tempo de duração menor que 10 segundos), altamente exotérmicas, autocatalíticas ou que envolvem intermediários instáveis têm sido aquelas que melhor têm demonstrado o potencial desta tecnologia no que tange à segurança de processos¹⁷⁻¹⁸. Oxidações, reduções, nitrações, sulfonações, neutralizações, transmetalizações e reações de adição ou substituição com reagentes organometálicos estão em meio às transformações que já tiveram a sua utilização em microreatores testada. Um exemplo recente desta classe de reações é o trabalho de Yoshida e colaboradores na transmetalização de haletos de arila e posterior adição do organometálico gerado a aldeídos.¹⁹ Além de verificar o escopo da transmetalização frente a vários eletrófilos, os autores alcançaram o fácil controle entre a formação do produto de adição cinético ou o produto de adição termodinâmico apenas pela alteração do tempo de residência do organometálico gerado (**Esquema 1**).

Uma outra importante aplicação dos microreatores está na realização de reações onde são formados intermediários que se decompõem facilmente. Em virtude da fácil gestão térmica e da possibilidade de controle do fluxo de passagem dos reagentes pelo microreator, o tempo de exposição desse tipo de intermediário lábil pode ser ajustado de modo que este, assim que formado, seja colocado em contato com o reagente seguinte, antes de sua decomposição. Um bom exemplo desta estratégia foi descrito por Yoshida e colaboradores para a oxidação de alcoóis a aldeídos ou cetonas nas condições de reação tipo Moffat-Swern (**Esquema 2**)²⁰. Esta reação leva a intermediários catiônicos de enxofre que facilmente sofrem rearranjos moleculares do tipo Pummerer, fato que é acelerado em temperaturas próximas da ambiente quando esta reação é realizada em um esquema de reação tradicional. Em um primeiro microreator, foram introduzidas duas soluções: dimetilsulfóxido (DMSO) em CH₂Cl₂ (4,0 mol.L⁻¹) e anidrido trifluoroacético (ATFA) em CH₂Cl₂ (2,4 mol.L⁻¹), ambas com fluxo de 1,0

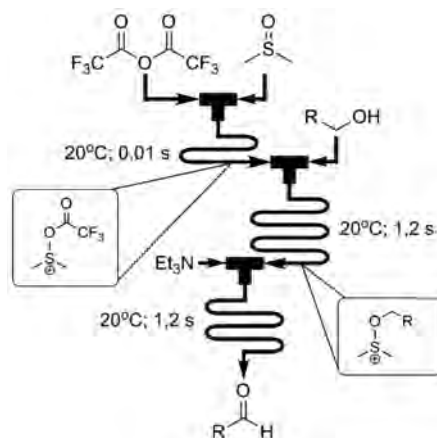
mL.min⁻¹. Esta reação foi mantida na zona de residência por 0,01 segundo e foi colocada a reagir em um segundo microreator com uma solução de álcool primário ou secundário em CH₂Cl₂ (1 mol.L⁻¹; 2,0 mL.min⁻¹), com um tempo de residência de 1,2 segundo. A solução do intermediário foi submetida à presença de solução de trietilamina (Et₃N) em CH₂Cl₂ (1,45 mol.L⁻¹; 4,0 mL.min⁻¹), em um terceiro microreator, por um período de residência de 1,2 segundo. A solução resultante contendo o produto de oxidação foi então conduzida a um reator tradicional contendo água, onde a finalização da reação foi feita. Este procedimento foi todo realizado a 20 °C, temperatura na qual são obtidos baixos rendimentos do produto de oxidação por conta dos rearranjos sofridos pelos intermediários ao se realizar esta transformação em um reator tradicional.



Esquema 1. Controle na formação do produto de adição cinética ou termodinâmica por meio da variação do tempo de residência do organometálico intermediário.

Reações de cinética lenta também têm sido realizadas com sucesso em microreatores. O uso desta tecnologia permite a intensificação das condições de reação, com melhora no rendimento e seletividade, pelo uso de soluções mais concentradas que as usualmente empregadas nas

reações conduzidas da maneira tradicional. Um exemplo interessante da aplicação deste conceito em uma reação organocatalisada foi recentemente descrito por Seeberger e colaboradores²¹. Neste trabalho, os autores obtêm, por meio do uso de microreatores, rendimento e seletividade semelhantes aos descritos por Arvidsson e colaboradores para a mesma transformação realizada do modo tradicional (**Esquema 3**)²².

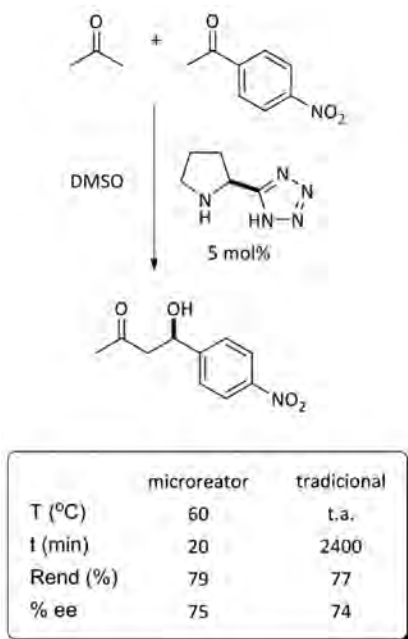


Esquema 2. Utilização de microreatores na reação de oxidação de álcoois para aldeídos ou cetonas.

Ainda sobre a intensificação de condições de reação, Kappe e colaboradores apresentaram os microreatores como uma alternativa ao uso de microondas, ao comparar as elevadas temperaturas pontuais e os curtos tempos de exposição desta radiação com a utilização de um microreator trabalhando com elevadas temperaturas e curtos tempos de residência²³. Entre as reações testadas, encontram-se cicloadição de Diels-Alder, rearranjos de Newman-Kwart e Claisen, síntese de indol de Fischer, aminação de Hartwig-Buchwald e transesterificação e esterificação com metanol e etanol supercrítico, todas com rendimentos compatíveis com os obtidos pela irradiação com microondas.

Um grande potencial de aplicação do uso da tecnologia de microreatores em síntese orgânica foi recentemente demonstrado com a preparação do Ibuprofeno descrita por McQuade e colaboradores²⁴. Todas as 3 reações foram previamente otimizadas em microreatores separados e por fim a síntese deste Ingrediente Farmaceuticamente Ativo (IFA) foi realizada em um arranjo sequencial de 3 microreatores. Não foi realizado nenhum procedimento de

purificação dos intermediários e somente o produto final foi purificado por recristalização. Os microreatores foram montados com 500 cm de tubos de Teflon e quatro *Seringe Pumps*. A produtividade do processo foi de 9 mg/minuto do ibuprofeno bruto em um rendimento químico de 68 % (Esquema 4).

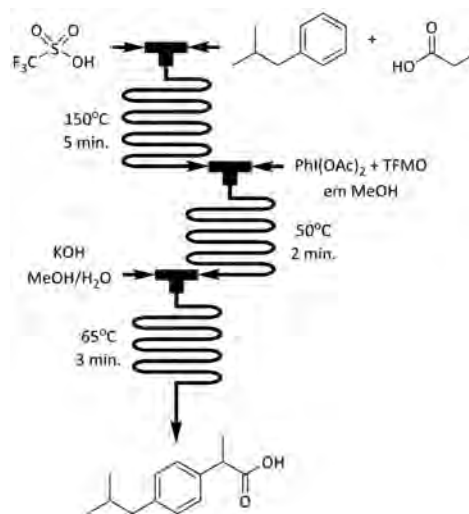


Esquema 3. Comparação entre reação organocatalisada conduzida de maneira tradicional com uma intensificada pelo uso de microreatores.

Outra estratégia associada ao uso de microreatores que merece destaque se baseia na imobilização de reagentes em suportes sólidos e a sua utilização no preenchimento de microcanais que atuam como microreatores. Um exemplo desta utilização é a síntese de triazóis descrita por Ley e colaboradores²⁵. Neste trabalho, a preparação de fenilacetilenos por meio da reação entre diazofosfonato de Bestmann–Ohira e aldeídos benzílicos mediada por base foi inicialmente otimizada em um microreator. A purificação dos fenilacetilenos gerados foi feita em série pela ação de resinas básicas e ácidas e levou à obtenção dos produtos em bons rendimentos e pureza superior a 95% verificada por ¹H RMN (Esquema 5).

Em seguida, os autores realizaram uma sequência de três reações (oxidação/olefinação/ciclicização *click*) em um esquema *tandem*. Os três insumos foram passados através de uma coluna contendo o agente

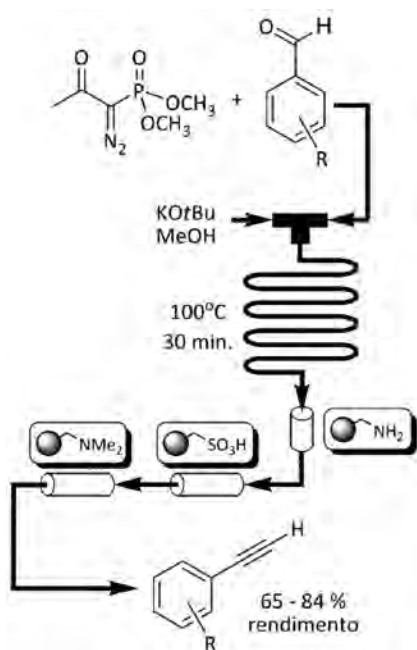
oxidante TEMPO suportado em uma resina aniônica que transformou o álcool benzílico no respectivo aldeído. Este último reagiu com o diazofosfonato de Bestmann–Ohira para formar o fenilacetileno intermediário logo após a introdução da solução etanólica de K⁺tBu na zona de micromistura. Após permanecer 48 minutos a 100 °C na zona de residência, a benzilazida reagiu com o fenilacetileno intermediário após passagem pelos microreatores contendo CuI e tiouréia suportadas. Na sequência, o produto foi purificado pela passagem pelos microreatores contendo resina básica, ácida e novamente básica, rendendo o triazol em 55% de rendimento após recristalização e pureza superior a 95 % determinada por ¹H RMN e CL-EM. (Esquema 6)



Esquema 4. Síntese do Ibuprofeno em microreatores.

Outro exemplo interessante do uso de reagentes suportados em microreatores é o trabalho de Kirschning e colaboradores no uso de nanopartículas magnéticas baseadas em Fe₃O₄/Fe₂O₃ e recobertas com sílica²⁶. Após preencher um microcanal com as nanopartículas, estas foram mantidas no microreator pela ação de um campo magnético. Além de manter o material fixo no microreator, o campo magnético aplicado promoveu o aquecimento das nanopartículas por meio de um fenômeno conhecido como hipertermia magneticamente induzida. Desta forma, não se fez necessário o uso de qualquer fonte de calor tradicional para manter a temperatura desejada no microreator. Dentre as transformações realizadas, encontram-se transesterificação, heterociclicização, rearranjo de Claisen,

aminação de Hartwig-Buchwald, metátese eneino para fechamento de anel e olefinação de Wittig, todas com rendimentos compatíveis com os descritos para o uso de reatores tradicionais. Além destes exemplos, os autores funcionalizaram as nanopartículas magnéticas recobertas com sílica com um sal de amônio quaternário capaz de suportar paládio (0) e testaram esta nova nanopartícula nos acoplamentos de Heck e Suzuki, obtendo mais uma vez rendimentos compatíveis ou melhores que os descritos para o uso de reatores tradicionais e a possibilidade de reciclo das nanopartículas funcionalizadas empregadas. A análise por ICP-MS dos produtos de Suzuki e Heck obtidos revelou a presença de 34 ppm e 100 ppm de paládio, respectivamente (**Esquema 7**).

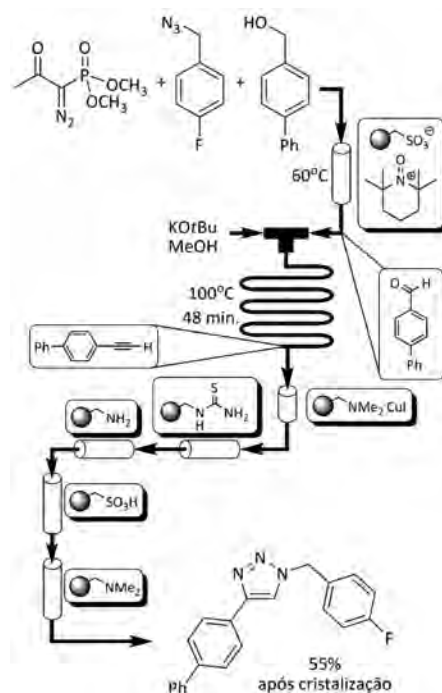


Esquema 5. Utilização de reagentes suportados em série com microreator na síntese de fenilacetilenos.

Conclusões

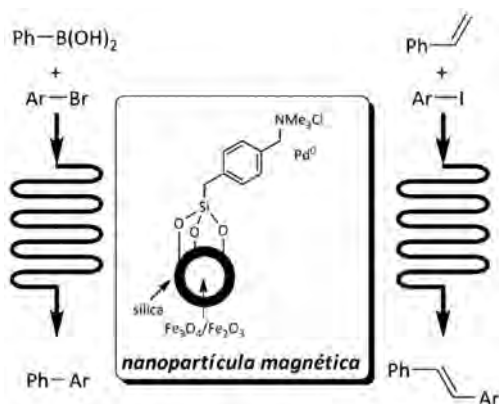
Como colocado ao término da introdução deste trabalho, não foi objetivo aqui fazer uma abrangente revisão da literatura sobre os microreatores. Este trabalho buscou discutir as características dessa tecnologia e apresentar o potencial desta ferramenta ao leitor por meio de alguns exemplos de seu uso em diferentes tipos de reações químicas. Neste mesmo espírito, cabe chamar a atenção

para dois artigos recentes que discutem quais são os reais benefícios desta tecnologia, em especial quando tratamos de reações em escala de laboratório.²⁷⁻²⁸ Apesar das ressalvas apontadas nestes artigos, seus autores reconhecem o uso de microreatores como uma importante ferramenta para a indústria química, em especial quando tratamos de reações onde a gestão térmica merece especial atenção.



Esquema 6. Utilização de reagentes suportados em série com microreator na síntese de triazóis em uma sequência *tandem* oxidação/olefinação/ciclização.

Já é possível encontrar no Brasil grupos de pesquisas que buscam se capacitar no conhecimento sobre os microreatores. Certamente, os profissionais químicos que tiverem a oportunidade de entrar em contato com esta tecnologia serão profissionais diferenciados no mercado de trabalho, tendo em vista que este tema, assim como a ampliação de escala, não é normalmente abordado nos nossos cursos de graduação e pós-graduação. Fomentar profissionais químicos a conhecer os procedimentos e ferramentas de ampliação de escala é uma ação importante no fortalecimento dos setores de nossa indústria química que ainda não se mostram competitivos, um passo importante para a consolidação do Brasil no cenário sócio-econômico mundial.



Esquema 7. Uso de nanopartículas magnéticas funcionalizadas como ligantes para paládio e fonte de calor para reações de Heck e Suzuki.

Referências

1. http://www.desenvolvimento.gov.br/arquivos/dwnl_1312201939.pdf, consultado em 16 de outubro de 2011.
2. Rasheed, M.; Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 357.
3. Hintermair, U.; Franciò, G.; Leitner, W. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 3691.
4. Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 4583.
5. Hessel, V.; Cortese, B.; deCroon, M. H. J. *M Chem. Eng. Sci.* **2011**, 66, 1426.
6. Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem* **2011**, 4, 331.
7. Webster, A.; Greenman, J.; Haswell, S. J. *J. Chem. Tech. Biotech.* **2011**, 86, 10.
8. Matosevic, S.; Szita, N.; Baganz, F. *Chem. Tech. Biotech.* **2011**, 86, 325.
9. Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *J. Het. Chem.* **2011**, 48, 11.
10. Sachse, A.; Galarneau, A.; Coq, B.; Fajula, F. *New J. Chem.* **2011**, 35, 259.
11. Mawatari, K.; Kazoe, Y.; Aota, A.; Tsukahara, T.; Sato, K.; Kitamori, T. *J. Flow Chem.* **2011**, 1, 3.
12. Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2300.
13. Rubin, A. E.; Tummala, S.; Both, D. A.; Wang, C.; Delaney, E. J. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2794.
14. Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottsponer, M.; Eyholzer, M.; Kockmann, N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 905.
15. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: 1998.
16. Como prova deste interesse, podemos citar o fato do corpo editorial dos periódicos *Chemical Engineering & Technology* e *Organic Process Research & Development*, ambas publicações voltadas para indústria, terem dedicado números especiais (números 3 e 4 de 2005 e nº 5 de 2008, respectivamente) para o desenvolvimento de processos em microreatores.
17. Roberge, D. M.; Ducry, L.; Bieler, N.; Cretton, P.; Zimmermann, B. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28, 318.
18. Roberge, D. M.; Zimmermann, B.; Rainone, F.; Gottsponer, M.; Eyholzer, M.; Kockmann, N. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, 12, 905.
19. Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8063.
20. Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2413.
21. Odedra, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2699.
22. Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4287.
23. Razaq, T.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1321.
24. Bogdan, A. R.; Poe, S. L.; Kubis, D. C.; Broadwater, S. J.; McQuade, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 8547.
25. Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Mansfield, A. C.; Smith, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4017.
26. Ceylan, S.; Friese, C.; Lammel, C.; Mazac, K.; Kirschning, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8950.
27. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7502.
28. Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T. Blackmond, D. G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2478.

Leandro A. Moreira & Angelo H. L. Machado*

¹Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas, Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, 4478, CEP 70904-970, Asa Norte, Brasília/DF, Brasil.

*e-mail: nagelo@unb.br

Conversão de Glicerol a Aditivos de Combustíveis por Catálise com Líquido Iônico sob Irradiação Micro-ondas

Fabio G. Zanin & Alcindo A. Dos Santos

O glicerol, principal subproduto oriundo da produção de biodiesel em processos de transesterificação, foi convertido em diversos compostos que apresentam propriedades aditivas a combustíveis. As transformações foram assistidas por catálise com um líquido iônico (ácido de Brønsted: metanosulfonato de *N*-metil-2-pirrolidônio), sob irradiação micro-ondas, permitindo a obtenção dos correspondentes produtos em altos rendimentos, seletividades e baixos tempos reacionais.

Palavras-chave: *aditivos, biodiesel, glicerol.*

Glycerol, the major transesterification biodiesel byproduct, was converted into many fuel additive compounds. The transformations were catalyzed by an ionic liquid (Brønsted acid, *N*-methyl-2-pyrrolidonium methanesulfonate), under microwave irradiation allowing the production of these compounds in high yields, selectivity and very short reaction times.

Keywords: *additives, biodiesel, glycerol.*

Introdução

Os esforços recentes na busca de fontes de energia renováveis, bem como o desenvolvimento de processos de produção de energia para substituir os baseados em fontes fósseis, têm resultado em uma enorme produção de biodiesel por todo o planeta. A transesterificação de óleos vegetais (triacilglicerídeos) é um dos mais importantes processos de produção de biodiesel, um substituinte renovável para o diesel mineral. O glicerol, principal subproduto da transesterificação de óleos vegetais, corresponde a aproximadamente 10% da massa total do novo diesel produzido¹. Apesar de atualmente muitos processos alternativos de transesterificação serem conhecidos, os baseados na reação entre óleos vegetais e metanol catalisada por hidróxido de sódio ou potássio continuam sendo os mais comuns e economicamente viáveis².

De acordo com Darol Brown, presidente de uma companhia de consultoria oleoquímica americana, aproximadamente dois terços de toda a produção de glicerol no mundo vem do processo de produção de biodiesel³. Combinadas, as produções dos EUA e da Europa em 2008 corresponderam a 1,2 milhões de toneladas, quase o triplo da produção de 2004. Desde 2005, muitas companhias por todo o planeta têm divulgado suas intenções de ampliar suas atividades para a utilização de glicerol como materiais de partida. Nesta lista, encontram-se a Dow Chemical, Solvay, Archer Daniels Midland, a *joint venture* entre Cargill e Ashland, Quattor, Hustman Corporation, Linde, etc.

De acordo com especialistas e alguns pesquisadores dessas companhias, o glicerol pode ser empregado como material de partida para a produção de novas commodities, atualmente baseadas na petroquímica, tais como ácido acrílico, epiclodrina, propileno glicol, propileno, hidrogênio, metanol, carbonato de glicerina e outros^{1,3,4}. A Glycos iniciou atividades em 2008, comercializando tecnologia para converter glicerol, por ação de micro-organismos, em ácidos láctico e succínico, 1,2-propanodiol, 1,4-butanodiol, etanol e outros compostos químicos de base. Essas últimas transformações são muito promissoras, mas de acordo com Richard Cilento, seus micro-organismos podem ser mortos por contaminantes do glicerol oriundo das companhias de biodiesel³.

Devido a essa crescente produção de biodiesel, especialmente no Brasil, toneladas e toneladas de glicerol contaminado, proveniente desses processos, têm sido produzidas e impropriamente estocadas a céu aberto acarretando em sério problema de contaminação ambiental. Dependendo do processo empregado, especialmente aqueles baseados em catálise alcalina, a qualidade do glicerol paralelamente produzido é tão baixa que processos de purificação tornam-se economicamente inviáveis e proibitivos para quaisquer operações comerciais.

Com base no que apresentamos acima, torna-se evidente a importância no desenvolvimento de processos verdes em toda a cadeia de produção de biodiesel.

Recentemente, nós desenvolvemos uma alternativa verde de produção de biodiesel etílico usando um catalisador (líquido iônico) facilmente preparado *in situ*, a partir de reagentes comerciais e empregando o próprio óleo vegetal como solvente⁵. Observamos que a etanolise catalisada se processa igualmente bem sob aquecimento convencional⁵, assim como sob irradiação micro-ondas⁶ e também em dióxido de carbono supercrítico⁷, sendo que estas duas últimas encontram grande apelo ambiental.

Através desses processos, ao final da reação, ocorre a rápida e limpa separação de fases, sendo que a de menor densidade corresponde ao biodiesel etílico e a mais densa é composta pelo glicerol e o catalisador (líquido iônico).

Como a reação de transesterificação (entre triacilglicerídeo e etanol) foi eficientemente promovida pelo catalisador (líquido iônico), imaginamos que o glicerol poderia ser convertido, por ação do mesmo catalisador, a outros compostos, também por reações de transesterificação ou de similar mecanismo.

Neste trabalho, reportamos a conversão do glicerol em diversos compostos que apresentaram ação aditiva em biodiesel, diesel e blendas destes.

Materiais e Métodos

Todos os reagentes são comercialmente disponíveis e utilizados sem tratamento adicional. As reações foram conduzidas em um aparelho de micro-ondas CEM Discover. As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu GC2014 acoplado a um injetor automático AOC20i e coluna DB5HT (30 m x 0,32 mm x 0,1 µm). A rampa de aquecimento utilizada

foi 40 °C (5 minutos) até 250 °C (10 °C.min⁻¹) e posterior aquecimento até 350 °C (25 °C.min⁻¹, 5 minutos), pressão 80 kPa e fluxo total de 75,1 mL.min⁻¹. Os tempos de retenção dos compostos são (em minutos): **(1)**: 9,72; **(4a)**: 9,36 e 10,46; **(4b)**: 12,72; **(4c)**: 13,98; **(5)**: 9,75 ; **(6)**: 5,67; **(9a)**: 9,93; **(9b)**: 9,52; **(10a)**: 12,65; **(10b)**: 12,49.

O líquido iônico **3** foi preparado pela adição lenta de 0,1 mol (6,54 mL) de ácido metanossulfônico a um balão de 50 mL, em banho de gelo, com 30 mL de benzeno e 0,1 mol (9,72 mL) de *N*-metil-2-pirrolidona, sob agitação magnética. Após 4 h de reação, o benzeno foi removido sob aquecimento a 1-5 mmHg por 1 h. Os compostos **4a**, **4b** e **4c** foram obtidos por reação de glicerol com acetato de etila ou ácido acético, conforme metodologias listadas no Esquema 1. O composto **5** foi obtido pela reação de glicerol com 2,2-dimetóxi-propano e/ou acetona com acetato de etila, conforme o esquema 3. O composto **6** foi obtido pela reação de glicerol com 2,2-dimetóxi-propano e/ou acetona, de acordo com os esquemas 2 e 3. Os compostos **9a** e **10a** foram sintetizados através da reação do glicerol com butanal e **9b** e **10b** foram preparados pela reação do glicerol com butanal, na presença de acetato de etila, conforme esquema 4.

Resultados e Discussão

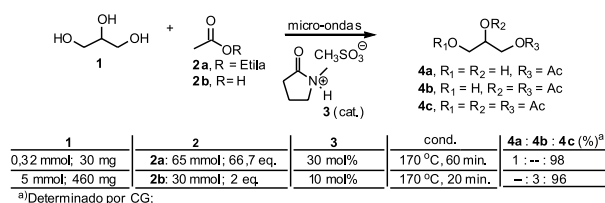
A triacetina⁸⁻¹³ é um composto químico de grande importância e variada aplicação, classicamente produzida por catálise com ácido sulfúrico.¹³ Essa substância tem sido usada em formulações de biodiesel, resultando em um combustível final com melhor desempenho a baixas temperaturas e melhores propriedades de viscosidade. Delgado e colaboradores⁹ descreveram o uso de acetais, derivados de glicerol, como aditivos que melhoram propriedades tais como ponto de fluidez e viscosidade quando empregados como aditivos em ésteres metílicos e etílicos de ácidos graxos.

Neste trabalho, investigamos a preparação de uma série de compostos derivados do glicerol por catálise com um líquido iônico que, em trabalhos anteriores, demonstramos ser eficiente catalisador na produção de biodiesel etílico, por transesterificação de triacilglicerídeos⁵⁻⁷.

Inicialmente, estudamos a conversão do glicerol na triacetina (**4c**) sob diferentes condições e empregando acetato de etila (**2a**) ou ácido acético (**2b**) como reagentes, por catálise com um líquido iônico (**3**). No Esquema 1,

estão apresentados os resultados desses experimentos.

Como se pode observar, a distribuição entre os produtos mono- (**4a**) e di-acetilados (**4b**) é muito pequena em ambos os casos, com favorecimento para o produto triacetilado (**4c**). Com ácido acético, foi possível obter o produto de interesse em excelente rendimento, menor tempo reacional (20 minutos), menor quantidade do catalisador (1/3 do requerido quando acetato de etila foi empregado) e uma relação estequiométrica entre glicerol e o doador de acetato de 1:2, ao passo que quando acetato de etila foi empregado como agente acetilante, a relação estequiométrica entre glicerol (**1**) e **2a** foi de 1:66,7 para que houvesse conversão completa. Esses resultados sugerem fortemente que o ácido acético pode tanto estar agindo como reagente quanto como co-catalisador da transformação, uma vez que o líquido iônico (catalisador) age como um ácido de Brønsted, assim como estaria agindo o próprio ácido acético.



Esquema 1. Preparação da triacetina (**4c**) por reação de acetato de etila (**2a**) ou ácido acético com glicerol (**1**), sob irradiação micro-ondas e o catalisador **3**.

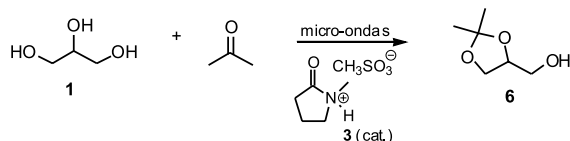
Essas reações foram conduzidas com amostras puras de glicerol e também com misturas glicerol/líquido iônico provenientes de reações de transesterificação de óleos vegetais com etanol, apresentando mesmo desempenho. Nesses casos, depois de terminada a reação de transesterificação, a fase mais densa (glicerol + líquido iônico) foi separada da menos densa (biodiesel etílico) e a ela foi acrescido quantidade apropriada do agente acetilante e submetido à reação por irradiação micro-ondas.

Terminadas essas reações, a triacetina pôde ser facilmente recuperada por extração da mistura reacional com hexano, mas visando a desenvolver processos mais práticos e que pudessem encontrar apelo industrial, conduzimos experimentos onde o próprio biodiesel foi empregado como solvente para a extração, o que resultaria em biodiesel aditivado e recuperação do líquido iônico para sua reutilização. Esse tratamento foi

bastante eficiente uma vez que a triacetina, assim como o biodiesel, é bem menos polar que o líquido iônico.

Garcia e colaboradores¹⁴ reportaram a preparação e formulação de blends de diesel/biodiesel com o acetal-acetato **5** e demonstraram que este, isoladamente ou em associação com a triacetina (**4c**), confere melhorias em algumas propriedades do combustível final. Vários parâmetros foram avaliados e foi observado que o composto **5** não traz melhorias nas propriedades de refrigeração como **4c**, contudo não exerce qualquer efeito negativo. Por outro lado, **5** produz efeito positivo sobre a viscosidade do combustível o que está de acordo com as exigências estabelecidas (Padrões ASTM D6751 e EN 14214) para ponto de ignição e estabilidade a oxidação de combustíveis.

Assim, decidimos investigar a conversão do glicerol ao acetal-acetato **5** sob irradiação micro-ondas por ação do catalisador **3**. Em uma primeira investigação, conduzimos experimentos a fim de encontrar as condições ótimas para total conversão do glicerol no hidróxi-acetal **6**, precursor do acetal-acetato **5**, por reação com propanona e os resultados obtidos estão apresentados no Esquema 2.



1	propanona	3	cond.	6 (%) ^a
1,16 mmol	58 mmol, 50 eq.	10 mol%	150 °C, 5 min.	> 99%

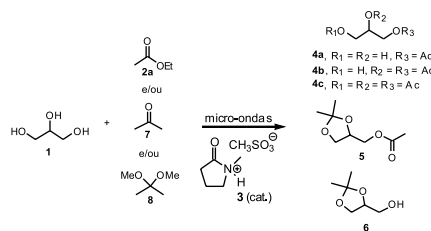
^a) Determinado por CG;

Esquema 2. Preparação do hidróxi-acetal **6** por reação de propanona com glicerol (**1**), sob irradiação micro-ondas e o catalisador **3**.

O composto **6** foi empregado em estudos anteriores a fim de testar suas propriedades aditivas para combustíveis e embora alguns parâmetros tenham sido aceitáveis foi observado que sob as condições experimentais de análise (95 °C, borbulhamento de O₂ a uma razão de 3 L/h por 16 h), o mesmo sofre hidrólise levando ao seu precursor, glicerol¹⁴.

Com base nisso e no bom resultado observado na produção de **6**, decidimos produzir o composto **5** por reação concomitante de glicerol, reagentes doadores das funções acetal e acetila e o catalisador **3** sob irradiação micro-ondas a fim de verificar se seria possível obter diretamente o composto **5** em uma etapa reacional, conforme apresentado no Esquema 3.

O composto **5** foi produzido, exclusivamente, quando glicerol (**1**), acetato de etila (**2a**) e 2,2-dimetóxi-propano (**8**) foram submetidos à irradiação micro-ondas por 30 minutos. Devemos chamar a atenção para a alta seletividade observada nessas condições em que apenas 2 equivalentes do reagente doador do grupo acetal (**8**) foi empregado em presença de 100 equivalentes de acetato de etila (**2a**, doador de grupo acetato), que poderia dar origem aos acetatos de glicerol (**4a-4c**).



1 (mmol)	2a e/ou 7 e/ou 8 (mmol; eq.)	3 (mol%)	T (°C), t (min)	produtos (%) ^b
0,72	2a (14,4; 20) + 7 (36; 1; 50)	27	100, 5 + 170, 15 ^a	4a (0); 4b (0,3); 4c (4,5); 5 (95); 6 (0)
0,37	2a (37; 100) + 8 (0,74; 2)	27	170, 30	4a (0); 4b (0); 4c (0); 5 (100); 6 (0)
1,3	7 (6,7; 5,1) + 8 (1,3; 1)	5	150, 3	6 (> 99)

^a) Método: 100°C por 5 minutos mais 170°C por 15 minutos.

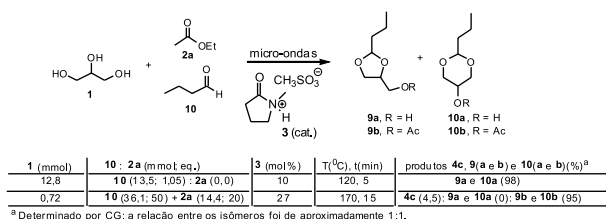
^b) Determinado por CG.

Esquema 3. Preparação seletiva do acetal-acetato **5** e do hidróxi-acetal **6** por reação de reagentes apropriados (**2a** e/ou **7** e/ou **8**) com glicerol (**1**), sob irradiação micro-ondas e o catalisador **3**.

Em 2010, Mota e colaboradores¹⁵ reportaram a preparação e ação anti-congelante de acetais de aldeídos alquílicos e glicerol. Dos cinco pares de acetais investigados por Mota e colaboradores, os que apresentaram melhor resultado foram os obtidos da reação entre glicerol e butanal (acetais **9a** e **9b**). De acordo com os autores, a adição de 5% (vol.) dos acetais **9a** e **10a** ao biodiesel de gordura animal reduziu seu ponto de fluidez em 5 °C. Com base nisso, decidimos investigar a transformação de glicerol em **9a** e **10a** por reação com butanal catalisada pelo mesmo líquido iônico. Estudos relacionados à preparação dos correspondentes acetatos também foram conduzidos e os resultados estão apresentados a seguir.

Como apresentado no Esquema 4, os hidróxi-acetais **9a** e **10a** foram obtidos, exclusivamente como únicos produtos, em alto rendimento e baixo tempo reacional quando a reação foi conduzida na ausência de acetato de etila. No trabalho reportado por Mota e colaboradores¹⁵, esses compostos foram obtidos por aquecimento a 85 °C durante 48 horas de reação empregando Amberlyst-15 como catalisador, em rendimento de 75%.

Quando conduzimos a reação em presença de acetato de etila (**2a**), os correspondentes acetatos foram obtidos como produtos majoritários e pequena quantidade da triacetina (**4c**) foi formada como subproduto e, nesse caso, os hidróxi-acetais **9a** e **10a** não foram formados. No melhor de nosso conhecimento, ainda não há relatos na literatura sobre ensaios envolvendo a utilização dos acetatos **9b** e **10b** como aditivos de combustíveis e pretendemos realizar esses ensaios em estudos em andamento em nosso grupo.



Esquema 4. Preparação seletiva dos acetais **9a** e **10a** e dos acetatos **9b** e **10b** por reação de reagentes apropriados (**10** e/ou **2a**) com glicerol (**1**), sob irradiação micro-ondas e o catalisador **3**.

Conclusões

Em conclusão, demonstramos neste trabalho a fácil conversão de glicerol, um importante subproduto da cadeia de produção de biodiesel, em compostos que apresentam propriedades aditivas ao diesel, biodiesel e blendas destes. Os procedimentos desenvolvidos apresentam boa reprodutibilidade, permitem a obtenção dos produtos de interesse com alta seletividade e todos podem ser conduzidos em uma única etapa reacional, sem necessidade de etapas de purificação e/ou separação de subprodutos. Ademais, em todos os casos, não há a necessidade de manipulação de compostos tóxicos ou nocivos ao meio ambiente. Nesse particular, vale destacar que o catalisador é um líquido iônico (composto não inflamável), facilmente preparado pela simples mistura de dois reagentes comerciais. De fato, o líquido iônico pode ser preparado no próprio óleo vegetal empregado como reagente da reação de transesterificação e, ao final desta etapa, o glicerol, contendo o catalisador, pode ser diretamente empregado na produção dos compostos apresentados neste trabalho.

Dois acetais (**9b** e **10b**) ainda não investigados como aditivos também foram preparados em uma etapa reacional com alta seletividade e suas propriedades aditivas deverão ser investigadas em nosso grupo.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq, FAPESP, CAPES, Departamento de Química da UFSCar e ao Instituto de Química da USP-SP pelas bolsas de estudo e pelos apoios financeiro, estrutural e institucional para a realização deste projeto.

Referências

1. Takagaki, A.; Iwatani, K.; Nishimura, S.; Ebitani, K. *Green Chem.* **2010**, *12*, 578.
2. Knothe, G.; Van Gerpen, J.; Krah, J.; Ramos, L. P. *Manual de Biodiesel*, Ed. Blucher, 2009.
3. Katryniok, B.; Kimura, H.; Skrzyńska, E.; Giradon, J.-S.; Fongarland, P.; Capron, M.; Ducoulombier, R.; Mimura, N.; Paul, S.; Dumeignil, F. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1960.
4. McCoy, M. *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 16.
5. Macedo, A.; Wendler, E. P.; Dos Santos, A. A., depósito de patente solicitado em 30/03/2010, PI 1004396-9.
6. Zanin, F. G.; Dos Santos, A. A.; Vale, L. A. S.; Bazito, R. C., resultados ainda não publicados.
7. Zanin, F. G.; Dos Santos, A. A.; Vale, L. A. S.; Bazito, R. C., resultados ainda não publicados.
8. Li, L.; Yu, S.-T.; Xie, C.-X.; Liu, F.-S.; Li, H.-J. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* **2009**, *84*, 1649.
9. Delgado, J. *US. Pat.* 0167681, **2003**.
10. Wessendorf, R. *Erdol Kohle Erdgas P.* **1995**, *48*, 138.
11. Delfort, B.; Hilion, G.; Durand, I. F. R. *Patent* 2866654, **2004**.
12. Melero, J. A.; van Grieken, R.; Morales, G.; Paniagua, M. *Energy Fuel* **2007**, *21*, 1782.
13. Maikhail, K. San, L. P. *US Pat.* 5777157, **1998**.
14. Garcia, E.; Laca, M.; Perez, E.; Garrido, A.; Peinado, J. *Energy Fuel* **2008**, *22*, 4274.
15. Silva, P. H. R.; Gonçalves, V. L. C.; Mota, C. J. A. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101*, 6225.

Fabio G. Zanin & Alcindo A. Dos Santos*

Universidade de São Paulo, Instituto de Química, Departamento de Química Fundamental. Av. Prof. Lineu Prestes, 748 – Bloco 11 superior, sala 1166 – Butantã. CEP 05508-000 – São Paulo/SP, Brasil.

*e-mail: alcindo@iq.usp.br

Reprodutibilidade de Experimentos sob Irradiação de Micro-ondas

Marcella C. Flores, Carla C. Diederichs, Louise F Matos, Leandro S. M. Miranda & Rodrigo O. M. A. Souza

A utilização de irradiação de micro-ondas tem se difundido entre os químicos orgânicos sintéticos. No entanto, o cuidado quanto à reprodutibilidade e ao correto uso dos equipamentos pode vir a ser no futuro um entrave à utilização dos mesmos. Sendo assim, neste trabalho viemos esclarecer alguns pontos e demonstrar como alguns cuidados podem fazer diferença durante o processo de irradiação de micro-ondas.

Palavras-chave: *irradiação de micro-ondas, efeito térmico, efeito de micro-ondas, temperatura.*

The use of microwave irradiation has been widespread among synthetic organic chemists. However, proper care about the reproducibility and the correct use of equipment may become an obstacle to the future use of this technology. Thus, in this work we would like to clarify some points and show how the adequate use of temperature measurement can make a difference during the microwave irradiation.

Keywords: *microwave irradiation, thermal effect, microwave effect, temperature.*

Introdução

A irradiação de micro-ondas aplicada à Química Orgânica vem ganhando, ao longo dos últimos anos, cada vez mais espaço entre os químicos orgânicos sintéticos, fato este que pode ser constatado devido ao grande número de publicações relacionadas ao tema que podem ser encontradas em revistas de alto impacto como *Journal of Organic Chemistry*, *Organic Letters*, *Green Chemistry*, entre outras, e também pela inserção deste tipo de técnica dentro do escopo das disciplinas de Química Orgânica Experimental em diversas universidades brasileiras.

Desde os primeiros experimentos feitos por Gedye e Guiguere¹, foi possível observar que a tecnologia de irradiação de micro-ondas promovia um aumento da velocidade de reação e redução de formação de produtos colaterais, quando comparada com experimentos sob aquecimento convencional, fato este provavelmente relacionado ao rápido aquecimento e resfriamento do meio reacional.

A grande vantagem da utilização da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica é a capacidade de se promover um rápido aquecimento do meio reacional. Este aquecimento promovido pela irradiação de micro-ondas pode ser obtido basicamente por dois mecanismos: polarização dipolar e condução iônica. Desta maneira, quando uma reação é irradiada com micro-ondas, os dipolos ou íons presentes na mistura reacional alinham-se ao campo elétrico aplicado. Como o campo elétrico oscila, os dipolos ou íons tendem a se realinhar ao campo elétrico oscilante e neste processo perdem energia sob a forma de calor, devido aos choques moleculares e perdas dielétricas. Sendo assim, este tipo de aquecimento está intimamente relacionado às propriedades dielétricas dos solventes e reagentes. O aquecimento do meio reacional é dito volumétrico, pois acontece do interior da mistura reacional na direção das paredes do vaso, com manutenção da temperatura pré-determinada pelo operador quando da utilização de sensores de temperaturas presentes em reatores dedicados.

As micro-ondas são formadas por ondas eletromagnéticas com frequência entre 0,3 e 300 GHz, correspondendo a comprimentos de onda da ordem de 1 cm a 1 m e encontram-se na região do espectro eletromagnético entre o infravermelho e as radiofrequências².

No que diz respeito à energia associada a esta onda

eletromagnética, podemos observar na Tabela 1 que as micro-ondas possuem uma energia muito baixa, diferentemente do observado para a radiação ultravioleta, utilizada nos processos fotoquímicos³.

Tabela 1. Energia associada às micro-ondas e a algumas ligações químicas³

Radiação	Frequência (GHz)	Energia (eV)	Ligação Química	Energia (eV)
Raios Gama	3,0 x 10 ¹¹	1,24 x 10 ⁶	C-C	3,61
Raios X	3,0 x 10 ¹⁰	1,24 x 10 ⁵	C=C	6,35
Ultravioleta	1,0 x 10 ⁶	4,1	C-O	3,74
Luz Visível	6,0 x 10 ⁵	2,5	C=O	7,71
Infravermelho	3,0 x 10 ³	0,012	C-H	4,28
Micro-ondas	2,45	0,0016	O-H	4,80
Radiofrequência	1,0 x 10 ⁻³	4,0 x 10 ⁻⁹	Lig. de H	0,04

O fato da utilização da irradiação de micro-ondas em reações orgânicas ter levado uma série de reações a terem seus tempos reacionais reduzidos de dias para minutos ou horas fez com que diversos grupos trabalhassem em busca de respostas para este efeito benéfico da utilização de micro-ondas, estando estes racionalizados através de três diferentes propostas, enumeradas a seguir:

- Efeitos Térmicos
- Efeitos Específicos de Micro-ondas
- Efeitos Não-Térmicos de Micro-ondas

Os efeitos térmicos podem ser entendidos como consequência direta das altas temperaturas reacionais que podem ser obtidas quando reagentes e solventes polares são irradiados com micro-ondas. A diminuição dos tempos de reação em temperaturas elevadas pode ser prevista pela aplicação da Lei de Arrhenius [$k=A \exp(-E_a/RT)$]⁴.

Os efeitos específicos de micro-ondas podem ser conceituados como todos aqueles efeitos térmicos que não podem ser reproduzidos pelo aquecimento convencional. Neste contexto, encontram-se o super aquecimento de solventes à pressão atmosférica, aquecimento seletivo de reagentes e formação de “hot spots” (pontos isolados de alta temperatura no meio reacional). É importante ressaltar que apesar destes efeitos serem produzidos exclusivamente na presença da irradiação de micro-ondas, seus resultados observados são função do aumento da temperatura reacional⁵.

Os efeitos não-térmicos de micro-ondas correspondem a todos aqueles efeitos que não podem ser explicados como térmicos ou específicos de micro-ondas. A racionalização destes efeitos não-térmicos é feita basicamente através de duas abordagens: pelo aumento do fator pré-exponencial A da equação de Arrhenius e pela diminuição do ΔG de ativação do estado de transição. O primeiro baseia-se no aumento da probabilidade de choques intermoleculares devido às sucessivas mudanças de orientação das moléculas polares devido à oscilação do campo elétrico. O segundo sugere que mecanismos polares com formação de espécies carregadas no estado de transição deverão ser favorecidos pela irradiação de micro-ondas devido à interação com o campo eletromagnético gerado⁶.

No entanto, em ambos os casos (irradiação de micro-ondas e aquecimento convencional) o argumento a ser utilizado para descrever determinado efeito deverá sempre estar bem embasado por dados referentes à temperatura do meio reacional, o que conduz diretamente à questão da aferição da temperatura do meio reacional.

Em geral, durante um experimento realizado sob aquecimento convencional, a aferição e controle da temperatura normalmente são feitos no banho de aquecimento (óleo, água, manta, etc) através de um Thermo-Par ou Termômetro de Mercúrio, porém, como é de conhecimento geral, esta temperatura não reflete o panorama da temperatura no meio reacional que facilmente pode chegar a 20 °C de diferença, dependendo do volume e dos componentes do meio reacional.

Aqueles que acham que sob a irradiação de micro-ondas em equipamentos dedicados este problema está contornado, muito cuidado. Os equipamentos hoje disponíveis no mercado oferecem diferentes configurações para aferição da temperatura reacional, como por exemplo, o sensor de infravermelho, a fibra ótica e o sensor de rubi. Cada um destes dispositivos possui uma característica específica e fornece informações de temperatura em tempo real ao usuário através da utilização de um software.

Uma vez que cada fabricante de reatores dedicados à irradiação de micro-ondas utiliza um sistema distinto para a mensuração da temperatura do meio reacional, as reações conduzidas sob esta tecnologia apresentam a questão da reprodutibilidade dos experimentos como tema central.

Neste contexto, o primeiro ponto a ser observado é a escolha do modo de monitoramento da temperatura. A

maioria dos reatores dedicados mono modulares trabalha em um regime de controle da potência pelo *feedback* da temperatura reacional (*temperature control mode*), onde a potência do magnetron é regulada pela resposta oriunda do sensor de temperatura, permitindo que se chegue à temperatura selecionada com precisão. No entanto, dependendo do tipo de sistema utilizado para aferição da temperatura, respostas diferentes serão obtidas como poderemos verificar a seguir.

Naqueles reatores que operam com sensor de infravermelho, a temperatura é determinada através de um sensor externo, posicionado na parte inferior da cavidade e que afere a temperatura na parede do reator. No entanto, em geral, o frasco reacional não é transparente à radiação de micro-ondas, pois é feito em pyrex, levando a um aquecimento da superfície do vaso e, portanto não correspondendo à temperatura interna da reação, como podemos observar na Figura 1.

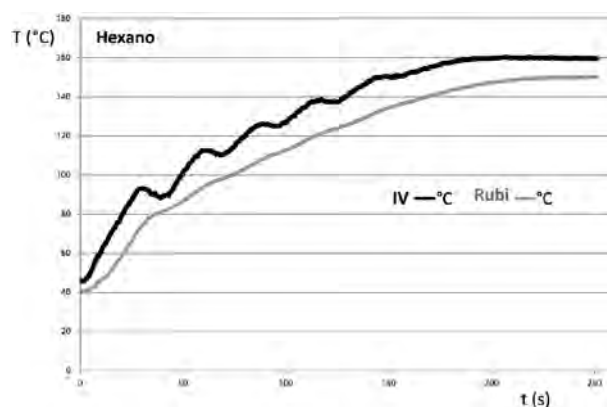


Figura 1. Aquecimento do hexano monitorado por sensor de infravermelho (IV) e de rubi.

Como pode ser visto na Figura 1, o aquecimento do hexano monitorado por diferentes sensores leva a temperaturas reacionais discrepantes durante todo curso reacional, podendo ser de até 20 °C em favor do sensor de infravermelho nos momentos iniciais do aquecimento. Isto acontece, pois o hexano, uma molécula de caráter apolar, tem um aquecimento mais lento quando comparado ao pyrex, levando assim a uma maior diferença entre as temperaturas internas (sensor de Rubi) e externas (sensor de IV) na fase inicial de aquecimento. Conforme a irradiação de micro-ondas se processa, o aquecimento do meio reacional também é feito pela transferência de calor das paredes do

reator de pyrex para o solvente, chegando a uma menor diferença (10 °C) nos momentos finais de irradiação.

O panorama se torna um pouco diferente quando solventes mais polares, como por exemplo metanol, são utilizados. Devido à sua natureza polar, este solvente aquece rapidamente sobre influência da irradiação de micro-ondas, como pode ser observado na Figura 2. Neste caso, o sensor de infravermelho subestima a temperatura do meio reacional durante a fase inicial de aquecimento, podendo as diferenças de temperatura chegarem facilmente a 40 °C, mostrando que para solventes desta natureza o aquecimento é mais rápido do que o aquecimento do *pyrex*.

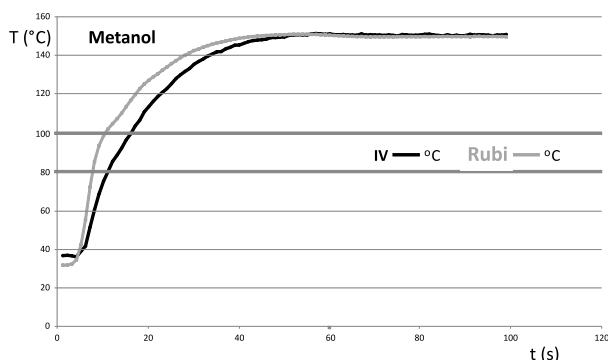


Figura 2. Aquecimento do metanol monitorado por sensor de infravermelho (IV) e de rubi.

No intuito de demonstrar estas diferenças, vários solventes foram submetidos ao aquecimento em equipamentos dedicados à irradiação de micro-ondas. O equipamento utilizado foi o Monowave 300, que permite o monitoramento em tempo real da temperatura do meio reacional através do sensor de infravermelho e rubi em paralelo. A rampa de aquecimento escolhida foi “*as fast as possible*”, na qual o equipamento realiza o aquecimento do meio reacional utilizando potência máxima.

Foram utilizados vasos reacionais de 10 mL com 3 mL de solvente; a temperatura escolhida foi de 150 °C e um período de aquecimento de 5 minutos. No Gráfico 1, está o tempo necessário (em segundos) para o aquecimento de diversos solventes até a temperatura estudada. Em preto, encontra-se o tempo necessário para atingir a temperatura estipulada medindo-se pelo sensor de rubi e, em cinza, os resultados obtidos pelo sensor de infravermelho. Entre parênteses encontram-se os valores de tangente de perda para cada um dos solventes.

Como esperado, solventes com alta tangente de perda ($\delta > 0,5$; valor em parênteses no gráfico 1) são aquecidos rapidamente pelas micro-ondas. Nestes casos, um aquecimento mais rápido é esperado através da mensuração da temperatura com sensor de Rubi quando comparado ao infravermelho. Vale a pena ressaltar que a tangente de perda é um parâmetro dielétrico, que quantifica a sua capacidade de dissipação de energia eletromagnética inerente. O termo refere-se à tangente do ângulo em um plano complexo entre a componente resistiva de um campo eletromagnético e suas componentes reativas.

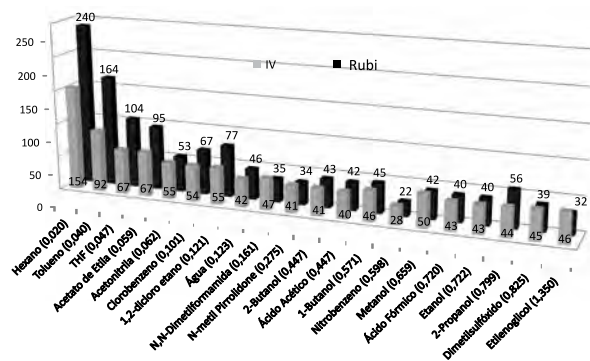


Gráfico 1. Tempo necessário para diversos solventes atingirem a temperatura de 150 °C medido pelo sensor de rubi (preto) e infravermelho (cinza).

Chama a atenção também a diferença de tempo que os solventes com baixa tangente de perda possuem para chegar à temperatura do experimento, dependendo do modo como essa temperatura é mensurada. O hexano, segundo o Gráfico 1, levou 154 segundos para atingir a temperatura de 150 °C, segundo monitoramento através de sensor de infravermelho. No entanto, o sensor de rubi, responsável por aferir a temperatura do meio reacional, ainda demorou 240 segundos para atingir a mesma temperatura, mostrando a diferença entre a temperatura obtida na parede do frasco e a temperatura do meio reacional, uma diferença de 86 segundos. Estes detalhes são de extrema importância em reações sob irradiação de micro-ondas, pois muitas reações podem levar apenas alguns segundos para se completar. Assim como no hexano, tolueno, acetato de etila e tetraidrofurano (THF) têm o interior do vaso aquecido por convecção a partir do aquecimento preferencial do vidro, o que conduz a uma falsa rampa de aquecimento do meio reacional através do sensor de infravermelho, visto que a transferência de calor do vidro para o meio reacional é mais

lento que o aquecimento direto proporcionado pelas micro-ondas da parede do vaso reacional. O mesmo não acontece quando frascos de quartzo são utilizados, pois estes são transparentes à irradiação de micro-ondas, fazendo com que a rampa de aquecimento seja mais lenta, pois dependerá basicamente do aquecimento dielétrico produzido pela interação da irradiação de micro-ondas com o solvente.

Solventes como etilenoglicol, dimetilsulfóxido, nitrobenzeno, metanol e etanol apresentaram este comportamento típico de solventes com alta tangente de perda. Entretanto, o caso do 2-propanol chama a atenção, pois este não apresenta o mesmo comportamento ($\delta = 0,799$).

No Gráfico 1, é possível observar que durante o período de aquecimento correspondente ao 2-propanol, a taxa de aquecimento medida pelo infravermelho assemelha-se ao comportamento de solventes com tangente de perda próximas como DMSO, etanol e ácido fórmico. Entretanto, segundo o sensor de rubi, este solvente apresenta um tempo superior para atingir a temperatura do experimento.

Quando as curvas de aquecimento medidas pelo IV e rubi para o isopropanol são comparadas, observa-se que naquela medida pelo sensor de rubi a taxa de aquecimento é menor quando comparada ao infravermelho (Gráfico 2).

Uma proposta para este comportamento do 2-propanol baseia-se na habilidade de determinada substância em absorver radiação de micro-ondas, a qual é decorrente de suas propriedades dielétricas e que estas são dependentes da temperatura.

Este decréscimo indica que à medida que o solvente é aquecido este se torna mais transparente à radiação de micro-ondas, o que decresce a sua taxa de aquecimento medida no interior do vaso. Infelizmente dados relativos à dependência das propriedades dielétricas em função da temperatura não existem para a maioria dos solventes. Entretanto, como no caso de solventes com alta tangente de perda o mecanismo de aquecimento se dá através da polarização dipolar onde os dipolos individuais tendem a se alinhar ao campo elétrico oscilante e o aquecimento ocorre através de fricção dipolar. Uma vez que o aumento da temperatura diminui a viscosidade do sistema, torna-se possível um alinhamento livre de fricção, conduzindo a uma menor dissipação de calor e, em consequência, a uma menor taxa de aquecimento.

Além da potência e o modo como a temperatura é

mensurada, a reprodutibilidade depende também de fatores intrínsecos aos equipamentos. Os sensores de rubi e fibra óptica, por estarem inseridos no meio reacional, apresentam uma resposta mais próxima da realidade no que diz respeito à medida da temperatura interna do vaso reacional, entretanto também possuem limitações, como já mencionado anteriormente. Estes sensores apresentam custo mais elevado sendo vendidos apenas como um acessório. Além disso, no intuito de aumentar a vida útil destes sensores, eles apresentam-se protegidos do meio reacional, o que pode propiciar um atraso na resposta, atraso este importante no caso de soluções que apresentem aquecimento muito rápido, como líquidos iônicos por exemplo.

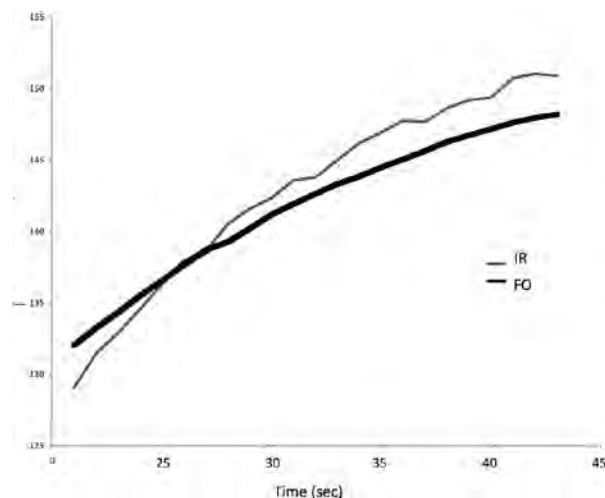


Gráfico 2. Curva de aquecimento do 2-propanol medido pelo sensor de infravermelho e de rubi.

Outra questão da qual é necessário tomar-se ciência quando o experimento não é reproduzido no mesmo reator é o fato de cada fabricante utilizar um algoritmo diferente para o processo de irradiação de micro-ondas. Isto faz com que a resposta do magnetron à informação de temperatura enviada pelo sensor seja diferente, especialmente quando não operando à potência constante, onde esta dificuldade é minimizada. Infelizmente, nem todos os equipamentos fornecem a possibilidade de operação à potência constante.

Com isso, as rampas de aquecimento podem ser difíceis de reproduzir em diferentes equipamentos, o que pode implicar em uma completa nova otimização da metodologia. Outro complicador que deve ser levado em consideração é a idade do aparelho, fazendo com que a irradiação de micro-

ondas produzida pelo magnetron seja prejudicada e com que experimentos em equipamentos similares ou no mesmo aparelho em épocas diferentes apresentem diferenças em rampas de temperatura.

Assim, de especial importância está a homogeneidade do campo elétrico na cavidade do reator. Enquanto em solução de baixa tangente de perda esta questão seja de menor relevância, a utilização de soluções com alta absorvidade em micro-ondas pode conduzir a “hot spots”, pois nestes casos há uma menor homogeneidade do campo e em consequência da temperatura. Trabalhos demonstram que estes “hot spots” localizam-se próximos da barra magnética, em função de uma maior concentração do campo elétrico neste ponto onde a temperatura não pode ser medida.

No que se refere à escala da reação a ser reproduzida, deve ser salientado que experimentos em volumes de 1 mL e 3 mL apresentam rampas de aquecimento diferentes, onde aquela que apresenta maior volume aquece mais rapidamente. Esta observação além de contra-intuitiva vai contra o aprendizado diário com reações em aquecimento convencional, onde um aumento da escala conduz a taxas menores de aquecimento do meio reacional. A razão para este fenômeno está na maior capacidade de dissipação da energia irradiada na forma de calor. Por exemplo, a irradiação de 1 mL de acetonitrila a 30 W (25 °C) é capaz de absorver apenas 0,39 W, enquanto nas mesmas condições 3 mL são capazes de absorver 1,19 W e 1,93 W, por uma solução de 5 mL.

Estas curvas de aquecimento, como foi demonstrado, são função de todas as variáveis intrínsecas de um experimento de micro-ondas, e podem ser completamente diferentes dependendo da potência, escala e solventes/reagentes utilizados, podendo afetar profundamente os resultados. Outro fator importante é a avaliação do desempenho do magnetron. Para tal, é possível escolher uma reação padrão bem conhecida do laboratório ou até mesmo um solvente, de preferência de tangente de perda intermediária, e avaliar com o passar do tempo a curva de aquecimento deste sistema. Um aumento do tempo implica uma perda de desempenho do magnetron.

Conclusão

Com o exposto, esperamos ter deixado claro que o planejamento de um experimento de micro-ondas deve ser

realizado com cuidado no que diz respeito à reprodutibilidade deste experimento, de modo que o máximo de informações deve ser relatado na parte experimental especialmente o tempo decorrido para atingir a temperatura do experimento, e não apenas a temperatura final.

Agradecimentos

Agradecemos as agências de fomento FAPERJ, CNPq, FINEP e CAPES pelo apoio financeiro ao desenvolvimento de projetos no Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica.

Referências

1. (a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldiser, L.; Laberge, L.; Rousell, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279. (b) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
2. Gedye, R. N.; Wei, J. B.; *Can. J. Chem.* **1998**, 76, 525.
3. Neas, E.; Collins, M.; *Introduction to Microwave Sample Preparation: Theory and Practice*, American Chemical Society, **1998**.
4. (a) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 164. (b) Kuhnert, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1863. (c) Saillard, R.; Poux, M.; Berlan, J.; Audhupeudecerf, M.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 4033. (d) Herrero, M. A.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36.
5. (a) Chemat, F.; Esveld, E.; *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 735. (b) Orrling, K.; Nilsson, P.; Gullberg, M.; Larhed, M.; *Chem. Commun.* **2004**, 790. (c) Zhang, X.; Hayward, D. O.; Mingos, D. M. P.; *Cal. Lett.* **2003**, 88, 33.
6. (a) Loupy, A.; Maurel, F.; Sabati-Gogov, A.; *Tetrahedron* **2004**, 60, 1683. (b) De La Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 903. (c) Hayes, B. L.; *Aldrichim. Acta* **2004**, 37, 66. (d) Razzaq, T.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6321. (e) Bougrin, K.; Bannani, A. K.; Tetouani, S. F.; Soufiaoui, M.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8373.

Marcella C. Flores¹, Carla C. Diederichs¹, Louise F Matos¹, Leandro S. M. Miranda¹ & Rodrigo O. M. A. Souza^{1*}

¹Laboratório de Biocatálise e Síntese Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal de Rio de Janeiro, CT Bloco A, Rio de Janeiro, CEP 22941-909.

*e-mail: rodrigossouza@iq.ufrj.br

Síntese de Alcalóides Quinolínicos, Potenciais Fármacos para Doenças Tropicais

Patrícia T. Baraldi, Patricia D. Duarte & Arlene G. Corrêa

As doenças tropicais são causadas por infecções de protozoários, levando ao sofrimento de centenas de milhões de pessoas. O tratamento para algumas das doenças tropicais ainda é limitado. Encontram-se na literatura trabalhos descritos tanto com produtos naturais quanto com compostos sintéticos que poderiam ser promissores agentes terapêuticos para essas doenças. Entre os diversos compostos, uma seleta classe de produtos naturais é a dos alcalóides e um grupo que possui atividades biológicas interessantes e amplas são os derivados quinolínicos, que podem ser encontrados em diferentes fontes microbianas e animais. Nesta revisão, serão apresentados os métodos sintéticos mais empregados para a obtenção de compostos da classe das quinolinas e quinolinonas.

Palavras-chave: *alcalóides, doenças tropicais, quinolinas, quinolinonas.*

Tropical diseases are caused by protozoa infections, leading to the suffering of hundreds of millions of people. Treatment for some tropical diseases is still limited. Substantial number of works in the literature describes natural products or synthetic compounds that could be promising therapeutic agents for these diseases. Among the various compounds, a select class of natural products is the alkaloids and a group that has extensive and interesting biological activities is derived from quinoline, which can be found in different microbial sources and animals. This review will explain the most widely used synthetic methods for obtaining the class of compounds quinolines and quinolinones.

Keywords: *alkaloids, tropical diseases, quinolines, quinolinones.*

Introdução

A busca por medicamentos para diversas enfermidades tem sido descrita desde as civilizações antigas. Uma fonte amplamente explorada são as plantas e o seu uso terapêutico tem sido utilizado até os dias atuais.

Apesar disto, somente a partir do século XIX houve um interesse em determinar quais eram os compostos ativos das plantas medicinais. O marco desta busca foi a descoberta da quinina (1) (Figura 1), um alcalóide obtido de cascas de *Cinchona*, planta encontrada na Bolívia, que na medicina popular era utilizada no tratamento de malária e cuja atividade foi atribuída a esse composto¹. Outros compostos naturais com atividade antibiótica foram isolados de espécies de *Penicillium*, *Cephalosporium* e *Streptomyces*. A vinblastina e a vincristina, isoladas de *Catharanthus roseus*, têm uso efetivo na quimioterapia de câncer.

Como alguns produtos naturais bioativos possuem estruturas complexas, incluindo vários centros estereogênicos, simplificações estruturais podem ser feitas. Por exemplo, baseando-se na quinina (1) chegou-se à cloroquina (nivaquina) (2), que até hoje é um medicamento utilizado para prevenção da malária em regiões de baixo risco^{2,3}.

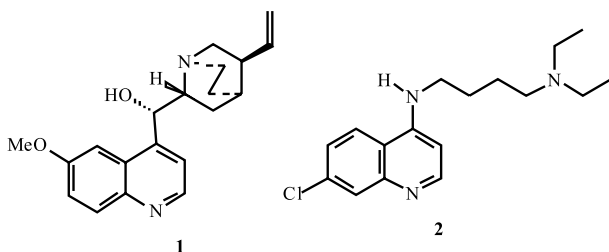


Figura 1. Estruturas da quinina (1) e cloroquina (2)

Tal como a malária, a leishmaniose e a tripanossomíase (Doença de Chagas) são doenças causadas por infecções de protozoários sendo muito comuns em países subtropicais ou tropicais, causando o sofrimento de centenas de milhões de pessoas. No entanto, os medicamentos disponíveis para o tratamento destas doenças são extremamente limitados⁴. Os fármacos disponíveis estão sendo utilizados desde o início do século passado e sua administração deve ser feita por pessoas autorizadas. Além disso, muitos parasitas desenvolveram vários graus de resistência e, como no caso da malária, tem se estendido a quase todos os fármacos agravando o problema da saúde pública.

A busca por novos tratamentos para essas doenças continua sendo realizada embora o sucesso não seja tão promissor uma vez que, de acordo com Pecoul *et al.*⁵, de 1233 novos fármacos identificados para chegar ao mercado entre 1975 e 1997, somente 13 foram aprovados para doenças tropicais. O que tem sido algumas vezes usado são entidades químicas adicionais ou combinações de fármacos. Além disso, há dificuldade ao acesso desses fármacos em países pobres.

MALÁRIA

A malária é a mais disseminada de todas as doenças infecciosas, levando o indivíduo parasitado a uma anemia intensa e, em alguns casos, com desfecho fatal. Atualmente, 40% da população mundial, principalmente nos países mais pobres, vivem sob o risco de contrair malária. A malária foi erradicada no século XX em vários países de clima temperado. Entretanto, ainda é encontrada em regiões tropicais e subtropicais do mundo, causando mais de 300 milhões de casos graves e pelo menos um milhão de mortes por ano. A maioria das mortes causadas por malária ocorre em crianças da África. O Brasil está entre os maiores focos de malária no mundo.

Os agentes etiológicos da malária humana são protozoários do gênero *Plasmodium*, compreendendo quatro espécies: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Os vetores são mosquitos do gênero *Anopheles*^{2,3,6}. O tratamento da malária pode ser realizado com diversos medicamentos ou combinações, tais como: mefloquina (3), halofantrina (4), arteméter (5), artemeter-lumefantrine (6), clorproguanil-dapsona (7 e 8), artemotil (9), DEC + albendazol (10), eflornitina (11) e ivermectina (12) + albendazol (10) (Figura 2)⁶.

LEISHMANIOSE

A leishmaniose é encontrada em 22 países do Novo Mundo e em 66 nações do Velho Mundo, sendo 16 na Europa, incluindo França, Itália, Grécia, Malta, Espanha e Portugal. A leishmaniose presente em humanos possui duas formas com ampla faixa de manifestações clínicas. As formas cutâneas da leishmaniose são as mais comuns e as lesões são localizadas na pele como úlceras levando a traumas permanentes. A infecção mais ampla do parasita causa outra forma da doença, a leishmaniose visceral que é caracterizada por turnos irregulares de febre,

perda de peso significativa, inchaço do baço e fígado e anemia, sendo a forma mais severa da doença que, sem tratamento, tem uma taxa de mortalidade de quase 100%. Os agentes etiológicos da leishmaniose são protozoários do gênero *Leishmania* e chegam a mais de 20 espécies e sub-espécies sendo que as encontradas no Brasil são: *L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. braziliensis* e *L. chagasi*⁶. A forma de tratamento pode ser por meio de medicamentos a base de antimônio pentavalente, sendo comercializados o pentostam (13) (estibogluconato de sódio) e a glucantime (14) (antimoniato *N*-metil glucamina), no entanto estes apresentam diversos efeitos colaterais (Figura 3)^{2,3,6}.

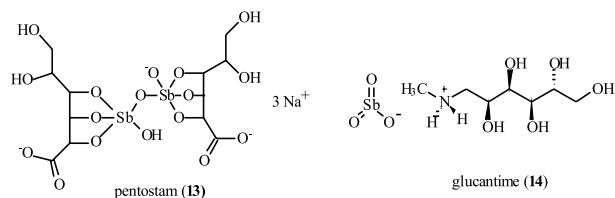


Figura 3. Fármacos empregados no tratamento da leishmaniose

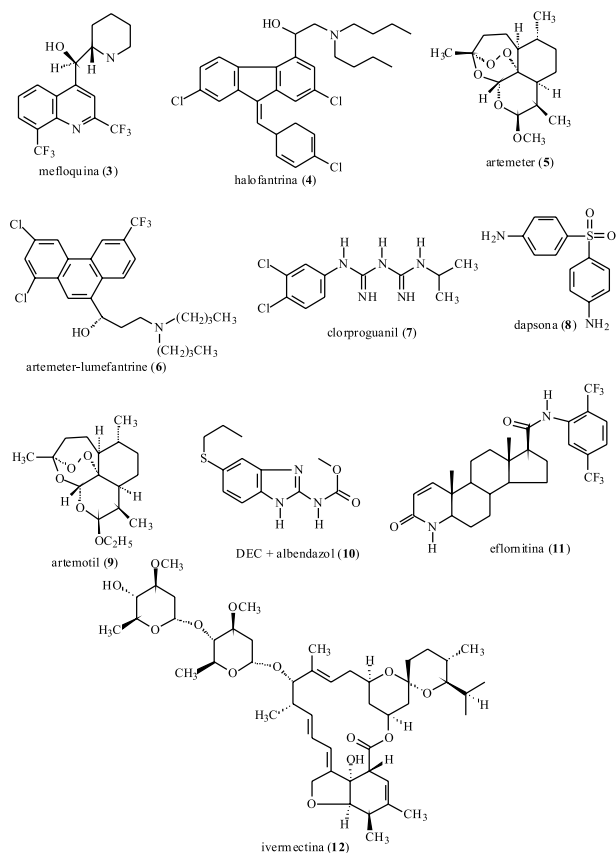


Figura 2. Fármacos empregados no tratamento da malária⁶

Outros fármacos disponíveis mais recentemente são, por exemplo, a pentamidina (15), anfotericina B (16), ergosterol (17) e miltefosina (18), sendo este último utilizado no tratamento de leishmaniose Kala-Azar (Figura 4)⁷.

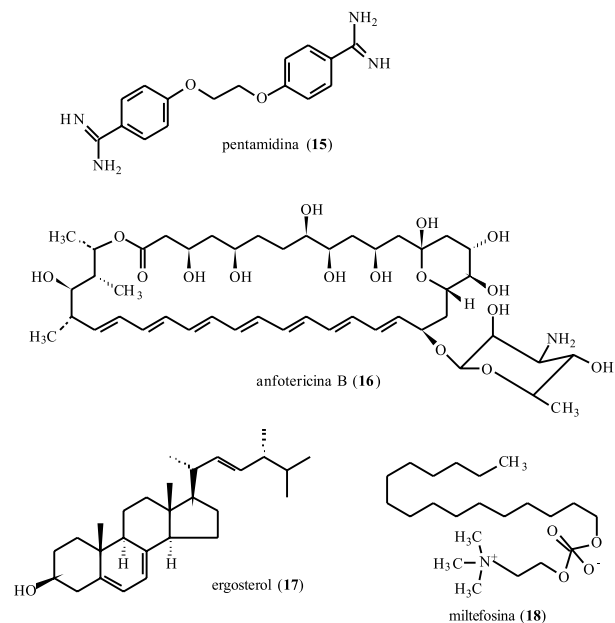


Figura 4. Fármacos empregados no tratamento da leishmaniose

DOENÇA DE CHAGAS

A Doença de Chagas é encontrada somente na América Latina e foi descoberta por um médico brasileiro, Carlos Chagas, em 1909. A ocorrência da doença se estende desde o México até a América Central e do Sul. A migração de populações tem levado a doença para países desenvolvidos devido à transmissão por transfusão de sangue. A infecção causada por *Trypanosoma cruzi* é estimada ser de 16 - 18 milhões de casos por ano. Aproximadamente 120 milhões de pessoas, cerca de 25% dos habitantes da América Latina, correm o risco de contrair a doença. Os sintomas da doença são insuficiência cardíaca, gastrointestinal ou danos neurológicos. A doença do sono, encontrada na África, é similar à de Chagas e é transmitida por *T. brucei*⁶.

Os medicamentos nifurtimox (19), benzonidazol (20) e megazol (21) (Figura 5) são capazes de curar pelo menos

50% de infecções recentes. Estes compostos são ativos apenas na fase aguda da doença e em curto prazo, além de apresentarem efeitos colaterais sérios e freqüentes, tendo o seu uso limitado. O que dificulta o tratamento é a indisponibilidade desses fármacos aos pacientes em países endêmicos e seu alto custo⁶. No Brasil, o medicamento nifurtimox não é mais comercializado devido à sua baixa eficiência e fortes efeitos colaterais como anorexia, distúrbios gastrointestinais, neuropatias e erupções cutâneas. Além disso, o seu uso prolongado causa resistência do parasita⁸.

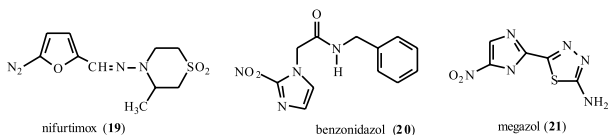


Figura 5. Medicamentos empregados no tratamento da doença de Chagas.

O tratamento para algumas das doenças tropicais ainda é limitado. Encontram-se na literatura trabalhos descritos tanto com produtos naturais quanto com compostos sintéticos que poderiam ser promissores agentes terapêuticos para essas doenças⁸⁻¹⁰. Entre os diversos compostos, uma seleta classe de produtos naturais é a dos alcalóides¹¹ e um grupo que possui atividades biológicas interessantes e amplas são os derivados quinolínicos, que podem ser encontrados em diferentes fontes microbianas e animais¹²⁻¹⁴.

Um exemplo são as quinolinonas, e particularmente as fluorquinolinonas, que são amplamente usadas como fármacos bactericidas e micobactericidas, no tratamento de várias doenças infecciosas. A primeira quinolinona que apresentou atividade bactericida foi o ácido nalidíxico (22) que foi isolado em 1962 (Figura 6)¹⁵.

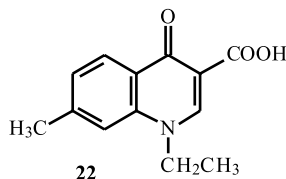


Figura 6. Estrutura do ácido nalidíxico

Uma vez descoberta a atividade de 22, mais de 10 milhões de quinolinonas foram patenteadas, que juntamente com as modificações químicas sucessivas, comprovaram o espectro de atividade, a potência e a

resposta parasítica. As quinolinonas são bactericidas devido à interferência nas topoisomerasas II do DNA bacterial (DNA girase) e IV, que são enzimas envolvidas na replicação, recombinação e reparo do DNA. Esta inibição resulta da formação de um forte complexo ternário entre a quinolinona e a dupla DNA/DNA girase, que capta a enzima no DNA. Há indícios de que as quinolinonas agem similarmente em alvos localizados como o apicoplasto dos parasitas *T. gondii* e *P. falciparum* e através de caminhos similares, embora nenhuma evidência definitiva tenha sido observada até o momento¹⁵. Esses fatos mostram claramente a necessidade de investigar e sintetizar novos compostos desta classe.

Para se determinar a atividade de um composto frente aos parasitas dos gêneros *Leishmania*, *Trypanosoma* e *Plasmodium*, inicialmente são realizados ensaios com as formas promastigotas e amastigotas *in vivo* e *in vitro* destes protozoários.

Uma abordagem moderna e alternativa na busca de fármacos e vacinas para várias doenças, inclusive as tropicais, surgiu da possibilidade de se determinar a atividade de um composto em uma determinada enzima, e isto tem sido possível devido ao avanço do sequenciamento genômico¹⁶.

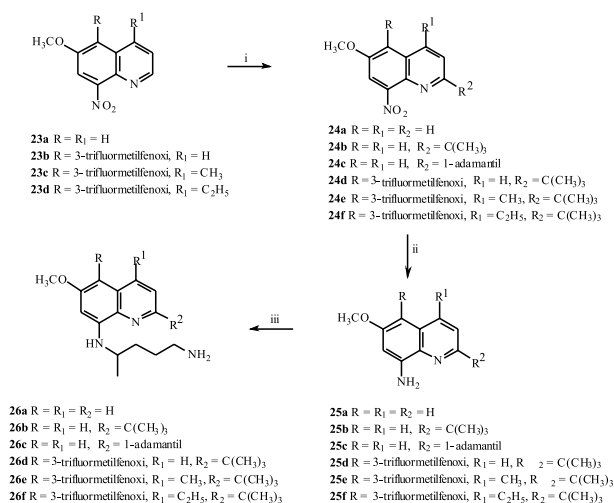
Assim, a identificação de alvos potenciais apropriados é essencial para o desenvolvimento de um fármaco efetivo, sendo que a maioria dos alvos terapêuticos são tanto os receptores da parede da célula quanto as enzimas¹⁷.

Deste modo, seria oportuno identificar um caminho biossintético fundamental no parasita e bloqueá-lo através da inibição de enzimas, desde que essas não sejam essenciais ou não estejam presentes no hospedeiro. Assim, o inibidor enzimático seria convertido em um pró-fármaco no interior do parasita. Várias enzimas com diferentes funções têm sido isoladas e o estudo para se encontrar inibidores está sendo realizado¹⁸⁻²¹, no entanto encontram-se na literatura apenas estudos preliminares que relatam o uso de alcalóides e seus derivados. A busca por inibidores pode ser realizada através de ensaios biológicos em larga escala (*high-throughput screening*, *HTS*), ensaios virtuais, e a descoberta de estruturas baseadas em protótipos.

Nesta revisão, serão apresentados os métodos sintéticos mais empregados para a obtenção de compostos da classe das quinolinonas e quinolinonas.

Metodologias Sintéticas

Uma classe interessante de compostos é a das 8-quinolinaminas devido à sua versátil atividade biológica e farmacológica, tais como antimalarial e antileishmanial. A síntese da primaquina (**26a**) e derivados (**26b-f**) baseia-se na alquilação direta do anel das nitroanilinas (**23a-d**), via uma descarboxilação oxidativa catalisada por prata que fornece os compostos (**24a-f**) com bons rendimentos. A reação é altamente específica na alquilação da posição C-2 do anel quinolina. Os compostos (**24a-f**) foram convertidos nas *N*⁸-(4-amino-1-metilbutil)-2-alkil-6-metoxi-8-quinolinaminas (**25a-f**) a partir da redução do grupo nitro a amino, com posterior acoplamento na cadeia lateral para fornecer os derivados (**26a-f**) (Esquema 1)^{22,23}.



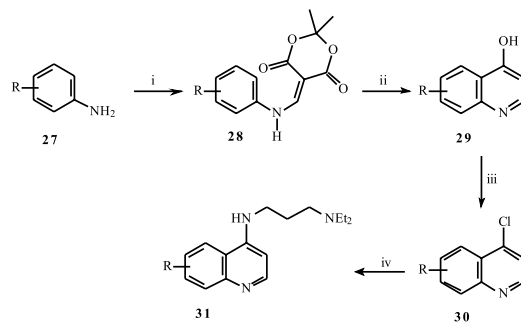
Condições reacionais: (i) RCO₂H, AgNO₃, (NH₄)₂S₂O₈, H₂SO₄ 10%, CH₃CN, 70 °C, 60-70%; (ii) Raney Ni, EtOH, H₂, 45 psi, 45 min, 86-94%; (iii) a. 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona, Et₃N, 120 °C, 24 h, 56-83%; b. NH₂NH₂·H₂O, EtOH, refluxo, 8 h, 88-90%.

Esquema 1. Síntese da primaquina (**26a**) e derivados (**26b-f**)^{22,23}

Trabalhos mais recentes empregam a metodologia descrita por Price e Roberts, que envolve a condensação de uma anilina com o éster etoximetilenomalônico. Madrid e colaboradores²⁴ modificaram este método usando o ácido metoximetileno de Meldrum, diminuindo a rota sintética em duas etapas. Algumas desvantagens encontradas são: a instabilidade do ácido de Meldrum a altas temperaturas e o uso de anilinas *m*-substituídas que geram produtos regioisoméricos.

A primeira etapa na sequência reacional é a condensação da anilina substituída (**27**) com o ácido

de Meldrum e trimetilortoformato em refluxo para formar o ácido metoximetileno de Meldrum *in situ* que, através de uma reação de adição-eliminação com a unidade metoximetileno, gera o precursor enamina (**28**). A posterior ciclização térmica com éter fenílico empregando micro-ondas por 5 min a 300 °C levou a **29**, que foi dissolvido em POCl₃ e mantido em refluxo por 3 h resultando na 4-cloroquinolina (**30**) que, através de uma substituição nucleofílica com 3-dietilaminopropilamina, produziu **31**. Os produtos finais foram obtidos com rendimentos de 70-90% (Esquema 2)^{24,25}.



Condições reacionais: (i) Ácido de Meldrum, CH(OCH₃)₃, refluxo, 1 h. **27** em DMF, refluxo, 2 h; (ii) éter fenílico, 300 °C, 300 W, 5 min; (iii) POCl₃, refluxo, 3 h; (iv) 3-dietilaminopropilamina, 135-155 °C, 2 h.

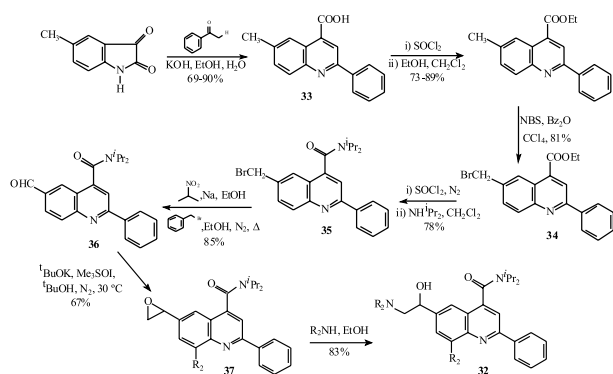
Esquema 2. Síntese de 4-aminoquinolinas^{24,25}

As quinolinas do tipo **32** foram preparadas utilizando-se a metodologia clássica de Sandmeyer com isatinas seguida de uma reação de Pfitzinger catalisada por base para produzir a quinolina **33**, que foi esterificada empregando o intermediário cloreto de ácido e em seguida a bromação com *N*-bromosuccinimida (NBS), fornecendo **34**. Este foi convertido na amida correspondente **35** e a posterior oxidação de Hass-Bender, utilizando o ânion nitropropano, gerou o aldeído **36**. O epóxido **37** foi obtido através da ilida de enxofre e a abertura do epóxido pelo aquecimento com as aminas secundárias em etanol forneceu o composto **32** (Esquema 3)²⁶.

Tois e colaboradores²⁷ publicaram uma série de 4-quinolinonas sem substituições nas posições 2 ou 3, empregando o eficiente procedimento de Leimgruber-Batcho. As enaninas **40** foram preparadas pelo aquecimento com *o*-nitroacetofenonas **39** em DMF/DMA. Em seguida, as enaminas foram ciclizadas com quantidade catalítica de Pd como catalisador, fornecendo as quinolonas **38** (Esquema 4).

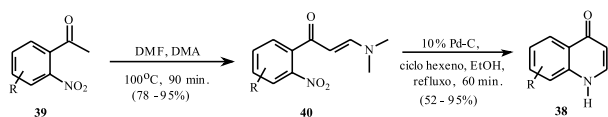
A metodologia para a preparação das

fluorquinolinonas baseia-se no acoplamento do cloreto de ácido obtido a partir de **42** com cloreto de tionila, que através de reação com 3-(diethylamino)acrilato de etila, na presença de Et₃N, forneceu **43**. Posterior transaminólise com ciclopropilamina ou 2,4-difluoroanilina e ciclização com K₂CO₃ em DMF gerou o éster **44**. A fluorquinolina **41** pôde ser obtida pela substituição do cloro com a amina de interesse, seguida da hidrólise do éster com HCl 6N em etanol (Esquema 5)^{28,29}.



Esquema 3. Síntese de 2-aryl-4-acil-quinolinas²⁶

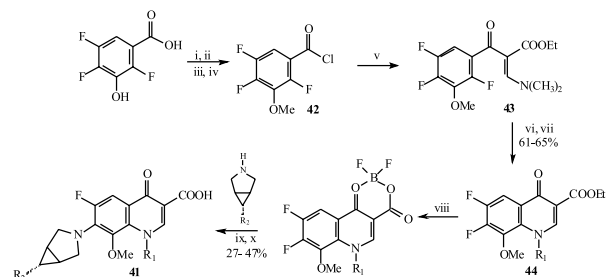
Além do emprego da metodologia de síntese clássica, a preparação de quinolonas também tem sido descrita empregando-se fase sólida, onde os compostos preparados encontram-se ancorados em uma resina polimérica. A vantagem seria a preparação de um maior número de compostos em um tempo menor se comparado com a síntese clássica. As indústrias farmacêuticas têm um grande interesse nesta metodologia, pois podem utilizar a química combinatória, o que traz vantagens no desenvolvimento de um fármaco.



Esquema 4. Síntese de 4-quinolinonas²⁷

Srivastava e colaboradores³⁰ relataram a preparação das quinolinonas **45 - 48** em fase sólida a partir do acoplamento do ácido 4-aminobenzóico com a resina Merrifield (**49**) em meio básico para fornecer o intermediário **50**. Este foi tratado com etoximetilenomalonato de dietila (DEMM) para dar a enamina **51** que foi submetida à ciclização térmica

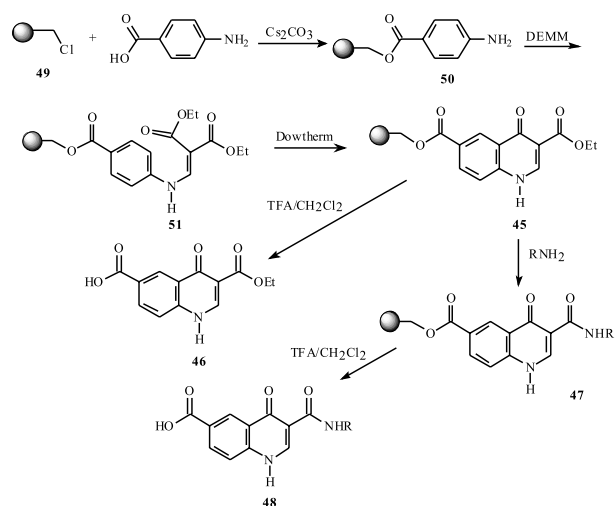
empregando Dowtherm para gerar **45**. Este intermediário **45** foi submetido à modificação no grupo éster para fornecer as amidas **47**. Os intermediários **45** e **47** foram clivados da resina com TFA/CH₂Cl₂ para gerar as séries das quinolinonas **46** e **48** respectivamente (Esquema 6).



Condições reacionais: (i) MeI, DMF, NaH, (ii) 1.0 N NaOH/MeOH, (iii) 6.0 M HCl, (iv) (COCl)₂, CH₂Cl₂, ext. DMF, (v) (CH₃)₂NCH=CHCO₂C₂H₅, Et₃N, tolueno, 90 °C; (vi) R₁NH₂, EtOH/Et₂O; (vii) K₂CO₃, DMF, 160 °C; (viii) BF₃·Et₂O, THF, refluxo; (ix) CH₃CN, 7 dias, refluxo; (x) 1:1 CH₂Cl₂/TFA.

Esquema 5. Síntese de fluorquinolinonas^{28,29}

Uma ferramenta que tem sido bastante utilizada para a síntese de compostos orgânicos, de um modo geral, é o uso da irradiação de micro-ondas. A radiação micro-ondas revelou-se uma fonte alternativa de aquecimento altamente eficaz em reações químicas, podendo acelerar a velocidade, proporcionar melhores rendimentos e dar origem a uma maior reprodutibilidade das reações, bem como auxiliar no desenvolvimento de novas ferramentas limpas e verdes³¹.

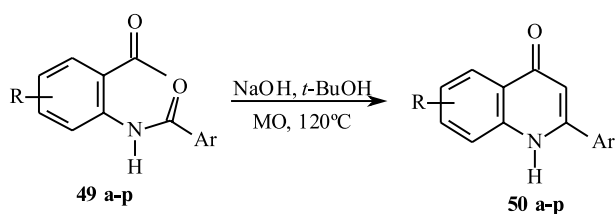


Esquema 6. Síntese em fase sólida de quinolinonas³⁰

O emprego de micro-ondas em reações orgânicas representa um benefício considerável do ponto de vista

energético, uma vez que as reações são, de forma geral, muito mais rápidas quando comparadas àquelas efetuadas em aquecimento convencional³². Sendo assim, muitas metodologias visando a síntese de alcalóides utilizam a irradiação de micro-ondas como fonte de energia na obtenção dos produtos.

Como exemplo, dentro deste contexto, Ding e colaboradores³³ descreveram a síntese de 2-aryl-4-quinolinonas **50a-p** a partir de 2'-aminoacetofenonas aciladas **49a-p**, sob irradiação de micro-ondas. As 2'-aminoacetofenonas aciladas foram submetidas à irradiação de micro-ondas na presença de NaOH, utilizando *t*-BuOH como solvente, à 120°C, durante um período de 10 minutos (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese de derivados de 4-quinolinonas sob irradiação de micro-ondas³³

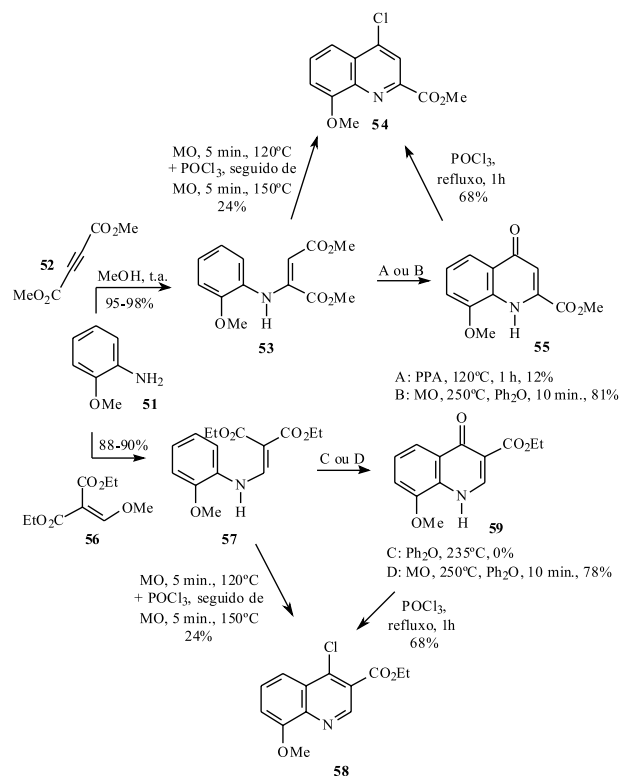
Os derivados de 2-aryl-4-quinolinonas foram obtidos em bons rendimentos, que variaram de 57 a 95%, com significativa diminuição do tempo reacional, quando comparado ao aquecimento convencional (10-24 h).

Outro exemplo foi reportado por Albrecht e colaboradores³⁴, que apresentaram um procedimento fácil através do uso da irradiação de micro-ondas para a preparação de quinolinonas funcionalizadas na posição 2 ou 3. Os compostos preparados podem facilmente ser modificados para a obtenção das respectivas 4-cloroquinolinas (Esquema 8).

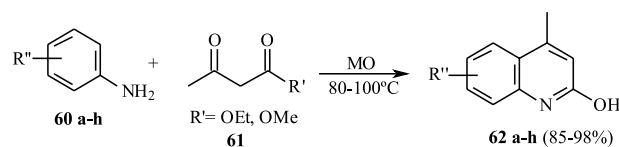
A síntese de derivados de quinolinas foi descrita por Kidwai e colaboradores³⁵ utilizando a irradiação de micro-ondas, porém sem a utilização de solvente para a realização da reação. Os químicos orgânicos estão cada vez mais empenhados em desenvolver metodologias sintéticas verdes e o não uso de solventes em reações e a utilização do aquecimento por micro-ondas são fundamentais dentro deste contexto³⁶.

Neste artigo, os autores descrevem a síntese das quinolinas **62a-h**, através da reação entre derivados de

anilinas **60a-h** e acetoacetato de etila (**61**), utilizando temperatura entre 80-100°C, em um curto intervalo de tempo, que variou entre 25 a 100 segundos, dando origem aos produtos desejados em excelentes rendimentos (Esquema 9).



Esquema 8. Síntese de quinolinonas e quinolinas³⁴



Esquema 9. Síntese de quinolinas sob irradiação de micro-ondas sem solvente³⁵

Conclusões

Procurou-se nesta revisão colaborar com os estudos na busca por novos fármacos para doenças tropicais, descrevendo a síntese de compostos da classe dos alcalóides quinolínicos com potencial atividade antiparasitária. Como se pode observar pela diversidade de métodos apresentados, uma ampla gama de derivados

quinolínicos podem ser preparados em poucas etapas sintéticas, fornecendo rapidamente um número grande de compostos para serem avaliados frente a sua atividade biológica.

Agradecimentos

As autoras agradem o apoio financeiro da FAPESP, CAPES e CNPq.

Referências

1. Phillipson, J. D.; *Phytochemistry* **2001**, 56, 237.
2. Silva, T. H. A.; Oliveira, M. T.; Santos, H. F.; Oliveira, A. B.; Almeida, W. B.; *Quim. Nova* **2005**, 28, 244.
3. Silva, J. B. Jr. Guia de Vigilância Epidemiológica, 4ª ed., Ministério da Saúde – Fundação Nacional da Saúde: Brasil, **1998**, cap. 5.16.
4. Cavalli, A., Bolognesi, M. L.; *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 7339.
5. Pecoul, B.; Chirac, P.; Trouiller, P.; Pinel, J.; *J. Am. Med. Ass.* **1999**, 281, 361.
6. <http://apps.who.int/tdr/>, acessada em outubro de 2011.
7. Ouellette, M.; Drummelsmith, J.; Papadopoulou, B.; *Drug Resist. Update* **2004**, 7, 257.
8. Elias, B. C.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil, 2003.
9. Akendengue, B.; Ngou-Milama, E.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; *Parasite* **1999**, 6, 3.
10. Hamzah, J.; Skinner-Adams, T.; Davis, T. M. E.; *Acta Tropica* **2000**, 74, 39.
11. Cordell, G. A.; Quinn-Beattie, M. L.; Farnsworth, N. R.; *Phytother. Res.* **2001**, 15, 183.
12. Lescher, G. Y.; Froelich, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P.; *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, 5, 1063.
13. Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 650.
14. Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 627.
15. Anquetin, G.; Greiner, J.; Vierling, P.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 8394.
16. Carucci, D. J.; *Vaccine* **2001**, 19, 2315.
17. Davis, A. J.; Murray, H. W.; Handman, E.; *Trends Parasit.* **2004**, 20, 73.
18. Urbina, J. A.; Concepcion, J. L.; Rangel, S.; Visbal, G.; Lira, R.; *Mol. Biochem. Parasit.* **2002**, 125, 35.
19. Ladame, S.; Castilho, M. S.; Silva, C. H. T. P.; Denier, C.; Hannaert, V.; Périe, J.; Oliva, G.; Willson, M.; *Eur. J. Biochem.* **2003**, 270, 4574.
20. Alvim, Jr, J.; Dias, R. L. A.; Castilho, M. S.; Oliva, G.; Correa, A. G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 763.
21. Leitão, A.; Andricopulo, A. D.; Oliva, G.; Pupo, M. T.; Marchi, A. A.; Vieira, P. C.; Silva, M. F. G. F.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Sá, M. M.; Moraes, V. R. S.; Montanari, C. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 14, 2199.
22. Jain, M.; Khan, S. I.; Tekwani, B. L.; Jacob, M. R.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jain, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4458.
23. Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jena, G. B.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C. L.; Jain, R.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 285.
24. Madrid, P. B.; Sherrill, J.; Liou, A. P.; Weisman, J. L.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1015.
25. Madrid, P. B.; Wilson, N. T.; DeRisi, J. L.; Guy, R. K.; *J. Comb. Chem.* **2004**, 6, 437.
26. Boa, A. N.; Canavan, S. P.; Hirst, P. R.; Ramsey, C.; Stead, A. M. W.; McConkey, G. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1945.
27. Tois, J.; Vahermo, M.; Koskinen, A.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 735.
28. Anquetin, G.; Rouquayrol, M.; Mahmoudi, N.; Santilla-Hayat, M.; Gozalbes, R.; Greiner, J.; Farhati, K.; Derouin, F.; Guedj, R.; Vierling, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2773.
29. Cecchetti, V.; Tabarrini, O.; Sabatini, S.; Miao, H.; Filipponi, E.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2465.
30. Srivastava, S. K.; Haq, W.; Murthy, P. K.; Chauhan, P. M. S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 1885.
31. Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6250.
32. Corrêa, A. G.; Zuin, V. G.; Química Verde: Fundamentos e Aplicações - São Carlos: EdUFSCar, **2009**.
33. Ding, D.; Li, X.; Wang, X.; Du, Y.; Shen, J.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6997.
34. Albrecht, M.; Ossetska, O.; Rantanen, T.; Fröhlich, R.; Bolma, C.; *Synlett* **2010**, 1081.
35. Kidwa, M.; Bansal, V.; *Lett. Org. Chem.*, **2007**, 4, 519.
36. Kidwai, M.; Venkataramana, R.; Dave, B. *Green Chem.* **2001**, 3, 278.

Patrícia T. Baraldi^{1,2}, Patricia D. Duarte¹ & Arlene G. Corrêa^{1*}

¹Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, Rodovia Washington Luiz, km 235, CP 676, CEP 13.565-905 - São Carlos/SP.

²Instituto Vita Nova, Rua Barão de Itapura 135, CEP 13.186-481 - Hortolandia/SP

*e-mail: agcorrea@ufscar.br

Tiossemicarbazonas: Aspectos Estruturais, Farmacológicos e Sintéticos

Silvio Cunha, Airam O. Santos & Tiago L. Silva

Os aspectos estruturais e as potenciais aplicações farmacológicas das tiossemicarbazonas são destacados neste trabalho, que também apresenta o desenvolvimento recente dos métodos de síntese desta classe de substâncias, principalmente no contexto da química verde.

Palavras-chave: *tiossemicarbazonas, reações multicomponentes, química verde.*

The structural and the recent potential pharmacological aspects of thiosemicarbazones are presented in this short highlight, which also describes the progress of the methods of preparation of such compounds in the green chemistry context.

Keywords: *thiosemicarbazones, multicomponent reactions, green chemistry.*

Introdução

As tiossemicarbazonas são substâncias com estruturas análogas às semicarbazonas, diferenciando apenas pela substituição do oxigênio por um enxofre (Figura 1). Esta classe de compostos desperta grande interesse em função de recentes descobertas farmacológicas, inclusive com potencial aplicação no combate a doença negligenciadas como a tuberculose^{1,2}. A principal justificativa da sua atividade biológica está diretamente ligada a sua estrutura, pois a presença de átomos de N e S do tipo sp^2 confere-lhes deslocalização eletrônica direcionada para estes átomos, permitindo a coordenação com metais de transição³.

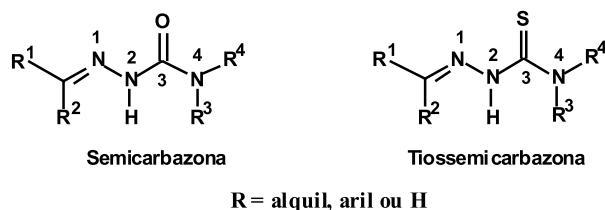


Figura 1. Estrutura Geral das Semicarbazonas e Tiossemicarbazonas

Atualmente, dentre os desafios da síntese orgânica está a busca de procedimentos sintéticos mais eficientes que atendam os princípios da *Green Chemistry* (Química Verde) como, por exemplo, utilização de solventes verdes (que não agredem ao meio ambiente); fontes de energia que diminuam o tempo das reações (menor consumo de energia); e uso de reações multicomponentes (diminuindo as etapas de uma rota sintética e minimizando a produção de resíduos)⁴.

Um parâmetro que vem sendo utilizado para descrever a eficiência de uma reação é o fator E, que leva em consideração tanto o rendimento quanto a quantidade de resíduo produzido⁴. A equação que descreve este parâmetro é calculada pela razão da massa dos subprodutos (resíduos da reação que não são reaproveitados) pela massa obtida do produto de interesse, após purificação. A importância deste tema abrange todos os setores, e desperta grande interesse para as indústrias, pois possibilita identificar, utilizando o fator E, quais segmentos da área industrial mais agredem o meio ambiente (Figura 2). As indústrias farmacêuticas são o segmento que apresenta a maior quantidade de resíduo gerado para cada quilograma de produto obtido (variando entre 25 e 100 Kg). Isto é justificado pelas sucessivas purificações que são realizadas para obter

o grau de pureza necessário, bem como reações com rendimentos moderados. Desta forma, novos processos químicos vêm sendo investigados para alcançar valores cada vez menores de fator E.

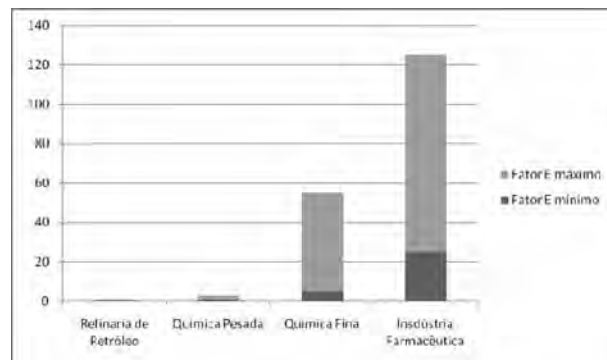


Figura 2. Variação do fator E em alguns segmentos industriais⁴

Principais Atividades Biológicas das Tiossemicarbazonas

As tiossemicarbazonas possuem inúmeras aplicações biológicas descritas na literatura, abrangendo desde atividade anticancerígena a antimalárica⁵. Geralmente, a atividade biológica desta classe de moléculas é atribuída à capacidade de se coordenar a metais de transição. As estratégias para a aplicação biológica das tiossemicarbazonas são elaboradas a partir da racionalização de estruturas queladas com metais, ora considerando sua semelhança com um ente bioquímico *natural*, ora explorando as propriedades antioxidantes deste grupo, entre outras^{3,5}. Não obstante, as estruturas não coordenadas a metais também exibem atividade biológica importante para diversas doenças.

A 2-formil-piridil-tiossemicarbazona **1** (Figura 3) demonstra atividade anti-leucêmica descrita desde 1956 e com sua descoberta também foram abertas as portas para a elucidação do mecanismo de ação das tiossemicarbazonas sobre as células cancerígenas⁶. A partir de estudos dos derivados da 2-formil-piridil tiossemicarbazona **1**, identificou-se a enzima ribonucleotídeo redutase (RDR) como o alvo biológico desta classe de compostos⁷. Esta enzima pertence a uma cascata redox que catalisa a síntese biológica de desoxirribonucleotídeos a partir de ribonucleotídeos, estando como o último elemento enzimático na biossíntese deste carboidrato

desoxirribosídeo^{8,9}. Esta enzima é constituída de duas subunidades, denominadas R1 e R2, onde se encontram os sítios de contato com o substrato e o sítio de transformação final da ribose a desoxirribose, respectivamente, que utiliza o radical tirosila como elemento chave para esta reação redox (Figura 3)¹⁰.

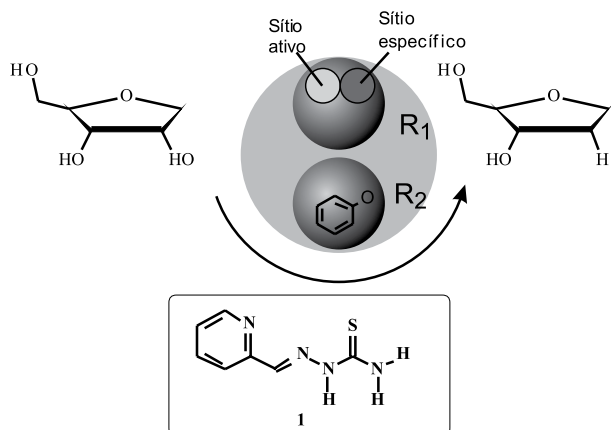


Figura 3. Tiossemicarbazona e sua atividade sobre a síntese bioquímica de desoxirribose

A redução da atividade da enzima ribonucleotídeo redutase diminui a expansão das células cancerosas por interferir diretamente no maquinário da reprodução celular. A ação das tiossemicarbazonas com atividade anticancerígena se manifesta na diminuição da biossíntese de desoxirribose pela RDR e o mecanismo prevê a destruição do radical tirosila pela molécula em questão, utilizando oxigênio molecular¹⁰. Em trabalho recente, a utilização das tiossemicarbazonas **2**, **3** e **4** (Figura 4) complexadas com ferro é justificada pela formação de espécies reativas de oxigênio através da reação de Fenton no centro das células cancerosas, diminuindo, dessa forma, a proliferação das células oncológicas¹¹. Levando em consideração a relação estrutura/atividade das tiossemicarbazonas com aplicação anticâncer, é imperativo a presença do anel *N*-heteroaromático, e o resto da cadeia deve estar em posição α em relação ao átomo de N, sugerindo a possibilidade da formação de complexo tridentado com metais de transição¹².

Após o câncer, a OMS indica a isquemia cardíaca (segundo lugar com 5,5 milhões de óbitos/ano) e o acidente vascular cerebral (terceiro lugar com 5,5 milhões de óbitos/ano) como as principais causas de morte no mundo¹³. Tanto a isquemia cardíaca quanto o acidente vascular cerebral são,

geralmente, causados pela oclusão de um vaso sanguíneo por trombos, os quais estão relacionados com a formação de placas de aterosclerose¹⁴. A placa de aterosclerose é o produto fisiológico da ação aterogênica da forma oxidada do principal carreador de colesterol do organismo, o LDL (*low density lipoprotein*). Terapias médicas utilizando antioxidantes a fim de reduzir a formação de LDL oxidado são cogitadas para a prevenção da aterosclerose. As tiossemicarbazonas possuem atividade redox e sequestradora de radical livre que podem ser moduladas pela presença do metal ao qual se coordena¹⁵. A aplicação de tiossemicarbazonas como agente antioxidante tem sido relatada na literatura e há grande interesse no uso desta classe de molécula em processos bioquímicos que envolvam espécies oxidadas^{3,5,16}. Em trabalhos recentes, a tiossemicarbazona **5** (Figura 5) mostrou atividade antioxidante e capacidade para reduzir a formação de LDL oxidada *in vitro*^{16b}. A conjugação de tiossemicarbazonas com carboidratos, realizada por Ghosh e colaboradores^{16c}, levou aos derivados **6** e **7** (Figura 5), que apresentaram atividade antioxidante, sequestrador de oxigênio *in vitro* e anti-dislipidêmica *in vivo*; este último trata da capacidade que certos fármacos têm para reduzir os níveis de lipídios totais no organismo.

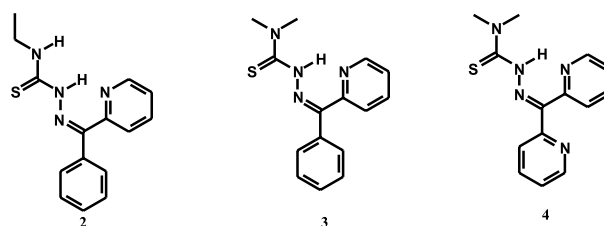


Figura 4. Tiossemicarbazonas com aplicação anti-câncer

No Brasil, país em desenvolvimento, doença como a tuberculose encontra grande relevância como problema de saúde pública devido à pobreza, desnutrição e co-infecção com HIV¹⁷. Segundo a OMS, a tuberculose se classifica como doença negligenciada, assim apontando para as dificuldades sócio-econômicas de uma população, e o Brasil está entre as 22 nações com alta prioridade na redução de casos da tuberculose^{17b}. A tiossemicarbazona **8** (Figura 6), de nome comercial tiacetazona, é o único composto da classe empregado clinicamente contra a tuberculose, apresentando baixo custo mas eficiência comprometida pelos efeitos colaterais^{5,18}. Na África do Sul, é o medicamento de escolha no tratamento da tuberculose

junto com a isoniazida **9** (Figura 6) a fim de minimizar os mecanismos de resistência química do microorganismo *Mycobacterium tuberculosis* à terapêutica aplicada¹⁸. Trabalhos recentes buscam novas drogas a fim de ultrapassar os obstáculos oferecidos pelas cepas resistentes ao tratamento com isoniazida e tiacetazona¹⁹. A relação estrutura/atividade das tiossemicarbazonas sintetizadas recentemente tem demonstrado que o enxofre presente na molécula é essencial para a atividade bactericida/bacteriostática e que o aumento da lipofilicidade aumenta a capacidade de permeação na parede celular bacteriana^{19b}.

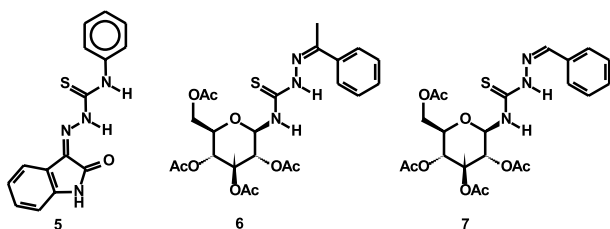


Figura 5. Tiossemicarbazonas com potencial aplicação a doenças cardiopáticas

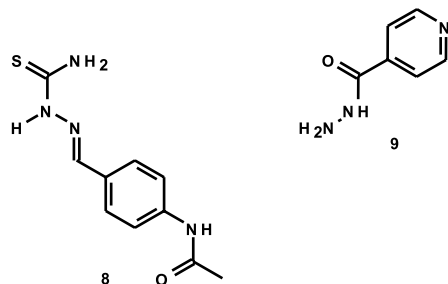
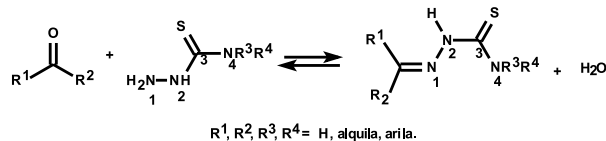


Figura 6. Algumas substâncias utilizadas no combate à tuberculose: Tiacetazona **8** e Isoniazida **9**

METODOLOGIA GERAL DE SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS

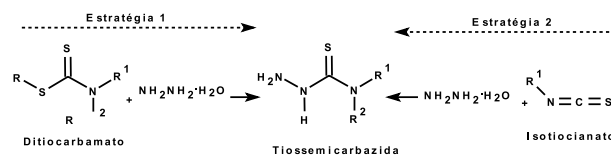
Método clássico - a preparação mais comum das tiossemicarbazonas é um método muito antigo e bem estabelecido^{20,21}. Dessa forma, a preparação mais empregada das tiossemicarbazonas envolve a mesma estratégia sintética, partindo de tiossemicarbazidas, e reagindo com oxocompostos como aldeídos ou cetonas (Esquema 1)²². Neste método, as condições reacionais envolvem o refluxo do solvente (metanol, etanol, THF, acetonitrila) por aquecimento convencional, e em alguns casos o uso de catalisador ácido (ácido de Brønsted) se faz necessário quando o composto carbonílico está ligado a um grupo

retirador de elétrons²³. Vale ressaltar que o tempo mínimo observado para estas reações é de 12 horas²⁴, chegando em alguns casos a tempos superiores a 24 horas²⁵.



Esquema 1. Método clássico de síntese de tiossemicarbazona^{20,21}

Na rota de síntese das tiossemicarbazonas acima mencionada, duas estratégias sintéticas podem ser utilizadas para a obtenção do seu precursor direto, a tiossemicarbazida. Uma delas envolve a reação de ditiocarbamatos com hidrato de hidrazina. A outra estratégia é realizada reagindo isotiocianatos e hidrazina (Esquema 2). As duas estratégias possibilitam variações estruturais no N(4) da porção tioamida²³.



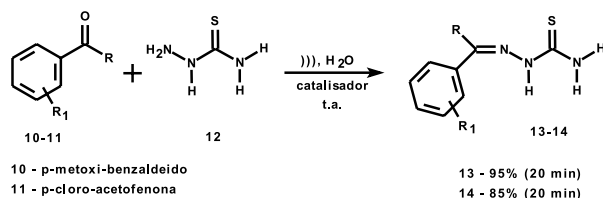
Esquema 2. Rotas de síntese de tiossemicarbazidas²³

PROCESSOS RECENTES DE SÍNTESE DE TIOSSEMICARBAZONAS

Em 2005, Góes e colaboradores²³ apresentaram um artigo de revisão tratando dos métodos de obtenção das tiossemicarbazonas. Dessa forma, serão aqui apresentados os procedimentos mais recentes, que contribuíram de forma significativa para a produção das tiossemicarbazonas com relevantes estratégias dentro da química verde.

Recentemente, foi relatada a síntese de tiossemicarbazonas em meio aquoso (levemente ácido), utilizando ultrassom com excelentes rendimentos (80-98%)²⁶. Esta metodologia é realizada submetendo uma solução ácida contendo a tiossemicarbazida **12** e o aldeído **10**/cetona **11** à irradiação de ultrassom em baixa intensidade e temperatura ambiente (Esquema 3). A tiossemicarbazona precipita no decorrer da reação e, ao final, para obter o produto puro, é necessário apenas realizar uma filtração simples seguida de lavagem com água, resultando **13** e **14** com rendimentos de 95% e 85%, respectivamente.

Diferente dos métodos clássicos, que duram períodos de 12 a 24 horas, a reação em ultrassom ocorre em 20-30 minutos, tornando-se, assim, uma estratégia de obtenção da tiossemicarbazona de forma ágil e sem agressão ao meio ambiente, envolvendo um procedimento simples que pode ser utilizado em larga escala, com grande versatilidade²⁶.

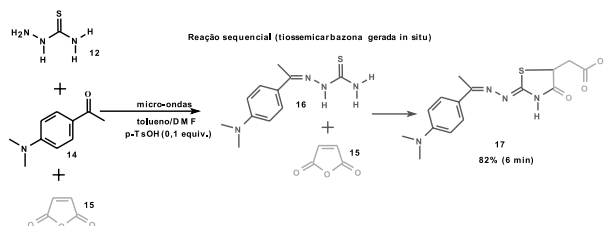


Esquema 3. Síntese de tiossemicarbazona promovida por ultrassom²⁶

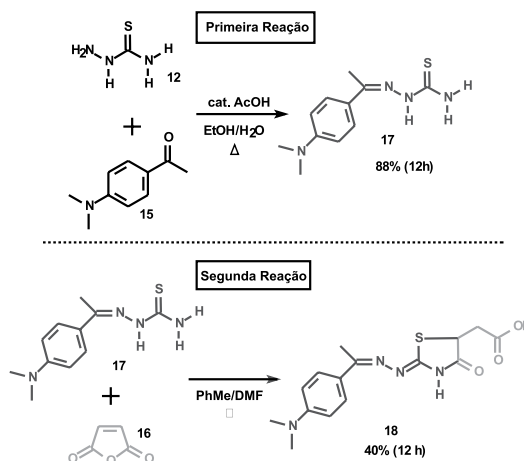
Nos últimos anos, as reações orgânicas promovidas por radiações de micro-ondas vêm se tornando cada vez mais atraente, por contornar necessidades de aquecimentos prolongados, aumentarem os rendimentos e diminuir as reações laterais²⁷. Utilizando reações assistidas por micro-ondas, Mahler e colaboradores²⁸ desenvolveram um procedimento de reações sequenciais (*Tandem*) e tricomponente, eficiente na síntese da 2-hidrazoil-4-tiazolidinona **18**, tendo em uma das reações sequenciais a formação de uma tiossemicarbazona **17**, que logo após a sua formação, reage com o anidrido maleico **16** (Esquema 4). Em um procedimento utilizando uma condição reacional térmica, só é possível obter a tiazolidinona **18** em duas etapas (Esquema 5). Na primeira reação, ocorre a formação da tiossemicarbazona **17**, que é isolada, para então seguir em uma segunda reação com anidrido maleico **16**, com rendimento global médio de 40%. No entanto, a utilização do aquecimento por micro-ondas levou a um rendimento global significativamente melhor, de 82%, permitindo uma diminuição no tempo de conversão de 12 horas para 6 minutos.

Nosso grupo de pesquisa desenvolveu o primeiro método multicomponente de síntese de tiossemicarbazonas, de forma a diminuir o número de etapas na síntese desta classe de compostos, com o objetivo de obter uma maior eficiência e menor impacto ambiental. A síntese envolve a formação de tiossemicarbazonas em um único passo, e consiste em misturar hidrazina, isotiocianatos e aldeídos ou cetonas, em um reator contendo metanol como solvente, aquecendo a mistura sob refluxo (Esquema 6)²⁹. O produto precipita

e é facilmente removido por decantação e, geralmente, suficientemente puro para ser empregado em outras reações. Em função da simplicidade experimental, este método tem potencial para ser empregado em larga escala, características desejáveis para seu emprego industrial.



Esquema 4. Exemplo de síntese multicomponente de tiazolidinona envolvendo tiossemicarbazona gerada *in situ*²⁸



Esquema 5. Reações sequenciais de síntese de tiazolidinona

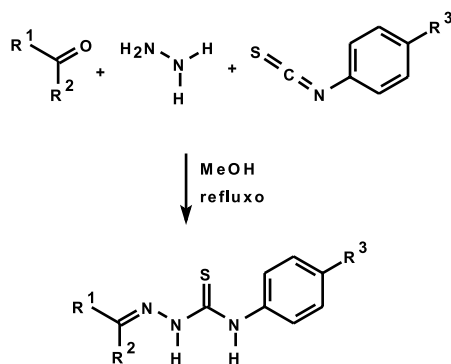
Conclusões

As potenciais aplicações farmacológicas das tiossemicarbazonas têm motivado o desenvolvimento de abordagens sintéticas mais eficientes, principalmente centradas no contexto da química verde. A possibilidade de se preparar bibliotecas de tiossemicarbazonas através de reações tricomponentes abre uma nova perspectiva para a investigação das propriedades farmacológicas desta promissora classe de substâncias bioativas, o que deve proporcionar estudos de relação estrutura/atividade cada vez mais precisos.

Agradecimentos

Os autores agradecem o suporte financeiro do

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia – FAPESB. Também agradecemos ao CNPq pela bolsa de doutorado de Airam O. Santos, mestrado de Tiago Lima da Silva, e a bolsa de produtividade em pesquisa de Silvio Cunha.



Esquema 6. Síntese multicomponente de tiossemicarbazona²⁹

Referências

- Thelander, L.; Graslund, A.; *J. Biol. Chem.* **1983**, 286, 4063.
- Sivaraman, V.; *Indian J. Tuberculosis* **1983**, 30, 8.
- Beraldo, H.; *Quim. Nova* **2004**, 27, 461.
- Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A. C. F.; Silveira, C. C.; *Quim. Nova* **2003**, 26, 123.
- Beraldo H.; Gambini D.; *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 31.
- Brockman, R. W.; Thomson, J. R.; Bell, M. J.; Skipper, H. E.; *Cancer Res.* **1956**, 16, 167.
- Moore, E. C.; Zedeck, M. S.; Agrawal, K. C.; Sartorelli, A. C.; *Biochemistry* **1970**, 9, 4492.
- Lehninger, A. L.; Nelson, D. L.; Cox, M. M.; *Lehninger: Princípio de Bioquímica*. Editora Sarvier: São Paulo-SP, **2007**, 4^o ed, 1232.
- Voet, D.; Voet, J. G.; *Bioquímica*. Editora Artmed: Porto Alegre-RS, **2006**, 3^o ed., 1596.
- Thelander, L.; Graslund, A.; *J. Biol. Chem.* **1983**, 286, 4063.
- Yu, Y.; Suryo, R. Y.; Hawkins, C.; Richardson, D.; *Mol. Pharmacol.* **2011**, 79, 921.
- French, F. A.; Blanz, Jr. E. J.; *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 585.
- Relatório da OMS http://gamapserver.who.int/gho/interactive_charts/mbd/cod_2008/graph.html, acessado em 12 de outubro de 2012.
- Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*. Editora Elsevier: São Paulo-SP, **2007**, 6^o ed., 920.
- Pandeya, S.; Sriram, D.; Nath, G.; DeClercq, E.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999**, 9, 25.
- (a) Barcelos, R. P.; Portella, R. L.; Rosa, E. J. F.; Fonseca, A. S.; Bresolin, L.; Carratu, V.; Soares, F. A. A.; Barbosa, N. V.; *Life Science* **2011**, 89, 20; (b) Andreas J. Kesel. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1656; (c) Ghosh, S.; Misra, A. K.; Bhatia, G.; Khan, M. M.; Khanna, A. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 386.
- (a) Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo-SP, *Revista de Saúde Pública* **2011**, 45, 997; (b) Ministério da Saúde, *Revista de Saúde Pública* **2010**, 44, 200.
- (a) Sivaraman, V.; *Indian J. Tuberculosis* **1983**, 30, 8; (b) Elliot, A. M.; Foster, S. D.; *Tubercle and Lungs Disease* **1996**, 77, 27; (c) Nunn, P.; Brindle, R.; Wasunna, K.; Gilks, C.; Omwega, M.; Were, J.; Med, M.; Nunn, P.; Kibuga, D.; Gathua, S.; Imalingat, A.; *Lancet* **1991**, 337, 927.
- (a) Gupta, R. A.; Gupta, A. K.; Soni, L. K.; Kaskhedikar, S. G.; *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, **1109**; (b) Pavan, F. R.; da S. Maia, P. I.; Leite, S. R. A.; Deflon, V. M.; Batista, A. A.; Sato, D. N.; Franzblau, S. G.; Leite, C. Q. F.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, **1898**.
- Pratt, R.; Dufrenoy, J.; Sah, P. P. T.; *Plant Physiol.* **1952**, 27, 622.
- Heinert, D.; Martell, A. E.; *Tetrahedron* **1958**, 3, 49.
- (a) Li, J.; Chen, S.; Li, X.; Niu, C.; Doyle, T. W.; *Tetrahedron* **1998**, 54, 393; (b) Tarasconi, P.; Capacchi, S.; Pelosi, G.; Cornia, M.; Albertini, R.; Bonati, A.; Dall'aglio, P. P.; Lunghi, P.; Pinelli, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 157; (c) Holla, B. S.; Malini, K. V.; Rao, B. S.; Sarojini, B. K.; Kumari, N. S.; *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 313.
- Tenório, R. P.; Góes, A. J. S.; Lima, J. G.; Faria, A. R.; Alves, A. J.; Aquino, T. M.; *Quim. Nova* **2005**, 28, 1030.
- Du, X.; Guo, C.; Hansell, E.; Doyle, P. S.; Caffrey, C. R.; Holler, T. P.; McKerrow, J. H.; Cohen, F. E.; *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2695.
- Iqbal, P. F.; Bhat, A. R.; Azam, A.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2252.
- Leite, A. C. L.; Moreira, D. R. M.; Coelho, L. C. D.; Menezes, F. D.; Brondani, D. J.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1538.
- Wipf, P.; Fletcher, J. M.; Scarone, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5463.
- Saiz, C.; Pizzo, C.; Manta, E.; Wipf, P.; Mahler, S. G.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 901.
- Cunha, S.; Silva, T. L.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2090.

Silvio Cunha^{1,2*}, Airam O. Santos¹
& Tiago L. Silva¹

¹Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, CEP 40170-290, Salvador/BA, Brasil

²Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia - INCT em Energia e Ambiente, Universidade Federal da Bahia, Campus de Ondina, Salvador/BA, CEP 40170-290, Brasil

*e-mail: silviodc@ufba.br

Inibidores da Proteína Auxiliar Nef do Vírus HIV-1: um Novo Alvo Terapêutico no Tratamento da SIDA

Carlos E. M. Salvador, Lucília Z. A. Corrêa & Carlos K. Z. Andrade

Após vários anos do estabelecimento da terapia antirretroviral, o desenvolvimento científico da SIDA encontra-se em uma encruzilhada devido ao surgimento de novos paradigmas, entre os quais se destacam o aparecimento de variantes resistentes a inibidores presentes no coquetel antirretroviral; a permanência de reservatórios virais latentes; a presença de efeitos tóxicos colaterais causados pelo tratamento e o alto custo das drogas disponíveis no mercado. A degradação do receptor CD4 na superfície das células infectadas promovida pela ação da proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1 é decisiva para a promoção da infectividade viral. A identificação de inibidores desta função da Nef é de grande importância para o tratamento da SIDA. Neste artigo, esses aspectos serão discutidos com mais detalhes.

Palavras-chave: *HIV-1, Proteína Nef, CD4, terapia antirretroviral*

After several years of the establishment of antiretroviral therapy, the scientific development of AIDS is at a crossroad due to the emergence of new paradigms, among which we highlight the emergence of variants resistant to inhibitors present in the antiretroviral cocktail, the permanence of latent viral reservoirs, the presence of toxic side effects caused by the treatment and the high cost of drugs on the market. The degradation of the CD4 receptor on the surface of infected cells promoted by the action of the HIV-1 auxiliary protein Nef is critical for promoting viral infectivity. The identification of inhibitors of this function of Nef is of great important in the treatment of AIDS. In this paper, these aspects will be discussed in more detail.

Keywords: *HIV-1, Nef protein, CD4, antiretroviral therapy.*

Introdução

Após três décadas da descoberta do vírus HIV da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) pelos pesquisadores Robert Gallo, dos EUA, e Luc Montagnier, da França¹, a SIDA é protagonista de uma pandemia sem precedentes na história da humanidade, que desafia as autoridades de saúde pública em nível mundial. De acordo com o programa conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), em 2009, cerca de 33,3 milhões de pessoas encontravam-se infectadas pelo vírus HIV em todo o mundo, sendo que, deste número, 47% são mulheres, 44,8% são homens e 7,5% são crianças. As mortes provocadas pelo vírus HIV-1, em 2009, ultrapassam o número de 1,8 milhão de pessoas².

Portadores do HIV podem ficar assintomáticos por vários anos e alguns nunca desenvolvem doenças oportunistas. Isso ocorre pela variabilidade genética do vírus e está diretamente relacionado com a quantidade e qualidade dos receptores CD4 na superfície das células do sistema imune. Avalia-se o grau da infecção do vírus HIV por contagem de quantidade de linfócitos T CD4 no sangue, sendo normal de 1.000 a 2.500 células/mL de sangue.

Após a infecção pelo vírus HIV-1, o vírus destrói os linfócitos CD4, baixando gradativamente a sua concentração. Em média, esse declínio é de 80 a 100 células/mL de sangue/ano. Por esse motivo, a pessoa infectada é acometida por um período aparentemente assintomático após a infecção, tempo necessário para as células do sistema imunológico serem infectadas, o que pode levar de 6 meses a 20 anos. Este período assintomático precede uma profunda disfunção do sistema imune o que, por sua vez, leva à ocorrência de diversas doenças infecciosas oportunistas (quadro conhecido como SIDA) e que, finalmente, levam à morte do paciente.

O tratamento da SIDA, e não a sua cura, é baseado no monitoramento da carga viral plasmática e na contagem de células T expressando CD4 e consiste na redução da carga viral, que é considerada alta acima de 100.000 cópias/mL de sangue. Seguindo-se um tratamento adequado, a carga viral tende a ficar abaixo de 50 cópias/mL de sangue e o portador do vírus pode ter uma vida normal. Este monitoramento

permite o tratamento preventivo da progressão da infectividade do vírus HIV-1 e é promovido pelo uso de coquetis de fármacos antirretrovirais que auxiliam na redução da taxa viral, retardando a infecção do HIV e minimizando os danos ao sistema imunológico³. As principais consequências do uso da terapia antirretroviral (TARV) são a redução da evolução da imunodeficiência causada pelo vírus HIV-1 e o aumento da expectativa de vida do paciente infectado⁴. O tratamento com drogas antirretrovirais é baseado na contagem de linfócitos CD4 no sangue (Tabela 1).

Tabela 1. Contagem de linfócitos CD4 no sangue para fins de tratamento com antirretrovirais⁵

Entrada	Células/mL de sangue	Estado clínico
1	200	Muito crítico
2	200-350	Crítico
3	350-500	Pouco crítico
4	>500	Saudável

O AZT (3-azido-2,3-didesoxitimidina) foi o primeiro fármaco antirretroviral a demonstrar resultados concretos no tratamento do vírus HIV-1 (Figura 1). Os fármacos são utilizados em conjunto e são divididos em classes, uma vez que cada um dos diversos fármacos criados (Tabela 2) atua em um estágio de vida diferente do vírus⁵.

Ainda não é conhecido nenhum tratamento para a cura da infecção pelo vírus, nem mesmo vacinas para a prevenção. É muito difícil criar algum tipo de vacina, sendo o vírus da imunodeficiência humana um vírus com alta variabilidade genética e grande poder de mutação. Segundo Montagnier⁶, os esforços devem ser concentrados nos estudos da ação do vírus para assim poder ser sintetizado um fármaco. Pensar em vacina preventiva contra um vírus com tão grande variabilidade genética seria perda de tempo.

Apesar de ainda não ter sido descoberta a cura para o HIV, o tratamento antirretroviral conhecido como Haart – Highly Active Antiretroviral Therapy – tem melhorado significativamente a vida de portadores do vírus. Alguns dos fármacos utilizados no tratamento antirretroviral podem ser observados na Figura 1.

Os fármacos antirretrovirais (ARV) atuam sobre a ação da enzima viral transcriptase reversa (TR), inibindo

Tabela 2. Classe dos fármacos disponíveis no mercado e suas funções⁵

Classe	Fármaco	Função
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	Zidovudina (AZT), Abacavir, Didanosina, Estavudina, Lamivudina e Tenofovir	Incorporam-se à cadeia de DNA virótica, por meio da enzima transcriptase reversa, tornando-a defeituosa e impedindo a reprodução do vírus.
Inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa	Efavirenz, Nevirapina e Etravirina	Bloqueiam diretamente a ação da enzima transcriptase reversa, impedindo a reprodução do vírus.
Inibidores de protease	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Lopinavir/r, Nelfinavir, Ritonavir e Saquinavir	Bloqueiam a ação da enzima protease, impedindo a produção de novas cópias de células viróticas.
Inibidores de fusão	Enfuvirtida	Impedem a entrada do vírus na célula.
Inibidores da integrase	Raltegravir	Bloqueiam a atividade da enzima integrase, que é responsável pela inserção do DNA virótico ao DNA da célula.

uma importante etapa do ciclo de vida do vírus HIV: a tradução do filamento de DNA virótico a partir do RNA viral, por meio da associação dos fármacos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) e os fármacos inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN). Esta associação se faz necessária devido à resistência do vírus à medicação.

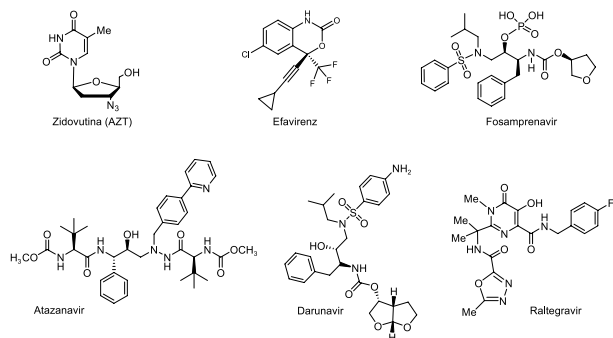


Figura 1. Estruturas de alguns fármacos antirretrovirais.

O aparecimento de variantes resistentes do vírus HIV-1, a permanência de reservatórios virais latentes, a presença de efeitos tóxicos colaterais causados pelo tratamento e o alto custo das drogas disponíveis no mercado destacam-se como novos paradigmas ao uso da TARV⁷. O aprofundamento no conhecimento dos mecanismos básicos de patogêneses, assim como a identificação de novos alvos terapêuticos, volta a desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de formas inéditas de tratamento da SIDA.

O CICLO REPRODUTIVO DO VÍRUS HIV-1

A SIDA é provocada pela ação do vírus HIV-1 em células hospedeiras do tipo macrófagos ou linfócitos T. Todas estas células possuem em sua membrana plasmática a presença do receptor glicoproteico CD4. Por meio da interação da glicoproteína viral gp120 com o CD4, presente na superfície da célula, o vírus HIV-1, que pertence à família dos retrovírus, é transfectado para o interior da célula, onde o seu RNA viral serve como padrão para a transcrição de um filamento de DNA viral⁸. A transcrição do filamento de DNA viral a partir do RNA virótico é catalisada pela ação da enzima viral transcriptase reversa e por enzimas da célula hospedeira. Após a transcrição, o DNA viral é transportado para o núcleo da célula infectada, onde é incorporado ao material genético da célula hospedeira por meio da ação da enzima integrase viral. Após a integração ao DNA da célula hospedeira, o DNA viral é transcrito em RNA mensageiro, que coordena a síntese de proteínas virais, o que posteriormente dará origem a um novo vírus capaz de infectar outra célula⁹.

A ESTRUTURA DA PROTEÍNA AUXILIAR NEF

A proteína Nef possui de 27 a 37 kDa e um comprimento de 206 a 210 resíduos de aminoácidos. Em todas as espécies de Nef, independente do tipo de vírus da imunodeficiência, ocorre a fosforilação do grupo mirístico e dos seis primeiros resíduos do N-terminal da Nef (N-miristoilação)¹⁰. A N-miristoilação da Nef permite sua fixação nas membranas celulares

(Figura 2), indispensáveis para a realização de todas as funções biológicas da Nef citadas anteriormente e, principalmente, na promoção da modulação negativa do CD4. Para melhorar a capacidade da modulação negativa do CD4 pela Nef, resíduos de serina e treonina são também fosforilados¹¹. A combinação de estudos de cristalografia de raios-X e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) permitiram a elucidação de grande parte da estrutura tridimensional da proteína Nef do vírus HIV (Figura 3)¹². Estes estudos revelam a existência de várias regiões importantes para a interação com fatores celulares do tipo tioesterase: CD4; V1H; proteínas adaptadoras de clatrina, PAK 1, PAK 2, Vav (SH3), Lck (SH3), Hck (SH3); e possivelmente β -Cop (Figura 4). No resíduo 1 – 80 da proteína Nef, temos a região *N*-terminal flexível, na qual podemos destacar a presença de uma região ácida (resíduos 62 – 65) e um tipo de hélice poliprolina (resíduos 68 – 69). Entre os resíduos 81 – 147 e 181 – 202, encontramos a região *C*-terminal (domínio central) e entre os resíduos 148 – 180, uma região bem exposta e flexível (loop). Nesta região, podemos destacar os motivos dileucina (resíduos 160 – 165) e di-aspártico (resíduos 154 – 155)¹³.

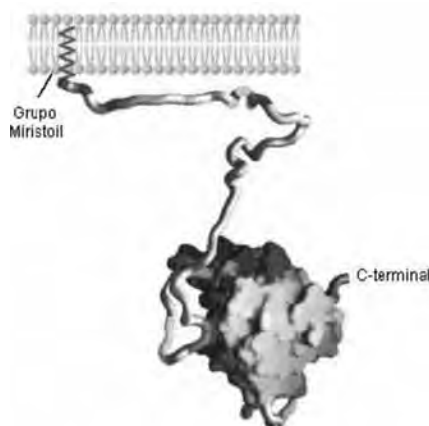


Figura 2. Representação da Proteína Nef associada à membrana plasmática pelo grupo Miristoila¹⁰

Cálculos demonstram que a superfície total de exposição dos domínios da proteína Nef do vírus HIV-1 é de 17.600 Å. Em comparação com outras proteínas de 206 resíduos, a Nef possui uma área aproximadamente 57% maior de exposição de seus domínios¹⁴. A

combinação da elevada área de exposição e domínios flexíveis possibilitam à Nef realizar um grande número de interações com diferentes substratos, o que pode justificar as inúmeras funções importantes executadas pela Nef no ciclo de vida do vírus HIV.



Figura 3. Representação tridimensional da Proteína Nef

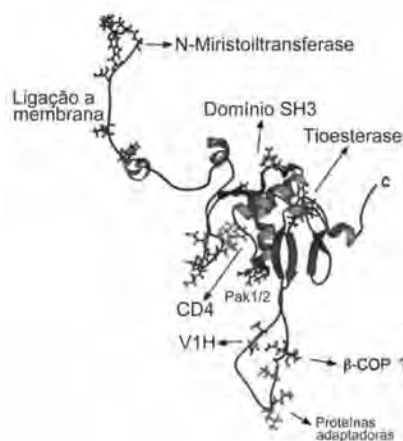


Figura 4. Regiões da proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1 que interagem com diferentes substratos celulares¹²

A MODULAÇÃO NEGATIVA DO CD4 MEDIADA PELA NEF

Recentes evidências mostram claramente que a molécula CD4 exerce dois efeitos opostos durante a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV-1). Na fase inicial, o receptor viral é requerido para a entrada do vírus na célula hospedeira. Entretanto, na fase tardia, o CD4 exerce um potente efeito inibitório em duas importantes etapas do ciclo viral, inibindo a infectividade e a liberação das partículas virais¹⁵. A diminuição da expressão do receptor CD4 na superfície

das células infectadas é um dos mais importantes eventos durante a infecção pelo HIV-1, sendo conservada tanto nos retrovírus da imunodeficiência humana (HIV-1, HIV-2) como na imunodeficiência simiana (SIV)¹⁶. Três proteínas auxiliares do vírus HIV-1 participam deste fenômeno: Nef, Vpu e Env, sendo a Nef a mais relevante. A Nef aumenta a internalização das moléculas de CD4 expressas na superfície celular, enquanto as proteínas Vpu / Env redirecionam as moléculas de CD4 recém-sintetizadas para degradação lisossômica (Figura 5)¹⁶. Lama e colaboradores¹⁶ demonstraram que o seletivo bloqueio da degradação de CD4 mediada por Nef inibe a infectividade e a replicação viral em células de sangue periférico. Isto se deve ao fato de que o CD4, presente na superfície da membrana plasmática viral, é incorporado na partícula viral, no momento da eliminação, o que provavelmente ocorre por associação com a gp120, interferindo na ligação do envelope aos receptores da célula-alvo.

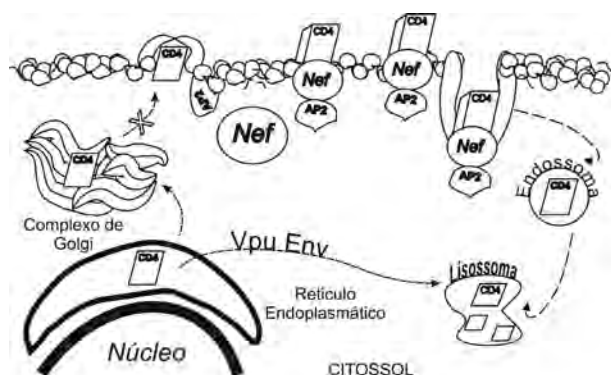


Figura 5. Modulação Negativa do CD4 por Nef, Vpu e Env (adaptada da ref. 13)

A IMPORTÂNCIA DA PROTEÍNA AUXILIAR NEF PARA O CICLO DE VIDA DO VÍRUS HIV

A Nef é uma proteína auxiliar do vírus HIV-1, de importância fundamental no avanço da patogenia da SIDA. Esta relevância é demonstrada por estudos com pacientes que mesmo após a infecção levaram 10 anos para desenvolverem os sintomas da SIDA¹⁷. Estes pacientes possuíam uma espécie de vírus HIV que não produzia a proteína Nef. Pesquisas desenvolvidas com a infecção de ratos com o HIV-1 humano demonstraram que os vírus que foram incapazes de expressar a proteína

Nef possuíam uma menor infectibilidade, indicando uma direta relação entre a expressão da Nef e a virulência do vírus HIV-1¹⁸.

As inúmeras funções atribuídas à proteína auxiliar Nef justificam a sua influência na replicação e no desenvolvimento da SIDA. Dentre estas funções, a regulação dos níveis de concentração das moléculas de CD4 na membrana plasmática é a mais determinante para a replicação e patogenicidade do vírus HIV.

INIBIDORES DE NEF

Os avanços registrados na literatura sobre o entendimento do mecanismo de ação da Nef na modulação negativa do CD4, localizado na superfície da membrana plasmática, sugerem um importante papel da Nef na replicação do vírus HIV e no desenvolvimento da SIDA. A restauração dos níveis de CD4 na superfície de células infectadas pode inibir a formação de partículas infecciosas do vírus HIV, contribuindo na diminuição da taxa de propagação do vírus. A restauração da concentração dos níveis de CD4 na membrana plasmática das células infectadas permite que a célula infectada retome algumas funções normais, perdidas pela degradação do CD4 em células T¹⁹. A primeira etapa da internalização do CD4 mediada por Nef tem como consequência o surgimento de inúmeras pequenas depressões na membrana plasmática recobertas pela proteína fibrosa clatrina²⁰. Dessa forma, a Nef realiza a ponte entre o CD4 e o maquinário celular da via endocítica para a digestão celular²¹.

Com base nesta proposta mecanística para a modulação negativa do CD4 pela Nef, Luo e colaboradores²² propuseram que inibidores de endocitose mediada por receptores proteicos poderiam bloquear a primeira etapa de ação da proteína viral Nef e, consequentemente, restabelecer o CD4 na membrana plasmática das células infectadas pelo vírus HIV. Desta maneira, para compreender melhor o mecanismo de interação entre a Nef e a via endocítica, foram testados inúmeros agentes inibidores de diferentes etapas da via endocítica. No entanto, a maioria desses agentes testados promovia o bloqueio da degradação de CD4 em células que expressam a Nef, mas não permitiam a recuperação do CD4 na superfície celular²³. Dentre os compostos testados, o antibiótico macrocíclico Ikarugamicina (Figura 6) promoveu o aumento da meia-vida do CD4 na

presença da Nef e a recuperação significativa da expressão do CD4 na superfície das células. O restabelecimento dos níveis de CD4 na membrana plasmática não foi consequência da diminuição dos níveis de Nef expressos pelas células infectadas, mas, sim, pela alteração do mecanismo de transporte do CD4 pela via endocítica²².

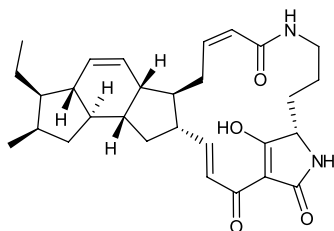


Figura 6. Antibiótico Ikarugamicina²³

A Ikarugamicina restabelece a expressão de CD4 em células expressando a proteína Nef e também bloqueia a degradação do CD4 induzido pelo tratamento com acetato de forbol miristato (PMA), o que poderia gerar distúrbios das funções celulares normais e efeitos colaterais indesejados, impedindo, assim, sua utilização *in vivo*²⁴. Apesar de ser citotóxica por inibir a expressão de CD4 pela célula, a Ikarugamicina pode ser utilizada no desenvolvimento de estudos teóricos das características da interação entre o CD4 e a Nef.

A descrição topográfica estrutural da proteína Nef do vírus HIV-1 destaca a presença do motivo A56W57L58 como uma importante região para a modulação negativa do CD4 pela Nef¹³ e, vizinho a este motivo, localizamos dois resíduos da proteína cisteína, o Cys206 e o Cys55. A alquilação de um grupo volumoso nestes resíduos próximos ao motivo A56W57L58 promove modificações estruturais nesta região da proteína viral Nef, importante para a interação com o CD4¹³. Jin e colaboradores²⁵ recentemente utilizaram reagentes de alquilação de peptídeos, TPCK (clorometil *N*-1-*p*-tosila-*L*-fenilalanina cetona) e TLCK (clorometil Nap-tosila-*L*-lisina cetona), com o objetivo de desenvolver uma nova classe de inibidores da proteína auxiliar Nef (Figura 7). Os reagentes TPCK e TLCK são agentes alquilantes específicos de protease²⁶. O uso destes reagentes permitiu a esses pesquisadores promoverem mudanças estruturais significativas na proteína viral Nef devido às ligações covalentes do TPCK e TLCK nos resíduos

Cys55 e Cys206, nas cadeias laterais da proteína Nef. Esta modificação conformacional da proteína viral Nef devido ao acoplamento dos reagentes TPCK e TLCK inibiu significativamente a interação da Nef com o CD4. Porém, estes agentes promoveram a alquilação de metade da concentração da Nef em cultura de células T, não inibindo assim a modulação negativa do CD4, devido ao fato de que uma pequena quantidade da proteína viral Nef é suficiente para promover a degradação do CD4. Além disso, o aumento das concentrações dos reagentes alquilantes TPCK e TLCK demonstrou citotoxicidade, o que comprometeu os testes de atividade *in vivo*²⁵.

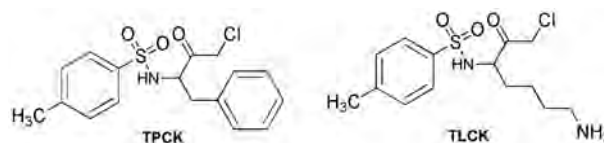


Figura 7. Reagentes de alquilação de peptídeos, TPCK (clorometil Nap-tosila-*L*-fenilalanina cetona) e TLCK (clorometil Nap-tosila-*L*-lisina cetona)²⁶

A interação com diversos substratos celulares realizada pela proteína viral Nef, independente da ação enzimática, é decorrente da elevada flexibilidade de seus sítios catalíticos e das interações frágeis estabelecidas pela Nef com seus substratos celulares²⁷. Estas características aumentam o desafio do desenvolvimento de antagonistas da Nef que não apresentem citotoxicidade²⁸. Em uma tentativa de minimizar os efeitos colaterais apresentados devido às características descritas anteriormente, Breuer e colaboradores²⁹ propuseram uma metodologia baseada no estudo das interações existentes entre a proteína auxiliar Nef do vírus HIV-1 e os diferentes elementos do maquinário celular envolvidos na degradação do CD4. Esta nova abordagem foi denominada de “envolvimento da proteína Nef”. Nesta estratégia, são promovidas inúmeras interações simultâneas com sítios catalíticos variáveis da proteína viral Nef, visando assim ao envolvimento da superfície da Nef e à inibição simultânea das diferentes funções atribuídas à Nef³⁰.

A correlação entre estrutura e função da proteína Nef¹³ permitiu a Breuer e colaboradores selecionarem os domínios de interação de substratos celulares e as sequências de sinal lipídicas importantes para a síntese de inibidores por envolvimento da proteína viral. Estes

elementos selecionados foram acoplados no meio intracelular em várias combinações, gerando quatro gerações de proteínas de fusão NI. Estas proteínas permitiram uma maior afinidade e especificidade com os sítios catalíticos da proteína viral Nef, inibindo a degradação do CD4³¹. Estes resultados comprovaram que a ação da proteína viral Nef necessita de diferentes fatores independentes e que a inibição destes fatores anula a infectividade do vírus HIV-1. Apesar da ausência de citotoxicidade, o uso de anti-infecciosos com base na expressão intracelular de proteínas inibidoras NI apresenta limitações farmacocinéticas que impedem a sua exploração terapêutica no combate à infecção pelo vírus HIV³².

PLANEJAMENTO RACIONAL DE UMA NOVA CLASSE DE INIBIDORES DA PROTEÍNA AUXILIAR NEF DO VÍRUS HIV-1

O conhecimento da topografia molecular tridimensional da Nef e a definição de seus resíduos e motivos responsáveis pela degradação do CD4¹³, disponibilizados no banco de dados PDB (Protein Data Bank), possibilitam a realização de estudos de interação por homologia entre a proteína viral Nef e os diferentes alvos terapêuticos. Estes estudos estabelecem padrões energéticos importantes para uma abordagem direta e indireta na utilização das técnicas de modelagem molecular para o planejamento racional de possíveis moléculas inibidoras da proteína Nef do vírus HIV-1. Recentemente, o nosso grupo de pesquisa desenvolveu estudos de interação por homologia entre a proteína viral Nef e o antibiótico Ikarugamicina (Figura 8)³³. Estes estudos permitiram o planejamento de um conjunto de possíveis inibidores da internalização do CD4 mediada pela Nef, que no momento estão sendo sintetizados em nosso laboratório. Futuramente, as moléculas obtidas serão submetidas a testes farmacológicos para verificar sua eficiência como inibidores da proteína auxiliar Nef.

Conclusão

Os avanços observados na literatura sobre o entendimento do mecanismo de ação da proteína auxiliar Nef na modulação negativa do CD4, localizado na superfície da membrana plasmática, demonstram

a importância da Nef no ciclo de vida do vírus HIV e na evolução da SIDA. A restauração dos níveis de CD4 na superfície de células infectadas provoca a inibição do surgimento de partículas infecciosas do vírus HIV, reduzindo desta maneira, a taxa de infectividade viral. A restauração da concentração dos níveis de CD4 na membrana plasmática das células infectadas retoma algumas funções normais da célula, perdidas pela degradação do CD4 em células T. A identificação de novas moléculas inibidoras da degradação de CD4, mediada pela proteína Nef do vírus HIV-1, pode contribuir de forma significativa no desenvolvimento de uma importante terapia para o tratamento da SIDA.



Figura 8. (1) Ikarugamicina; (2) Resíduos de interesse da proteína Nef; (3) Complexo de Nef: os resíduos de interesse para a degradação do CD4 da Nef interagindo com a Ikarugamicina³³

Referências

1. Kuby, J.; *Immunology*, 5th ed., W. H. Freeman and company, New York, **2003**.
2. <http://vacinadaaids.wordpress.com/2010/05/24/estimativa-pelo-mundo>, acessada em 15 de janeiro 2011.
3. Cihlar, T.; Ray, A. S.; *Antiviral Res.* **2010**, 85, 39.
4. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.329_por_chap11.pdf, acessada em 15 de janeiro de 2011.
5. <http://www.aids.gov.br/pagina/quais-sao-os-antirretrovirais>, acessado em 4 de outubro de 2011.
6. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?language=pt&type=IMPRESS&reference=20090403STO53400>, acessado em 13 de outubro de 2011.
7. Cortes, M. J.; Wong-Staal, F.; Lama J.; *J. Biol. Chem.* **2000**, 3, 1770.
8. Gómez, C.; Hope, J. T.; *Cell Microbiol.* **2005**, 7, 621.
9. Márques, N.; Sancho, R.; Macho, A.; Moure, A.; Masip, I.; Messenguer, A.; Munoz, E.; *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 596.
10. Arold, S. T.; Baur, A. S.; *Trends Biochem. Sci.* **2001**, 26, 356.

11. Lu, T.; Downing, J. R.; Garcia, J. V.; *J. Virol.* **1997**, 71, 2535.
12. Grzesiek, S.; Bax, A.; Clore, G. M.; Gronenborn, J. S.; Kaufman, J.; *Nat. Struct. Biol.* **1996**, 3, 340.
13. Grzesiek, S.; Bax, A.; Kaufman, J.; Palmer, I.; Tjandra, N.; *Protein Sci.* **1997**, 6, 1248.
14. Geyer, M.; Facker, O. T.; Peterlin, B. M.; *EMBO Reports* **2001**, 21, 580.
15. Ross, T. M.; Oran, A. E.; Cullen, B. R.; *Curr. Biol.* **1999**, 9, 613.
16. Argañaraz, E. R.; Schindler, M.; Kirchhoff, F.; Cortes, M. J.; Lama, J.; *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 33912.
17. Pham, H. M.; Argañaraz, E. R.; Groschel, B.; Trono, B.; Lama, J.; *J. Virol.* **2004**, 78, 13072.
18. Deacon, N. J.; Tsykin, A.; Solomon, A.; Smith, K.; Ludford-Menting, M.; Hooker, D. J.; McPhee, D. A.; Greenway, A. L.; Ellett, A.; Chatfield, C.; Lawson, V. A.; Crowe, S.; Maerz, A.; Sonza, S.; Learmont, J.; Sullivan, J. S.; Cunningham, A.; Dwyer, D.; Dowton, D.; Mills, J.; *Science* **1995**, 270, 988.
19. Benson, R. E.; A. Sanfridson, J. S.; Ottinger, C.; Cullen, B. R.; *J. Exp. Med.* **1993**, 177, 1566.
20. Foti, M. A.; Mangasarian, V.; Piguet, D. P.; Lew, K. H.; Krause, D.; *J. Cell Biol.* **1997**, 139, 37.
21. Lu, X.; Brodsky F. M.; Peterlin, B. M.; *Immunity* **1998**, 8, 647.
22. Luo, T.; Fredericksen, B. L.; Hasumi, T.; Endo, K.; Garcia, J. V.; *J. Virol.* **2001**, 75, 2488.
23. Luo, T.; Anderson, S. J.; Garcia, J. V.; *J. Virol.* **1996**, 70, 1527.
24. Greenberg, M. E.; *EMBO J.* **1997**, 23, 6964.
25. Jin, J. Y.; Zhang, X.; Cai, C. Y.; Burakoff, C. J.; *AIDS Res. Ther.* **2010**, 7, 26.
26. Lalou, C. I.; Lederer, F.; *Biochimie* **1993**, 75, 443.
27. Geyer, M.; Facker, O. T.; Peterlin, B. M.; *EMBO Reports* **2001**, 21, 580.
28. Dikeakos, J. D.; Atkins, K. M.; Thomas, L.; Emert-Sedlak, L.; Byeon, I. J.; *Mol. Biol. Cell* **2010**, 21, 3279
29. Breuer, S.; Schievink, I. S.; Schulte, A.; Blankenfeldt, W.; Fackler, O. T.; Geyer, M.; *Plosone* **2011**, 6, 1.
30. Fackler, O. T.; Moris, A.; Tibroni, N.; Giese, S. I.; Glass, B.; *Virology* **2006**, 351, 322.
31. Arkin, M. R.; Wells, J. A.; *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, 3, 301.
32. Yamamoto, T.; Samri, A.; Marcelin, A. G.; Mitsuki, Y. Y.; Vincent, C.; *AIDS* **2009**, 23, 2265.
33. (a) Salvador, C. E. M.; *Dissertação de Mestrado*, Universidade de Brasília, 2011. (b) Salvador, C. E. M.; Andrade, C. K. Z.; Martins, J. B. L.; *33ª Reunião Anual da SBQ*, **2010**.

Carlos E.M. Salvador, Lucília Z. A. Corrêa & Carlos K. Z. Andrade*

Laboratório de Química Metodológica e Orgânica Sintética (LaQMOS), Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP-4478, CEP 70910-970 Brasília/DF, Brasil .

*e-mail: ckleber@unb.br

Organocatálise: Conceitos e Aplicações nas Reações de Aldol, Adição Conjugada e Henry

Diego S. Alves, Milenna M. Sena, Felipe A. Viana & Rafael O. Rocha

A organocatálise é um dos campos da química orgânica de maior destaque e de grande potencial da atualidade. Nos últimos anos, um crescente número de publicações neste campo tem sido reportado onde pequenas moléculas orgânicas quirais são utilizadas como catalisadores para indução de assimetria, livre de metal, levando à obtenção de intermediários versáteis para a síntese de compostos com potencial farmacológico elevado. Esse interesse se deve à praticidade das metodologias e às altas seletividades obtidas nas diferentes reações já estudadas, tais como, reações de adição aldólica, adição de Michael e reações de Henry. Mais recentemente, esforços têm sido aplicados na síntese de novos organocatalisadores quirais, seja por pequenas modificações estruturais de moléculas já empregadas em organocatálise, tais como os aminoácidos e alcalóides naturais do tipo cinchonas e cinchonidinas, ou até mesmo pela síntese de guanidinas, tiouréias e sulfonamidas quirais, o que tem se mostrado como um ramo em pleno crescimento para aplicação e desenvolvimento de metodologias em sínteses enantiosseletivas.

Palavras-chave: *Organocatálise, enantiosseletividade, diastereosseletividade, reação de aldol, reação de adição conjugada e reação de Henry.*

Organocatalysis is one of the most outstanding field of organic chemistry and is of great potential today. In recent years, a growing number of papers in this field have been reported where small molecules are used as chiral catalysts for metal-free asymmetric induction, leading to versatile intermediates for the synthesis of compounds with various pharmacological properties. This interest is due to the simplicity of methodologies and the high selectivities obtained in different organic reactions that have been studied, such aldol reactions, Michael reactions and Henry reactions. More recently, efforts have been applied to the synthesis of new chiral organocatalysts, either by small structure modifications in molecules already employed in organocatalysis such amino acids, naturally occurring alkaloids cinchonidine and cinchonine-type, or the synthesis of chiral guanidines, thyourea and sulfonamides, which has been shown as a growing field for application and development of methodologies in enantioselective synthesis

Keywords: *Organocatalysis, enantioselectivity, diastereoselectivity, aldol reaction, conjugate addition reaction, Henry reaction.*

Introdução

A assimetria em sistemas biológicos é de fundamental importância uma vez que muitas, se não a maioria das substâncias biológica e farmacologicamente ativas, apresentam centros estereogênicos em sua estrutura molecular que as tornam ativas para determinados sítios ativos (enzimas) nos organismos vivos através de interações fármaco-receptor. Há moléculas cuja ação biológica só é observada para um determinado enantiômero, sendo o outro enantiômero inativo ou de ação adversa¹.

Muitas metodologias para síntese enantiosseletiva têm sido investigadas, incluindo catálises heterogênea e homogênea mediada por metais de transição, catálise ácida ou básica e biocatálise². Nos últimos anos, têm-se buscado novos catalisadores que sejam comercialmente disponíveis, de baixo custo e que possam induzir assimetria desejável para diversas reações orgânicas. Com base neste objetivo (tendência), é que surgiu a organocatálise.

A organocatálise é um dos campos da química orgânica de maior destaque da atualidade e de grande potencial, tendo despertado o interesse de inúmeros grupos de pesquisa no mundo todo. Trata-se da aplicação de pequenas moléculas orgânicas quirais cuja função é catalisar de forma eficiente e enantiosseletiva a formação de centros estereogênicos oriundos de novas ligações formadas entre os substratos de partida. Esse interesse se deve à praticidade das metodologias e às altas seletividades obtidas nas diferentes reações já estudadas.

Nos últimos onze anos, um crescente número de publicações neste campo tem sido reportado³ onde pequenas moléculas orgânicas quirais são utilizadas como catalisadores para indução de assimetria, livre de metal, levando à obtenção de intermediários versáteis para a síntese de compostos com potencial farmacológico elevado. Em 2008, Amarante e Coelho⁴ divulgaram um levantamento bibliográfico feito pelo sítio do *SciFinder*, utilizando o termo organocatálise como palavra-chave, do ano de 1971 a meados de 2008, mostrando a evolução no número de publicações relacionadas a essa promissora área. Aqui, é apresentada uma pesquisa complementar na qual foi utilizado o termo organocatálise como palavra-chave, no sítio *Web of Science* (de 1971 a novembro

de 2011). Apesar de pequenas divergências numéricas, ambas as pesquisas demonstraram que o número de publicações nessa área vem aumentando expressivamente (Figura 1).

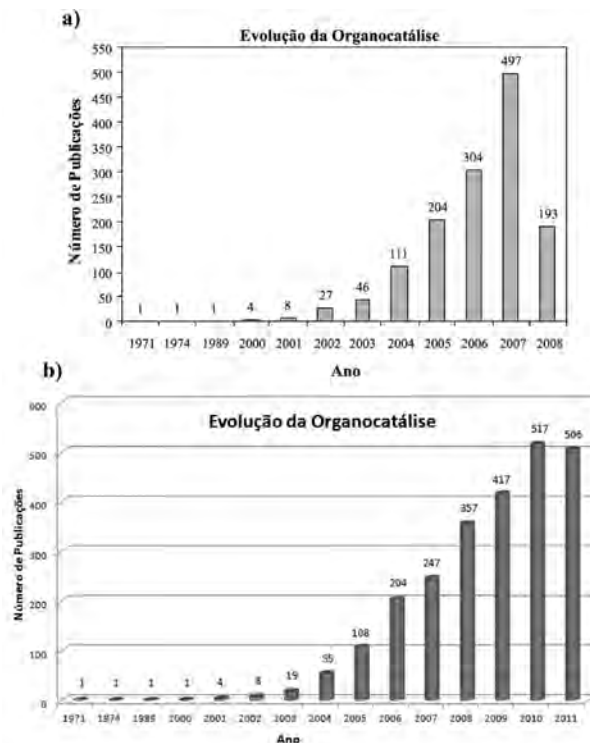


Figura 1. a) Gráfico demonstrativo da evolução da organocatálise de 1971 a 2008, obtido por Amarante e Coelho no sítio do *SciFinder*⁴. b) Gráfico do atual panorama das publicações na área da organocatálise, obtido no sítio do *Web of Science* (http://apps.webofknowledge.com/summary.do?SID=2F%403MaeFLbfaDbA9klg&product=WOS&qid=21&search_mode=GeneralSearch, pesquisa realizada em 24 de novembro de 2011).

Nos primeiros trabalhos descritos na literatura, foi utilizada uma molécula orgânica pequena, simples e que apresenta todas essas características: a prolina (**1**), que demonstrou ser bastante promissora (Figura 2). Ela é uma molécula quiral abundante, de baixo valor comercial agregado para o isômero natural (*L*) e comercialmente disponível em ambas as formas enantioméricas.

A prolina é uma molécula quiral bifuncional, com uma função básica e uma função ácida (Figura 2), e que devido a essas características têm sido extensivamente investigada nos últimos anos como catalisador e indutor assimétrico em diferentes tipos de reações, como nas

reações de aldol⁵, Mannich⁶, Michael⁷, hidrogenação⁸, Baylis-Hillman⁹, Diels-Alder¹⁰, e multicomponentes¹¹ entre outras¹².

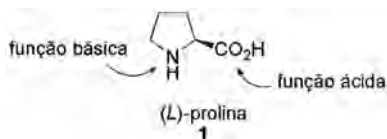


Figura 2. Estrutura molecular da (L)-prolina.

A catálise usando prolina, considerada a “enzima mais simples”, mimetiza os processos enzimáticos levando à alta reatividade e enantiosseletividade através da ativação dos substratos e organização do estado de transição¹³.

A partir desta metodologia inovadora, na qual se utilizam moléculas orgânicas quirais como catalisadores, MacMillan adotou o termo organocatálise no sentido de diferenciar tal conceito da catálise em que estas moléculas são associadas a compostos metálicos, metodologias estas bastante exploradas até os dias atuais¹⁴. A organocatálise baseia-se na aplicação de pequenas moléculas orgânicas quirais em processos catalíticos, seja como um catalisador de transferência de fase ou como um ativador direto dos substratos via intermediários do tipo enamina e/ou íon imínio¹⁵, baseado nas propriedades nucleofílicas e eletrofílicas do catalisador¹⁶.

Mais recentemente, esforços têm sido aplicados na síntese de organocatalisadores quirais, que têm se mostrado como um ramo em crescente desenvolvimento em síntese enantiosseletiva¹⁷.

INDUÇÃO ASSIMÉTRICA EM REAÇÕES ALDÓLICAS PROMOVIDAS POR PROLINA

A reação aldólica é uma das mais importantes reações orgânicas para a formação da ligação C-C entre dois compostos carbonilados¹⁸ e é de fundamental importância em biossíntese por proporcionar a construção de unidades de poliacetatos e polipropionatos, presentes em diversos produtos naturais com atividade farmacológica destacada¹⁹.

Em 1971, Hajos e Parrish²⁰ patentearam a primeira aplicação da (L)-prolina como catalisador quiral nas reações aldólicas intramoleculares dos compostos **2** e **3** para a síntese de intermediários esteroidais e terpenóides (Esquema 1). Neste mesmo ano, Eder-Sauer-Wiechert²¹ patentearam uma nova metodologia para isolar o produto

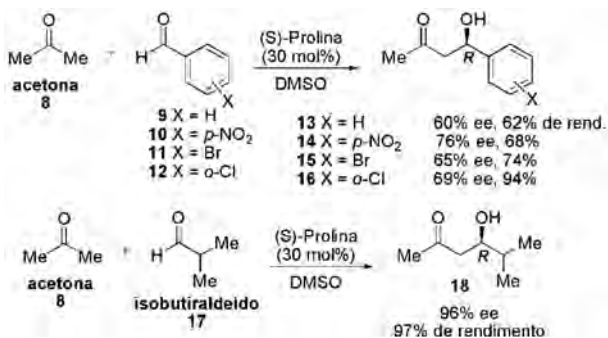
de condensação aldólica direta (**6-7**), usando quantidade subestequiométrica de prolina em solução de ácido perclórico (HClO₄).



Esquema 1. Primeiras aplicações do uso da (L)-prolina como organocatalisador quiral na síntese de intermediários esteroidais^{20,21}.

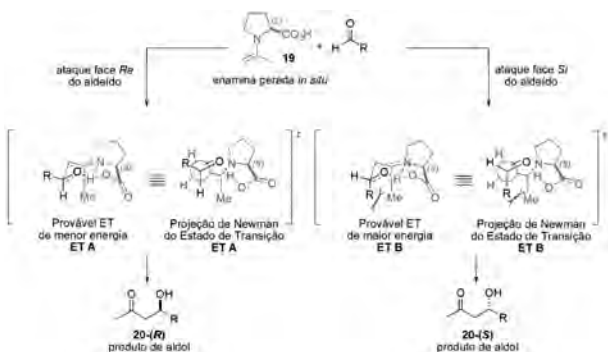
Uma das reações aldólicas mais estudadas para o desenvolvimento de uma metodologia eficiente utilizando a prolina como indutor quiral é a reação entre a acetona e diferentes aldeídos. Vale ressaltar que o ramo da organocatálise ficou adormecido quase 3 décadas, sendo o primeiro trabalho publicado em 1971 e, somente em 2000, é que se retomou o interesse nesta metodologia simples. Para se ter uma idéia, somente em 2000 List e colaboradores²² publicaram o primeiro trabalho mostrando o potencial da prolina para catalisar e fornecer os produtos aldólicos em bons rendimentos e excessos enantioméricos. Neste estudo, outros derivados de aminoácidos foram testados como catalisadores, porém não foram tão eficientes quanto a prolina, sendo esta capaz de fornecer os produtos aldólicos de baixo a ótimos rendimentos (<10-97%) e bons excessos enantioméricos (40-96%). O melhor resultado foi obtido quando aplicado o isobutiraldeído obtendo a β-hidróxi cetona **18** em 97% de rendimento e 96% de excesso enantiomérico (Esquema 2).

Variações na metodologia proposta por List vêm sendo descritas na literatura a fim de minimizar alguns inconvenientes, tais como longos tempos reacionais e o uso de um grande excesso da cetona, que dependendo desta, pode-se tornar inviável para uma síntese, sendo preferíveis as metodologias tradicionais. Apesar de esse tipo de estudo ser relativamente recente para processos intermoleculares, diversas modificações já foram realizadas²³, tais como o uso de diferentes cetonas²⁴, modificação estrutural da prolina^{10b,25}, uso de diferentes tipos de aldeídos²⁶ e variação de solventes²⁷.



Esquema 2. Aplicação de quantidades catalíticas de (*L*)-prolina na reação de adição aldólica entre acetona e diferentes aldeídos²².

Diversos estudos mecanísticos demonstram que as reações de aldol catalisadas por (*L*)-prolina passam inicialmente pela ativação do grupo carbonila do aldeído ou da cetona através da formação *in situ* do intermediário enamina **19**, seguida da adição ao grupo carbonila do aldeído, gerando então o produto de aldol **20**. A enantiosseletividade se deve ao estado de transição cíclico formado pela ativação do grupo carbonila do aldeído através da ligação de hidrogênio da função ácida do catalisador²⁸ (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo que explica a enantiosseletividade das reações de aldol mediadas por (*L*)-prolina²⁸.

Uma vez que o mecanismo proposto passa por um intermediário enamina, acreditava-se que somente a prolina, por ser um aminoácido com a função amina secundária, poderia ser usado como organocatalisador, e que os demais aminoácidos seriam incapazes de atuar como catalisadores. Entretanto, com o avanço da organocatálise em reações orgânicas nos últimos anos²⁹, diferentes aminoácidos, pequenos peptídeos e aminas

primárias quirais têm sido descrito como potentes indutores quirais³⁰.

APLICAÇÕES DE ORGANOCATALISADORES EM REAÇÕES DE ADIÇÃO CONJUGADA ENANTIOSSELETIVAS

A organocatálise vem sendo explorada nas reações de adição conjugada, também conhecidas como adição de Michael ou adição 1,4³¹. Esse tipo de reação tem um papel importante em síntese orgânica uma vez que, além de promover a formação da ligação carbono-carbono, também pode gerar um ou mais centros estereogênicos no produto final. Assim, além do uso de diversos metais de transição, organocatalisadores derivados de alcalóides **21-24**³², sulfonamidas **25**, aminoácidos **26**, tiouréias **27**, entre outros, vêm sendo desenvolvidos e aplicados nas reações de Michael (Figura 3).

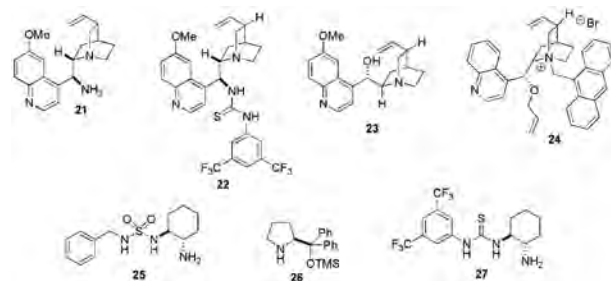
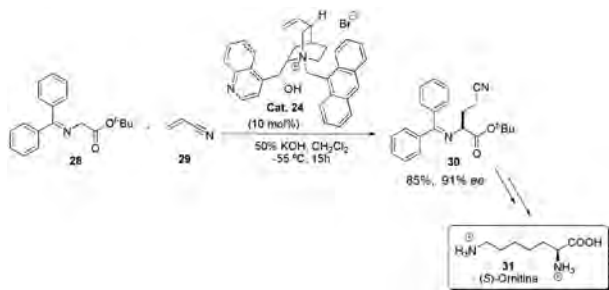


Figura 3. Exemplos de alguns organocatalisadores aplicados em reações de adição conjugada.

Na Figura 3, estão representados diferentes organocatalisadores derivados de alcalóides naturais do tipo cinchonidina e cinchonina **21-24**, aminoácidos naturais **26** e diaminas quirais **25** e **27**, sendo que a maioria das modificações estruturais estudadas baseia-se na variação de parte da estrutura de moléculas comercialmente disponíveis. Dentre as maiores modificações podem ser destacadas: a inversão de centros estereogênicos, substituição de grupamentos com pouca mobilidade por outros com maior grau de rotação, e ainda, variação de grupos substituintes na perspectiva de mudança de polaridade do substrato (propriedades hidrofóbicas e hidrofílicas), a fim de variar a solubilidade em diferentes solventes, especialmente em soluções aquosas. Todas essas alterações podem influenciar na seletividade da reação dependendo da propriedade que

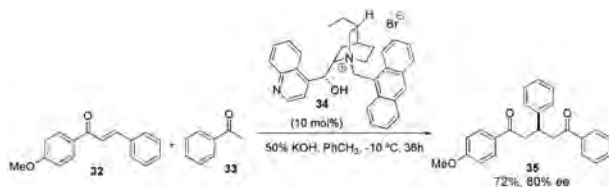
mais interfira na formação do estado de transição.

Zhang e Corey³³ reportaram a aplicação da reação assimétrica de Michael em uma das etapas da síntese do aminoácido (S)-ornitina **31**. A reação entre o derivado da glicina **28** e acrilonitrila **29**, na presença de 10 mol% da cinchonidina **24**, forneceu o composto **30** em 85% de rendimento e pureza enantiomérica de 91% (Esquema 4).



Esquema 4. Adição de Michael enantiosseletiva mediada pelo organocatalisador **24** como etapa chave na síntese da (S)-Ornitina **31**³³.

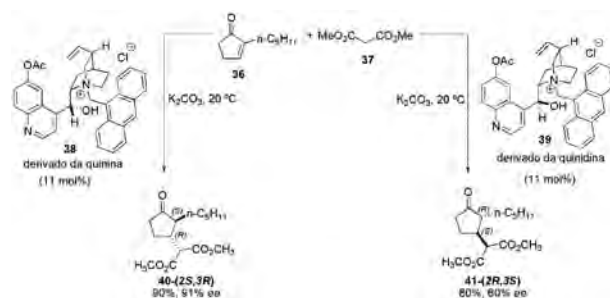
Com pequenas alterações na estrutura do catalisador **24**, Corey e Zhang³³ realizaram a síntese do aduto **35** a partir da chalcona **32** e acetofenona **33**, em 72% de rendimento e excesso enantiomérico de 80% (Esquema 5).



Esquema 5. Primeiro passo da anulação de Robinson apresentada por Corey e Zhang³³.

Hébrault *et al.*³⁴, aplicando catalisadores derivados dos alcalóides quinidina e quinina, mostraram que a inversão dos centros estereogênicos dos catalisadores pode inverter também a estereoquímica dos adutos de Michael. A reação estudada foi adição de dimetilmalonato **37** à pentilcicloexanona **36**, na presença dos catalisadores **38** e **39**. Foi observado que a pureza enantiomérica dos adutos de Michael **40** e **41** obtidos variou nas mesmas condições reacionais. Quando o derivado da quinina **38** está presente, o produto principal foi o aduto de Michael **40**, com rendimento de 90%, excesso enantiomérico de 91% e configuração (2S,3R). Já com o derivado da quinidina **39**, o aduto **41** foi o preferencial e o mesmo foi isolado em

menor rendimento (80%), pureza enantiomérica de 60% e configuração (2R,3S) (Esquema 6).



Esquema 6. Adição do dimetilmalonato **37** à cetona α,β -insaturada α substituída **36**, na presença de catalisadores assimétricos derivados da quinina **38** e quinidina **39**³⁴.

De acordo com Hébrault e colaboradores³⁴, os substituintes aromáticos e volumosos bloqueiam duas das três faces acessíveis aos íons de amônio, o que limita o setor de posicionamento do ânion do malonato, e a adição na cetona α,β -insaturada pode ter a influência de três efeitos: i) ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila do organocatalisador e o oxigênio da cetona; ii) interações do tipo dispersão de London entre o carbono β eletrodeficiente da cetona insaturada e o grupamento metoxila do catalisador; iii) interações estéreas dos grupos aromáticos volumosos com o grupo alquila do carbono α da cetona (Figura 4).

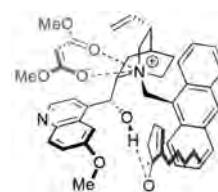
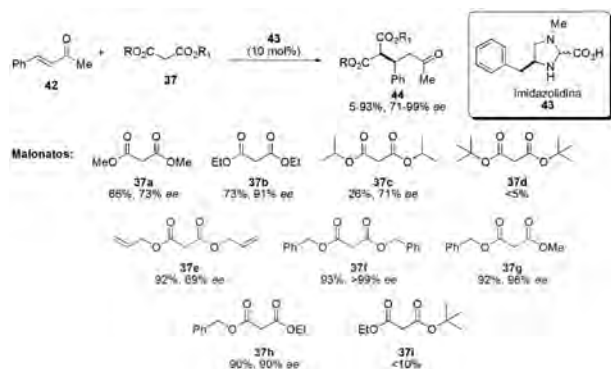


Figura 4. Modelo de aproximação entre o doador e o aceptor de Michael proposto por Hébrault e colaboradores³⁴.

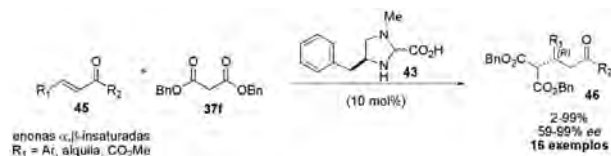
Jorgensen e colaboradores³⁵ também investigaram a adição enantiosseletiva de malonatos a cetonas α,β -insaturadas. No entanto, tais reações foram estudadas utilizando a imidazolidina quiral **43** em quantidades catalíticas. Diferentes malonatos simétricos e assimétricos foram testados nessa metodologia, uma vez que estudos similares de adição conjugada desenvolvidos por Yamaguchi *et al.*³⁶ já haviam demonstrado que o grupo éster pode afetar a indução assimétrica desse tipo de reação. Assim,

sob agitação e à temperatura ambiente, misturaram-se os malonatos **37a-i** à enona α,β -insaturada **42**, na presença de 10 mol% da imidazolidina **43**. Os rendimentos dos adutos de Michael **44** obtidos variaram de 5-93% e os excessos enantioméricos entre 71-99% (Esquema 7).



Esquema 7. Adição enantiosseletiva de malonatos à enona acíclica **42**, catalisada pela imidazolidina **43**³⁵.

Analisando os resultados obtidos, Jorgensen e colaboradores destacaram que para os malonatos **37c**, **37d** e **37i** os rendimentos foram extremamente baixos comparados aos demais, e justificaram pela presença de substituintes R estericamente mais impedidos, destacando ainda que os malonatos com grupos R menos volumosos apresentaram tanto rendimentos como pureza enantiomérica bastante destacados, como por exemplo, os malonatos **37e-h**. Com isso, os autores mantiveram fixo o malonato que apresentou a melhor enantiosseletividade (dibenzilmalonato **37f**), variando com diferentes enonas **45** na presença de 10 mol% do organocatalisador **43**. Os adutos de Michael **46** foram isolados em rendimentos que variaram de 2-99% e excessos enantioméricos de 58-99%. Em todos os casos, os produtos isolados apresentaram a configuração *R* do centro estereogênico formado (Esquema 8).



Esquema 8. Adição enantiosseletiva do dibenzilmalonato **37f** a diferentes enonas acíclicas **45**³⁵.

Os autores destacaram que a introdução de grupos

retiradores ou doadores de elétrons, quando R_1 é um grupo aromático, não comprometeu nem o rendimento nem a enantiosseletividade dos produtos obtidos, com exceção da enona contendo o grupo 4-*N,N*-dimetila, que apresentou rendimento de 58% e pureza enantiomérica de 77%. Substituintes alquílias em R_2 da enona acabaram exigindo tempos reacionais maiores e os rendimentos foram mais baixos, principalmente naquelas mais impedidas que podem influenciar a taxa de formação do intermediário pela aproximação do catalisador à enona, já que nesse tipo de reação ocorre a ativação do aceptor de Michael pela formação do íon imínio (Figura 5).

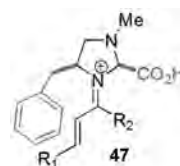


Figura 5. Ativação do aceptor de Michael pela formação do íon imínio **47**³⁵.

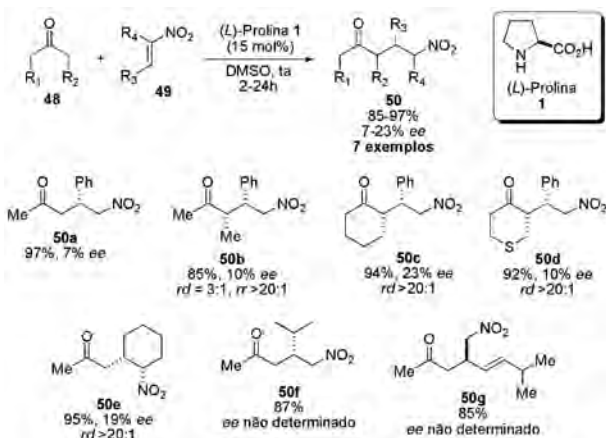
Pela estrutura do intermediário imínio **47** formado *in situ*, percebe-se que o posicionamento dos grupos benzila e carboxila (representado em vermelho) justifica o ataque do malonato na face *Re* do intermediário **47**.

Em 2001, List e colaboradores³⁷ publicaram os resultados das reações de adição conjugada de quatro diferentes cetonas **48** com quatro diferentes nitro olefinas **49**, na presença da (*L*)-prolina **1** como catalisador (Esquema 9). Em todos os casos, os adutos de Michael **50a-g** foram obtidos em boa diastereoseletividade *syn/anti*, mas com baixos valores de enantiosseletividade, o que se contrapõe aos resultados apresentados para as reações de Mannich³⁸ e aldol³⁹ catalisadas pela (*L*)-prolina, nas quais ambas também passam pela formação do intermediário enamina.

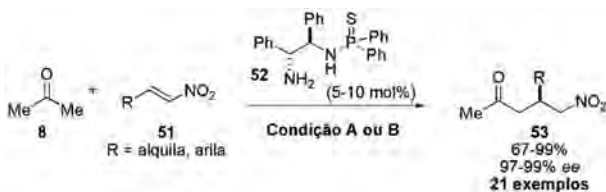
Enders e Seki⁴⁰ desenvolveram estudos similares substituindo o solvente DMSO (usado por List e colaboradores³⁷) pelo metanol. Com isso, foi observado um aumento na enantiosseletividade de 7% para 12% na formação do aduto de Michael **50a** e enantiosseletividades acima de 76% para compostos similares.

Recentemente, Wang *et al.*⁴¹ utilizaram amino-tiofosforamidas **52** como catalisadores, ao invés da (*L*)-prolina, na reação de adição de acetona **8** a nitro olefinas

51, obtendo rendimentos que variaram de 67-99% e excessos enantioméricos acima de 97% (Esquema 10).



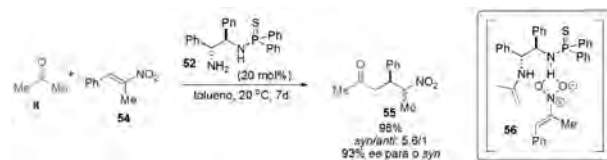
Esquema 9. Adições de Michael de cetonas a nitro olefinas, catalisadas por (L)-prolina 1³⁷.



Esquema 10. Adição de Michael de acetona a nitro olefinas catalisada pela amino-tiofosforamida 52⁴¹.

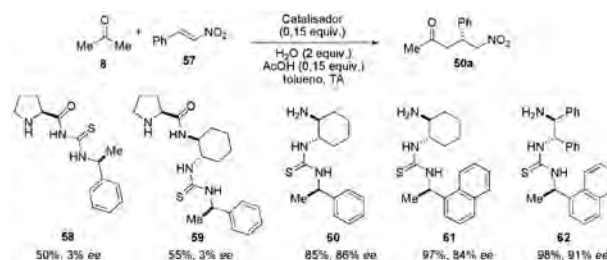
As reações foram realizadas sob duas condições com uma variedade de nitro olefinas. Na condição A, foram aplicados 10 mol% do catalisador 52. Já na condição B, a porcentagem do catalisador 52 foi de 5 mol%, combinado com o *p*-nitrofenol. Em ambas as condições, foi utilizado tolueno como solvente, a uma temperatura de 20 °C. Os resultados evidenciaram que em ambas condições os produtos foram isolados em excelentes rendimentos (75-99% condição A e 67-99% condição B) e excessos enantioméricos (97-99%), tanto para as nitro olefinas aromáticas, contendo substituintes R com retiradores de elétrons, quanto nas que possuíam grupos doadores. Com isso, demonstrou-se o alto potencial das amino-tiofosforamidas como catalisadores enantiosseletivos na reação de Michael, com a vantagem de se poder reutilizar o catalisador em pelo menos cinco outras reações sem que se perca a eficiência na enantiosseletividade do mesmo.

Os autores ainda apresentaram uma proposta de estado de transição da reação da acetona 8 com o (*E*)- α -metil- β -nitroestireno 54, na presença de 20 mol% do catalisador 52. De modo geral, temos que em uma primeira etapa o grupamento amina do catalisador 52 reage com o grupo carbonila da acetona para gerar a enamina *in situ*. Em seguida, o hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da tiofosforamida orienta o grupo -NO₂ por interação de hidrogênio, e assim favorece o ataque da enamina na face *Re* do nitro estireno (Esquema 11).



Esquema 11. Possível estado de transição entre o intermediário enamina formado *in situ* e o (*E*)- α -metil- β -nitroestireno 54⁴¹.

Alguns catalisadores baseados na estrutura da tiouréia também ganharam muito espaço em reações do tipo Michael. Tsogoeva *et al.*⁴² testaram a influência desse tipo de catalisador na reação entre o (*E*)- β -nitroestireno 57 e a acetona 8. O produto 50a foi obtido em rendimentos e seletividades que variaram de 50-98% e excesso enantiomérico de 3-91%, quando utilizados os catalisadores 58-62 sob as mesmas condições reacionais (Esquema 12).



Esquema 12. Reação de adição conjugada da acetona a nitro estirenos, na presença de catalisadores do tipo tiouréia⁴².

Os autores destacaram que os catalisadores 58 e 59, que apresentam o grupamento quiral básico similar ao da (*L*)-prolina, apresentaram enantiosseletividades muito baixas. Diferentemente destes, foi observado um aumento significativo nas enantiosseletividades quando a porção da (*L*)-prolina foi substituída por uma diamina

quiral, demonstrando a grande importância dessa parte da molécula. Os autores propuseram duas possíveis interações entre a enamina formada com o catalisador **60** e o (*E*)- β -nitroestireno **57**. Para explicar a estereoquímica do produto principal, foram desenvolvidos cálculos computacionais para os estados de transição de ambos os enantiômeros. Observa-se na figura 6 que as distâncias entre os carbonos **a** e **b** é menor durante a formação do enantiômero *R*, bem como existe maior estabilização pela melhor aproximação entre o hidrogênio **c** com o enxofre do grupamento tiouréia. Destaca-se ainda que a aproximação entre o oxigênio do grupo nitro e o anel aromático conduz a uma maior repulsão e desfavorece a formação do enantiômero *S*.

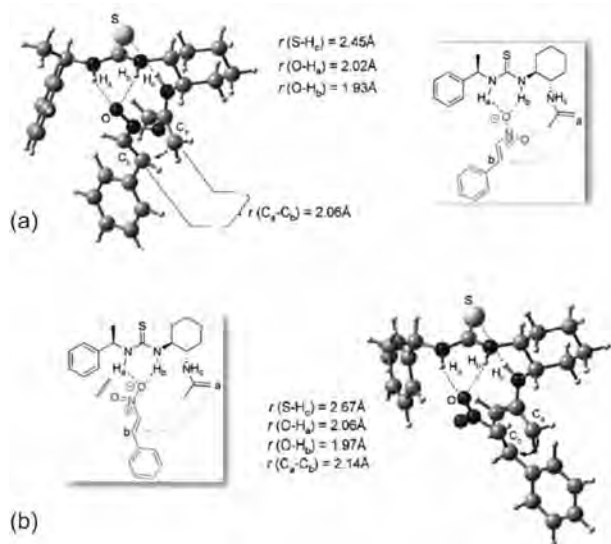
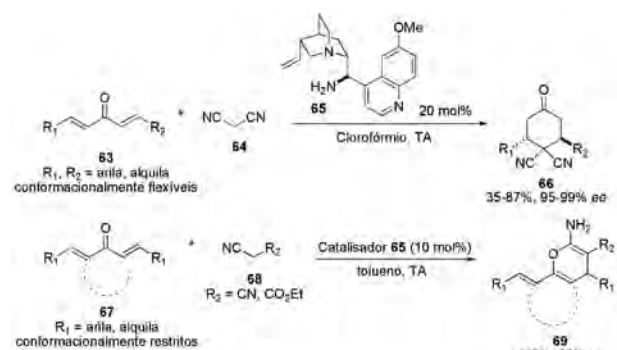


Figura 6. (a) Estado de transição que justifica a formação do enantiômero *R*. (b) Estado de transição que leva à formação do enantiômero *S*⁴².

Substratos da malonitrila também já foram empregados em reações assimétricas de adição conjugada com o uso de organocatalisadores⁴³. Yan *et. al.*⁴⁴ destacaram que a adição a dienonas conformacionalmente flexíveis **63**, na presença de catalisadores derivados de alcalóides do tipo cinchonina, podem conduzir a produtos completamente diferentes daquelas metodologias descritas com dienonas conformacionalmente mais restritas **67**⁴⁵ (Esquema 13). No primeiro caso, ocorrem duas adições de Michael enantiosseletivas, sendo que a segunda adição é intramolecular, levando à formação de cicloexanonas

substituídas **66**. No segundo caso, inicialmente ocorre uma adição de Michael enantiosseletiva seguida de uma ciclização intramolecular, levando à formação de amino-piranonas substituídas **69**. Diferentes dienonas conformacionalmente flexíveis foram testadas e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de 35-87% e excessos enantioméricos de 95-99%. Já as diferentes dienonas conformacionalmente restritas utilizadas forneceram os respectivos produtos em rendimentos quantitativos e valores de *ee* de 99%.

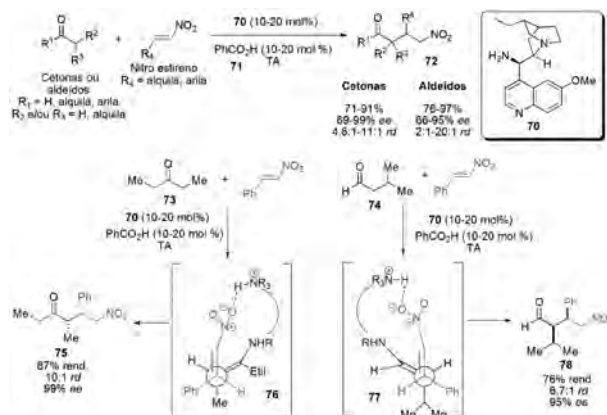


Esquema 13. Adição conjugada de malonitrilas a dienonas com e sem restrições conformacionais⁴⁵.

Connon e McCooey⁴⁶ também desenvolveram estudos em reações de Michael organocatalisadas, mas aplicaram derivados da cinchona para formar o intermediário enamina (Esquema 14). A metodologia apresentada mostrou-se bastante tolerante a vários substratos nitro olefínicos contendo grupos alquila e arila. No caso das reações envolvendo aldeídos, a configuração predominante observada foi a (*R,R*) com rendimentos que variaram de 76-97% e excessos enantioméricos entre 66-95%. No caso do uso de cetonas, a configuração dos produtos obtidos foi a (*S,S*) e rendimentos que variaram de 71-91% e excessos enantioméricos entre 69-99%. Em todos os casos, a seletividade *syn* foi favorecida.

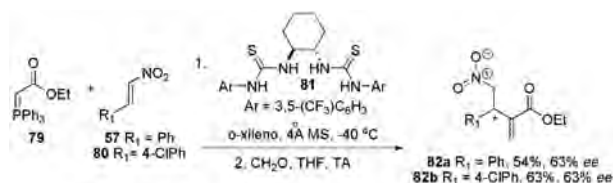
Para justificar a inversão da configuração frente aos substratos, os autores propuseram os estados de transição **76** e **77** onde o intermediário enamina (*E*) derivado da cetona se aproxima preferencialmente pela face *Re* do nitro composto e, no caso da enamina derivada do aldeído, a aproximação ocorre pela face *Si*. Este arranjo minimiza interações estéricas entre os resíduos alquílicos e os substituintes do catalisador. Atribuiu-se também

grande importância à presença do co-catalisador ácido, pois a ligação de hidrogênio formada entre o nitrogênio do sal quaternário de amônio e o oxigênio do grupo nitro dificulta a polimerização dos substratos nitro olefinicos, o que vinha sendo observado quando na sua ausência.



Esquema 14. Preparação de aldeídos e cetonas quirais⁴⁶.

Singh *et. al.*⁴⁷ reportaram estudos de adições conjugadas de ilídeos de fósforo a nitro olefinas, na presença de um catalisador orgânico quiral, seguidas da reação de Wittig. Nesse trabalho, os autores não determinaram a estereoquímica absoluta dos adutos de Michael formados nem desenvolveram estudos mecanísticos a respeito do processo catalítico de indução assimétrica (Esquema 15).

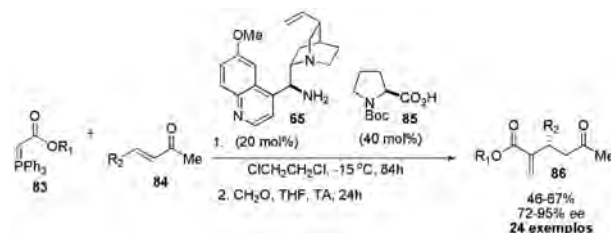


Esquema 15. Preparação de γ -nitro compostos via adição de ilídeos de fósforo seguida da reação de Wittig⁴⁷.

Os resultados mostraram rendimentos e pureza enantiomérica que variaram de ruins a moderados. O melhor excesso enantiomérico (63% ee) foi obtido quando utilizado o nitroestireno **57** e o catalisador **81**, juntamente com peneira molecular, tendo *o*-xileno como solvente. O produto **82a** foi isolado em 54% rendimento após 6 h de reação. Usando as mesmas condições reacionais, mas alterando-se a nitro olefina **57** para a

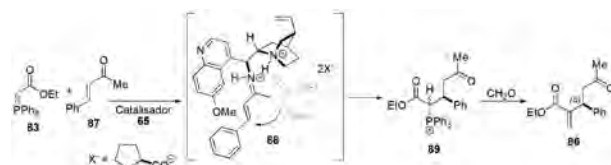
80, a pureza enantiomérica manteve-se a mesma, mas o rendimento passou para 63%.

Recentemente, Cheng e colaboradores⁴⁸ realizaram estudos aplicando catalisadores derivados da cinchona, tiouréia e aminas primárias simples em reações de adição de ilídeos de fósforo **83** a cetonas α,β -insaturadas **84** co-catalisadas com alguns ácidos orgânicos. Os produtos **86** foram isolados em rendimentos que variaram de 46-67%, com excessos enantioméricos entre 72-95% quando utilizados o catalisador **65** e o co-catalisador **85** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntese assimétrica de α -metileno- δ -cetoésteres via reação *one-pot* de adição de Michael/Reação de Wittig⁴⁸.

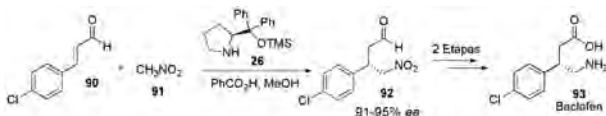
Os autores fizeram uma proposta do estado de transição **88** que justifica a configuração *S* dos adutos de Michael formados. Inicialmente, é formado um intermediário imina entre o grupo NH_2 do catalisador **65** e a cetona α,β -insaturada **87**. Na presença de 2 equivalentes do co-catalisador **85**, ocorre a protonação da imina e do grupo quinuclidínio o qual coordena com o ilídeo de fósforo, levando à formação do composto **89**. Na etapa seguinte, acontece a reação de Wittig quando da presença de paraformaldeído, fornecendo os α -metileno- δ -cetoésteres quirais (Esquema 17).



Esquema 17. Proposta de estado de transição para a etapa da adição de Michael de ilídeos de fósforo a cetonas α,β -insaturadas⁴⁸.

Hayashi *et. al.*⁴⁹ desenvolveram uma síntese enantiosseletiva para o Baclofen **93** utilizando o organocatalisador **26** derivado da prolina na etapa chave. O Baclofen é o componente prescrito para o

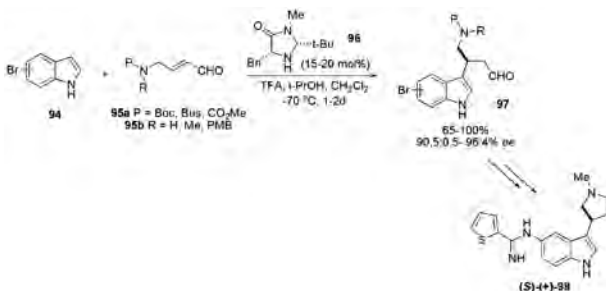
tratamento de espasmos, particularmente nos pacientes com esclerose muscular. Este também pode ser administrado no tratamento de dependentes de cocaína, inibindo a liberação do neurotransmissor dopamina no cérebro, cortando o “êxtase” causado pela droga. Nesta síntese, foram utilizados o 4-clorocinamaldeído **90** e o nitrometano **91**, na presença do catalisador difenilprolinol silil éter **26**, fornecendo o aduto de Michael **92** com pureza enantiomérica de 91-95% (Esquema 18).



Esquema 18. Síntese enantiosseletiva do Baclofen organocatalisada pelo difenilprolinol silil éter **26**⁴⁹.

Outra aplicação interessante de organocatalisadores em reações de adição conjugada foi recentemente reportada por Hanessian e colaboradores⁵⁰. Eles propuseram uma nova estratégia de síntese enantiosseletiva para a molécula (S)-(+)-**98**, que vem sendo preparada de forma racêmica e tem demonstrado excelente resposta contra as atividades neuronais causadas pelo óxido nítrico.

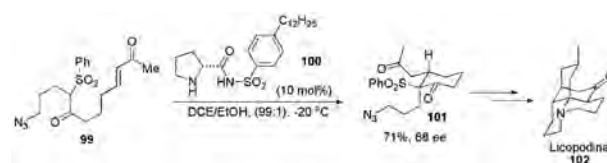
A etapa chave da síntese passa por uma adição de Michael enantiosseletiva do 5-bromo-indol **94** ao γ -amino-aldeído α,β -insaturado **95a-b**, catalisada pelo catalisador de MacMillan **96** (Esquema 19). Vários grupos protetores do grupo amina foram testados e os produtos foram isolados em rendimentos que variaram de 65-100% e os excessos enantioméricos variaram de 90,5:9,5% a 96:4%.



Esquema 19. Nova estratégia de síntese enantiosseletiva para a molécula (S)-(+)-**98**, fazendo uso do catalisador de MacMillan **96**⁵⁰.

Yang e Carter⁵¹ também reportaram a aplicação de catalisadores orgânicos para melhorar a seletividade da

adição de Michael intramolecular em uma das etapas da síntese da lycopodina **102**, uma substância que tem mostrado propriedades medicinais interessantes como atividade antitérmica e anticolinesterase. A etapa chave é a adição de Michael enantiosseletiva intramolecular do composto **99**, mediada pelo organocatalisador do tipo sulfonamida **100**. O produto **101** foi obtido em 71% de rendimento e 88% de excesso enantiomérico (Esquema 20).



Esquema 20. Etapa chave da síntese enantiosseletiva da Lycopodina **102**⁵¹.

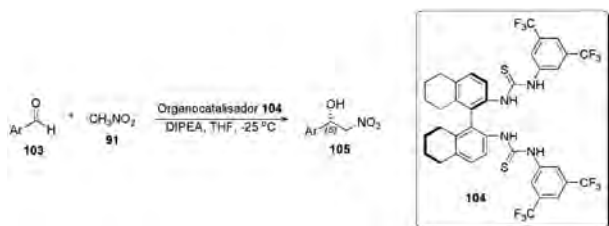
A Organocatálise nas Reações de Henry Enantiosseletivas

As reações de Henry enantiosseletivas mediadas por organocatalisadores têm sido bastante exploradas nos últimos anos. Estas reações consistem na adição de um nitro alcano a aldeído ou cetona, na presença de uma base. Como produto, obtém-se um β -nitro álcool através da formação de uma nova ligação C-C⁵². O interesse em tais reações consiste principalmente no fato de seus produtos serem intermediários importantes para a síntese de alguns fármacos, inseticidas, bactericidas e outros compostos de interesse biológico ou industrial. Na literatura, encontram-se alguns artigos de revisão e diversos trabalhos publicados sobre catálise assimétrica aplicada às reações de nitroaldol, onde se observa que diversos catalisadores de complexos metálicos e organocatalisadores têm sido utilizados a fim de induzir enantio e diastereoseletividade^{53,54,55}.

Em 2007, o grupo liderado por Shi⁵⁶ preparou o organocatalisador quiral **104** e aplicou em reações de Henry entre aldeídos aromáticos e nitrometano, a fim de observar a enantiosseletividade (Esquema 21). Após vários experimentos para otimização da reação, concluiu-se que $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ apresentou-se como a melhor base. Os produtos formados apresentavam configuração (S) e o excesso enantiomérico variou de 22 a 75%.

Para explicar a estereoquímica e a forma como age o

organocatalisador **104**, os autores propuseram o modo de interação entre o catalisador e os precursores da reação⁵⁶. O aldeído **103** interage com o organocatalisador **104**, formando ligações de hidrogênio com os hidrogênios do grupo tiouréia, enquanto o hidrogênio da base ativa o nitrometano, formando o rearranjo estrutural **105** do estado de transição (Figura 7).



Esquema 21. Estudo enantiosseletivo da reação de Henry, utilizando o organocatalisador **104**⁵⁶.

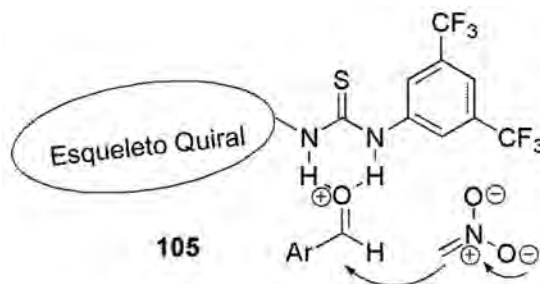


Figura 7. Interação entre o organocatalisador **104** e os substratos, na reação de Henry organocatalisada⁵⁶.

Terada e colaboradores⁵⁷ estudaram a enantiosseletividade e diastereosseletividade de reações de nitroaldol, utilizando como organocatalisadores guanidinas quirais **106** (Figura 8). Estas guanidinas apresentam caráter básico e podem formar ligações de hidrogênio com os precursores, facilitando a reação e induzindo a formação do produto quiral.

Neste estudo, foram avaliados os resultados do efeito dos grupos substituintes aromáticos no ligante. O catalisador **106h** apresentou os melhores resultados tanto com relação ao rendimento quanto à enantiosseletividade na reação entre nitrometano **91** e benzaldeído **103** (Ar = C₆H₅). Terada e colaboradores investigaram as limitações e eficiência do organocatalisador **106h**, frente a diferentes solventes, nas reações do nitrometano e vários aldeídos. Os excessos enantioméricos dos produtos **105** variaram de 47-68% e os rendimentos ficaram entre 40 e 97%.

Para avaliar a diastereosseletividade, foi utilizado o nitroetano e diferentes aldeídos aromáticos, na presença de 10 mol% do catalisador **106h**. Os adutos de Henry **108** foram isolados em rendimentos entre 49-99% e valores de *ee* entre 53-81% para o isômero *anti* e 10-89% para o isômero *syn* (Esquema 22).

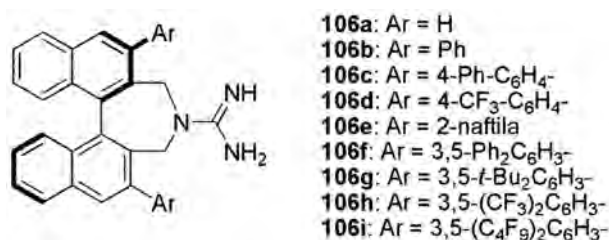
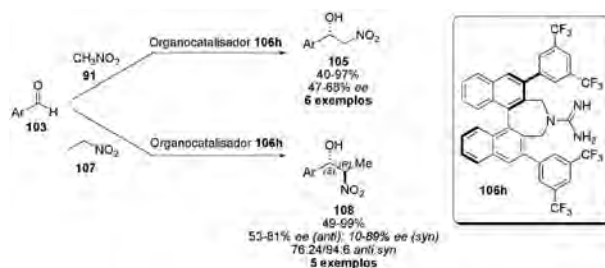


Figura 8. Organocatalisadores do tipo guanidina⁵⁷.



Esquema 22. Estudo enantiosseletivo das reações de nitroaldol utilizando os catalisadores do tipo guanidinas **106**⁵⁷.

A partir desses resultados, os autores fizeram uma proposta para o estado de transição que explicasse a enantiosseletividade obtida na reação de Henry com o organocatalisador **106h**.⁵⁷ O nitroalcano é desprotonado pela guanidina e os grupos NH₂ do íon guanidínio formam ligações de hidrogênio com os oxigênios do íon nitronato. O substituinte aromático da guanidina e o substituinte R₂ do aldeído se posicionam de forma a diminuir os efeitos estéreos. Dessa forma, o ataque à face *Si* do aldeído é favorecido devido ao estado de transição formado, mostrando ser a configuração (*S*) mais estável (Figura 9).

A enantiosseletividade nas reações de Henry pode ser associada pela ativação do composto carbonílico através de ligações de hidrogênio, levando ao bloqueio parcial de uma das faces devido ao ambiente quiral gerado pelo organocatalisador, como proposto por Shi e colaboradores⁵⁶ para organocatalisadores do tipo tiouréias. Ou ainda, a enantiosseletividade pode advir da

formação de um ambiente favorável para a aproximação do aldeído apenas por uma das faces do íon nitronato ao aldeído. Neste caso, os oxigênios do íon nitronato é que formam as ligações de hidrogênio com o íon guanidínio, bloqueando umas das faces do íon nitronato como proposto por Terada e colaboradores⁵⁷.

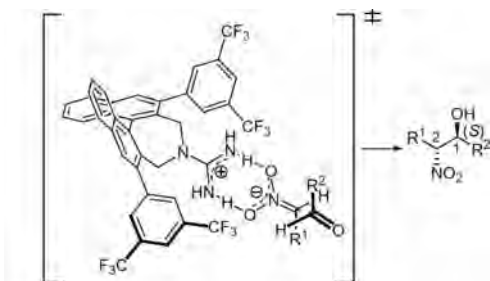
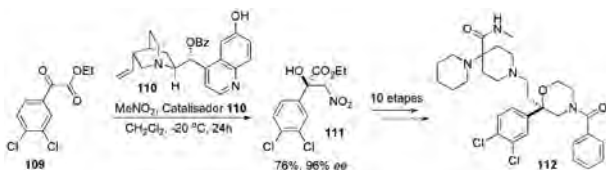


Figura 9. Estado de transição para reação de Henry com um organocatalisador do tipo guanidina⁵⁷.

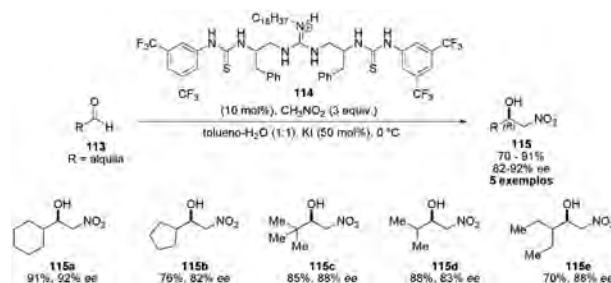
Os produtos enantiopuros das reações de Henry são importantes intermediários para síntese de diversos produtos naturais e compostos com interesse farmacêutico. Em 2010, Cossy e colaboradores⁵⁸ propuseram a utilização do organocatalisador **110** do tipo cinchonina em uma das etapas da síntese da morfolina 2,2-disubstituída **112**, substância essa utilizada no tratamento de esquizofrenia e depressão. A etapa-chave envolve uma reação de nitroaldol enantiosseletiva entre o precursor **109** e nitrometano, para formar o intermediário sintético **111**. O aduto de Henry **111** foi obtido em 76% de rendimento e 96% de excesso enantiomérico (Esquema 23).



Esquema 23. Aplicação da reação de Henry na síntese do composto biotivo **112**⁵⁸.

Nagasawa e colaboradores⁵⁹ desenvolveram uma nova classe de organocatalisadores bifuncionais contendo tanto o núcleo guanidínico quanto o grupo tiouréia para aplicação em catálise enantiosseletiva nas reações de Henry. Diferentes organocatalisadores

foram sintetizados e aplicados em quantidades catalíticas (10 mol%) nas reações entre o nitrometano e diferentes aldeídos alifáticos α -substituídos. Dentre todos os catalisadores testados, o catalisador **114** foi o que apresentou os melhores rendimentos (70-91%) e excessos enantioméricos (82-92%), quando na presença de 50 mol% de iodeto de potássio e 5 mol% de hidróxido de potássio (Esquema 24).



Esquema 24. Aplicação de organocatalisadores bifuncionais do tipo guanidina-tiouréia em reações de Henry enantiosseletivas⁵⁹.

Os autores propuseram estados de transição que justificam a enantiosseletividade (*R*) dos produtos obtidos. Tanto o íon nitronato gerado *in situ* quanto o aldeído se coordenam com o catalisador através de interações de hidrogênio pelos sítios guanidínio e tiouréia, respectivamente. A conformação *anti* é mais favorecida em relação à conformação *gauche* devido ao menor impedimento estérico quando o grupo R do aldeído está o mais afastado do íon nitronato (Figura 10).

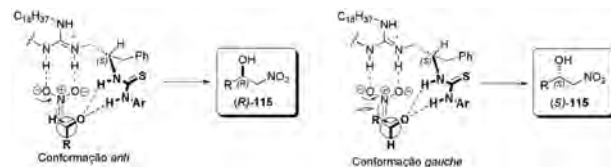
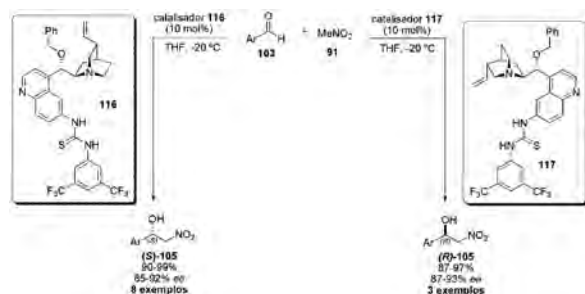


Figura 10. Estruturas dos estados de transição propostos por Nagasawa e colaboradores que justificam a configuração *R* dos adutos de Henry catalisados pelo catalisador bifuncional **114**⁵⁹.

As modificações estruturais nos alcalóides cinchona são bastante comuns. Hiemstra e colaboradores⁶⁰ realizaram tais modificações inserindo tiouréias no anel quinolinico da cinchona para posterior investigação de sua eficiência nas reações de Henry. A metodologia foi estabelecida variando-se solvente e temperatura. Os melhores resultados foram obtidos quando as reações foram realizadas utilizando 10

mol% do catalisador **116** e THF como solvente a uma temperatura de -20 °C. Vários aldeídos aromáticos foram testados e os produtos de nitroaldol foram isolados em 90-99% de rendimento e excessos enantioméricos que variaram de 85-92%. Já a utilização de **117** (enantiômero do catalisador **116**) forneceu os produtos de nitroaldol (**R**)-**105** em rendimentos similares (87-97%) e excessos enantioméricos de 87-93% (Esquema 25).



Esquema 25. Reação de Henry enantiosseletiva utilizando os alcalóides cinchona modificados **116** e **117** como organocatalisadores⁶⁰.

Apesar dos autores mencionarem que não está claro o processo pelo qual os catalisadores **116** e **117** induzem a enantiosseletividade, eles propuseram um arranjo do estado de transição no qual o aldeído coordena, através de ligações de hidrogênio, ao sítio da tiouréia e ao íon nitronato gerado *in situ* pela desprotonação do nitrometano pelo sítio básico do anel quinuclidínico do catalisador (Figura 11). Os autores acreditam que o aumento da enantiosseletividade está relacionado com a alta liberdade conformacional do catalisador **116** uma vez que os resultados por eles obtidos não podem ser relacionados com a polaridade do solvente.

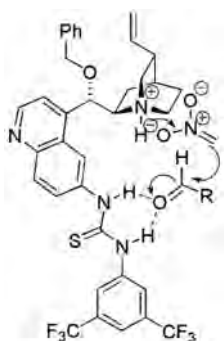


Figura 11. Estado de transição proposto por Hiemstra e colaboradores para justificar a enantiosseletividade dos adutos de Henry catalisados pela chinchona tiouréia modificada **116**⁶⁰.

Conclusão

A organocatálise é um dos campos da química orgânica de maior destaque e de grande potencial da atualidade, o que tem despertado o interesse de muitos grupos de pesquisa no mundo todo. Esse interesse se deve à praticidade das metodologias e às altas seletividades obtidas nas diferentes reações já estudadas, tais como, reações de adição aldólica, adição de Michael e reações de Henry.

Mais recentemente, esforços têm sido aplicados na síntese de novos organocatalisadores quirais, seja por pequenas modificações estruturais de moléculas já empregadas em organocatálise como os aminoácidos, alcalóides naturais do tipo cinchonas e cinchonidinas, até mesmo a síntese de guanidinas, tiouréias e sulfonamidas quirais, o que tem se mostrado como um ramo em pleno crescimento para aplicação e desenvolvimento de metodologias em sínteses enantiosseletivas.

Aliado à síntese desses novos organocatalisadores, o estudo mecanístico e de estados de transição para as reações de aldol, Michael e Henry tem se tornado cada vez mais claro, permitindo a síntese de novos catalisadores a partir da compreensão do modo de ação daqueles já existentes. O fato dos produtos obtidos nessas reações serem úteis como intermediários para síntese de moléculas de interesse biológico faz da catálise assimétrica aplicada a estas reações um campo promissor e em constante desenvolvimento.

Referências Bibliográficas

1. Barreiro, E. J.; Ferreira, FR. R.; *Quím. Nova*, **1997**, 20, 647.
2. List, B.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
3. List, B.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413.
4. Amarante, G. W.; Coelho, F.; *Quím. Nova* **2009**, 32, 469.
5. a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395. b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798. c) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2004**, 305, 1752. d) Hazeldard, D.; Ishikawa, H.; Hashizume, D.; Koshino, H.; Hayashi, Y.; *Org. Lett.* **2008**, 10, 1445.
6. a) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827. b) Kantam, M. L.; Rajasekhar, C. V.; Gopikrishna, G.; Reddy, K. R.; Choudary, B. M.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5965. c) Ting, A.; Schaus, S. E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. d) Yang, J. W.; Chandler, C.; Stadler, M.; Kampen, D.; List, B.; *Nature* **2008**, 452, 453. e) List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.

7. a) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423. b) Hong, B.-C.; Nimje, R. Y.; Wu, M.-F.; Sadani, A. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1449.
8. Tungler, A.; Fogassy, G.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2001**, 173, 231.
9. Shi, M.; Jiang, J. K.; Li, C. Q.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 43, 127.
10. a) Faller, J. W.; Lavoie, A. R.; Grimmer, B. J.; *Organomet.* **2002**, 21, 1662. b) Aasato, A. E.; Watanabe, C.; Li, X. Y.; Liu, R. S. H.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3105. c) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
11. a) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 693. b) Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G.; *Nature* **2006**, 441, 861.
12. Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C.; *Science* **2007**, 316, 582.
13. Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N.; *Science* **2002**, 298, 1904.
14. Prefácio: Kocovsky, P.; Malkov, A. V.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 255.
15. a) List, B.; Hoang, L.; Martin, H. J.; *PNAS* **2004**, 101, 5839. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249. d) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 558. e) Clemente, F. R.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11294. f) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16.
16. a) Dalko, P. I.; Moisan, L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726. b) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T.; *Drug Discovery Today* **2007**, 12, 8.
17. MacMillan, D. W. C.; *Nature* **2008**, 455, 304.
18. Heathcock, C. H.; "Asymmetric Synthesis" Vol. 3 – Parte B, p. 116, New York, Academic Press, Inc, **1984**.
19. Paterson, I.; *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 1821.
20. a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds*. German Patent DE 2102623, July 29, 1971. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R.; *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
21. a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Optically active 1,5-Indanone and 1,6-Naphthalenedione*. German Patent DE 2014757, Oct. 7, **1971**. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496.
22. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
23. Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2249.
24. a) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 573. b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
25. a) Saito, S.; Yamamoto, H.; *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 570. b) Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L. T.; Cui, X.; Gong, L. Z.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Wu, Y. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262. c) Nakadai, M.; Saito, S.; Yamamoto, H.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 8167. d) Hayashi, Y.; Sekizawa, H.; Yamaguchi, J.; Gotoh, H.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6493.
26. Pan, Q.; Zou, B.; Wang, Y.; Ma, D.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 1009.
27. a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Reddy, N. R.; Sultana, S.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4581. b) MacMillan, D. W. C.; Northrup, A. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6798.
28. a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475. d) Clemente, F. R.; Houk, K. N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5766. e) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, P. H.-Y.; Fernández-Mayoralas, A.; Houk, K. N.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7916.
29. a) List, B.; Yang, J. W.; *Science* **2006**, 313, 1584. b) Seayad, J.; List, B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
30. Peng, F.; Shao, Z.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2008**, 285, 1.
31. Berkessel, A.; Gröger, H.; "Asymmetric Organocatalysis - From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis", 2ª edição, p. 45, Weinheim, Wiley-VCH, **2006**.
32. Song, C. E.; "Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis", 1ª edição, p. 24, Weinheim, Wiley-VCH, **2009**.
33. Zhang, F.-Y.; Corey, E. J.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 1097.
34. Perrard, T.; Plaquevent, J.-C.; Desmurs, J.-R.; Hébrault, D.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 2959.
35. Halland, N.; Aburel, P. S.; Jorgensen, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 43, 661.
36. Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Hirama, M.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3520.
37. List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423.
38. List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
39. (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395. (b) Notz, W.; List, B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386. (c) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 573.
40. Enders, D.; Seki, A.; *Synlett* **2002**, 26.
41. Lu, A.; Liu, T.; Wu, R.; Wang, Y.; Wu, G.; Zhou, Z.; Fang, J.; Tang, C.; *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3872.
42. Wei, S.; Yalalov, D. A.; Tsogoeva, S. B.; Schmatz, S.; *Catal. Today* **2007**, 121, 151.
43. (a) Li, X.-F.; Cun, L.-F.; Lian, C.-X.; Zhong, L.; Chen, Y.-C.; Liao, J.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 349. (b) Russo, A.; Perfetto, A.; Lattanzi, A.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3067. (c) Ren, Q.; Gao, Y.-J.; Wang, J.; *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13594.
44. Hu, Z.-P.; Lou, C.-L.; Wang, J.-J.; Chen, C.-X.; Yan, M.; *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3797.

45. Li, X.-M.; Wang, B.; Zhang, J.-M.; Yan, M.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 374.
46. McCooley, S. H.; Connon, S. J.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599.
47. Allu, S.; Selvakumar, S.; Singh, V. K.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 446.
48. Lin, A.; Wang, J.; Mao, H.; Ge, H.; Tan, R.; Zhu, C.; Cheng, Y.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4176.
49. Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307.
50. Hanessian, S.; Stoffman, E.; Mi, X.; Renton, P.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 840.
51. Yang, H.; Carter, R. G.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4929.
52. Henry, L.; Seances, C. R. H.; *Acad. Sci.* **1895**, *120*, 1265.
53. Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *21*, 2561.
54. Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315.
55. Luzzio, F. A.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915.
56. Liu, X.; Jiang, J.; Shi, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2773.
57. Ube, H.; Terada, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3895.
58. Cochi, A.; Métro, T.-X.; Pardo, D. G.; Cossy, J.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3693.
59. Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1643.
60. Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.

Diego S. Alves, Milenna M. Sena,
Felipe A. Viana & Rafael O. Rocha*

Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas (LITMO), Instituto de Química, Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, C. P. 4478, CEP 70.904-970, Brasília-DF, Brasil

*e-mail: rafaelrocha@unb.br

O Pr4mio Nobel de Qu4mica de 2010, Acoplamentos Cruzados e o BMOS - 14

O 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-14), realizado em Bras4lia em setembro de 2011, trouxe ao Brasil o professor Akira Suzuki, laureado, juntamente com os professores Ei-ichi Negishi e Richard Heck, com o pr4mio Nobel de Qu4mica de 2010. Esses pesquisadores receberam o Pr4mio Nobel por seus estudos nas aplica33es do metal pal4dio em processos qu4micos de grande utilidade para a sociedade – produ33o de f4rmacos e novos materiais. Os professores Suzuki e Negishi fizeram extensos estudos em rea33es conhecidas como acoplamentos cruzados. Neste manuscrito, tra3amos um breve hist3rico do desenvolvimento dessas rea33es de acoplamento cruzado, incluindo os acoplamentos de Negishi e Suzuki.

Palavras chave: *Pr4mio Nobel, acoplamentos cruzados, pal4dio.*

The 14th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-14), held in Bras4lia on September 2011, brought Professor Akira Suzuki to Brazil as a plenary speaker at the event. Professor Suzuki, together with Professors Ei-ichi Negishi and Richard Heck were the Nobel Prize laureates in 2010. These researchers received the Nobel Prize for their work on the use of palladium metal in organic transformations of enormous utility to society – production of medicines and new materials. Professors Suzuki and Negishi performed most of their studies on the development of reactions known as cross-couplings. This manuscript presents the development of the cross-coupling reactions, including the Negishi and Suzuki coupling reactions.

Keywords: *Nobel Prize, cross-coupling reactions, palladium.*

Introdução

O 14º Brazilian Meeting on Organic Synthesis (BMOS-14), realizado em Brasília entre os dias 1 e 5 de setembro de 2011, foi um evento científico especial para a comunidade química brasileira. O fato que tornou o BMOS-14 tão especial foi a presença do professor Akira Suzuki, laureado com o Prêmio Nobel de Química de 2010, como palestrante no evento. Desta forma, os BMOS refletem o contínuo amadurecimento da comunidade química brasileira, em sintonia com os acontecimentos científicos mais relevantes da área em termos mundiais.

O professor Akira Suzuki, juntamente com os professores Ei-ichi Negishi e Richard Heck, compõe o grupo dos três pesquisadores laureados com o Prêmio Nobel de Química de 2010 por suas pesquisas no uso de paládio na formação de ligações carbono-carbono^{1,2}. A premiação do Nobel de 2010 destaca esses processos catalíticos como de extrema importância na construção de moléculas orgânicas para uso em medicina e na indústria em geral.

O professor Akira Suzuki, em particular, desenvolveu um novo processo de acoplamento entre haletos de arila e/ou vinila e ácidos borônicos, conhecido como acoplamento cruzado de Suzuki, ou simplesmente acoplamento de Suzuki. Este processo foi desenvolvido em associação com o hoje professor Norio Miyaura, na Universidade de Hokkaido, no Japão, em 1979³, seguindo desenvolvimentos na área dos acoplamentos cruzados, que tiveram início em 1972 com os estudos do professor Kumada, na Universidade de Kioto, Japão, e Corriu, na França⁴.

Na década de 1970, o emprego de paládio firmou-se em diversos acoplamentos cruzados, tornando tais acoplamentos uma ferramenta química poderosa e demonstrando ser este um processo catalítico de alto potencial científico e tecnológico⁴.

Uma das razões para o destaque alcançado por essas reações ao longo das últimas décadas foi a sua grande capacidade de aplicação em processos industriais, com destaque aqui para a indústria farmacêutica, que produz hoje diversos fármacos de forma econômica e em grandes quantidades, empregando essas reações com segurança e de forma ambientalmente amigável em razão do baixo volume de resíduos produzidos. Além de fármacos, esses

acoplamentos cruzados têm sido aplicados em grande escala na geração de compostos importantes para a indústria eletrônica.

Embora o uso dos acoplamentos cruzados empregando paládio seja hoje quase uma rotina em laboratórios acadêmicos ou industriais, figurando ao lado das “grandes reações”, tais como a reação de Diels-Alder e as olefinações de Wittig, a história por trás do desenvolvimento desses processos não aconteceu em um momento único e, ao contrário de outras descobertas, envolveu um número significativo de pesquisadores, que a partir do contato com essas reações de acoplamento acabaram escrevendo seus nomes na história da Química.

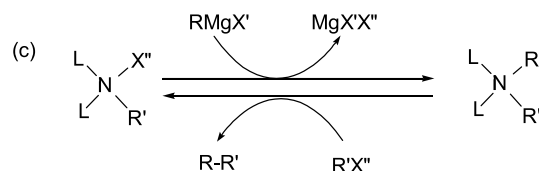
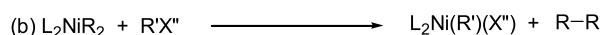
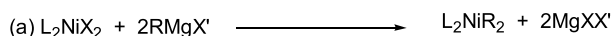
O ACOPLAMENTO DE KUMADA-TAMAO-CORRIU (1972): OS “PRIMEIROS” ACOPLAMENTOS CRUZADOS

O acoplamento de haletos de alquênica ou arila com reagentes de Grignard promovidos por catalisadores de Ni constituem os primeiros exemplos de acoplamentos cruzados relatados na literatura e são creditados aos trabalhos iniciais de Kumada⁵. Curiosamente, e de forma quase simultânea, Robert Jean Pierre Corriu, trabalhando de forma independente em Montpellier, França, relatou uma forma de acoplamento praticamente idêntico⁶. Por isso, este acoplamento cruzado empregando sais de níquel e reagentes de Grignard é hoje conhecido como o acoplamento de Kumada-Tamao-Corriu. O nome de Corriu é frequentemente omitido nas referências a esse acoplamento, provavelmente porque o grupo de Kumada no Japão se mostrava mais ativo em uma linha metodológica-sintética do que o grupo de Corriu, na França, e também porque a escola formada por Kumada, em Kioto, teve seguidores fieis e extremamente dedicados. Mesmo o nome de Tamao é frequentemente omitido e o acoplamento é simplesmente relatado hoje em dia como acoplamento de Kumada.

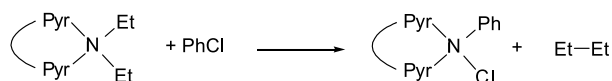
A racionalização para o acoplamento formulada por Kumada e Tamao tinha o formato a seguir, válido até hoje em seus princípios básicos (Esquema 1).

É importante salientar que Kumada, assim como Corriu, tinham conhecimento dos trabalhos anteriores de A. Yamamoto, que havia relatado, em 1970, seus resultados sobre a reatividade de um complexo

dietilníquel, levando a produtos de homoacoplamento em bons rendimentos (Equação 1)⁷. Yamamoto é o autor de expressões ainda hoje utilizadas ao descrever as diversas etapas do processo de acoplamento, tais como adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva. Essas mesmas etapas foram reconhecidas por Kumada e Tamao em seus estudos envolvendo haletos de arila e os reagentes de Grignard. A razão pela qual Yamamoto não aparece como descobridor do processo de acoplamento cruzado é porque ele não reconheceu o potencial sintético desta transformação, estando mais interessado nas propriedades do complexo de níquel e no mecanismo da transformação. Essa “distração” é um aspecto do qual ele se arrepende amargamente até os dias de hoje⁸.



Esquema 1. O acoplamento de Kumada-Tamao-Corriu, como proposto em 1972⁵



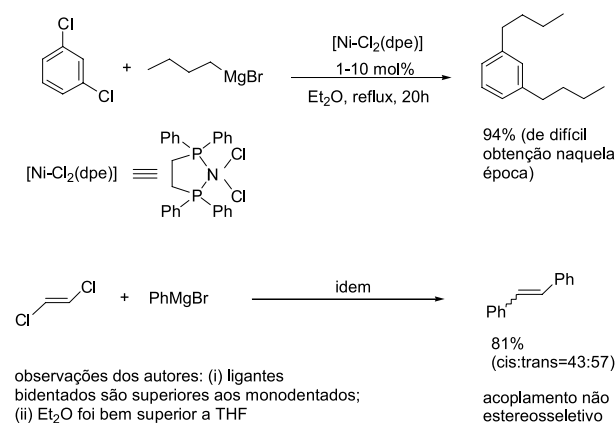
Equação 1. Os resultados de Yamamoto nos estudos de homoacoplamento⁷

Para efeitos de precisão nas informações, é preciso lembrar ainda os primeiros resultados envolvendo homoacoplamentos promovidos por metais de transição a partir de reagentes de Grignard, efetuados por Morris Karasch e Jay Kochi⁹. No entanto, esses pesquisadores estavam mais interessados na química dos radicais de carbono e no mecanismo desses processos e não vislumbraram os homoacoplamentos como um processo de valor sintético.

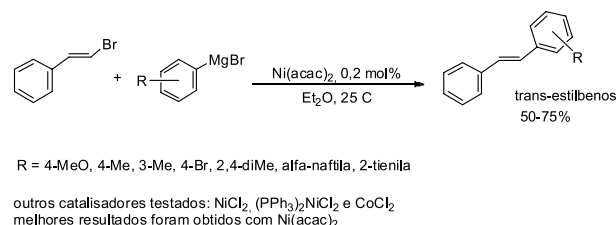
Alguns resultados dos trabalhos iniciais de Kumada-Tamao e de Corriu são apresentados nos Esquemas 2 e 3 a seguir.

O ACOPLAMENTO CRUZADO DE MURAHASHI (1975)

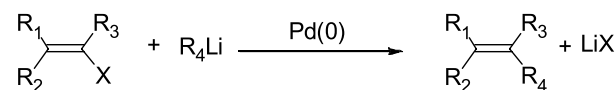
O emprego de paládio, hoje tão disseminado nos acoplamentos cruzados, teve origem com os estudos de Murahashi. Os estudos com Pd foram iniciados porque os catalisadores utilizados até aquele momento (1975) não eram eficientes na realização de acoplamentos cruzados envolvendo os reagentes organolítio - de uso mais geral e mais facilmente obtidos do que os reagentes de Grignard. Como Murahashi já havia conseguido realizar a alquilação de acetatos de alila com RLi empregando Pd, ele resolveu testar os reagentes organolitiados no acoplamento cruzado com haletos de alquênica, na presença de Pd(0)¹⁰. Portanto, Murahashi foi o primeiro a utilizar Pd na realização dos acoplamentos cruzados (Esquema 4).



Esquema 2. Alguns dos resultados iniciais de Kumada-Tamao⁵



Esquema 3. Alguns dos resultados de Corriu⁶

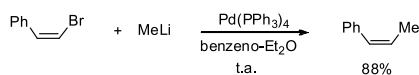


Esquema 4. A reação geral do acoplamento de Murahashi empregando Pd¹⁰

Alguns exemplos dos trabalhos de Murahashi são apresentados a seguir (Esquemas 5 e 6)¹¹.

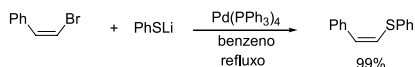
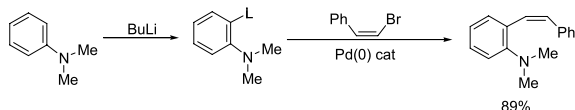
O ACOPLAMENTO DE NEGISHI (1976)

Ei-ichi Negishi teve participação decisiva no desenvolvimento dos acoplamentos cruzados envolvendo haletos de arila e alquênica com derivados organoalumínio, organozinco, organozircônio, organoboro e organoestânicas¹².



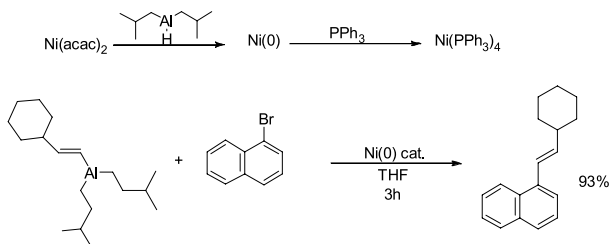
Reação realizada inicialmente com Pd estequiométrico. Porém, realizada posteriormente com 5 mol% de Pd, em 90% de rendimento

As reações com RLi foram mais estereosseletivas do que aquelas empregando reagentes de Grignard



Esquema 5. Algumas das primeiras reações de acoplamento cruzado utilizando Pd¹¹

O ímpeto inicial dos trabalhos foi adaptar o acoplamento de Kumada (Ni como catalisador) a outros organometálicos que não os reagentes de Grignard. Os primeiros experimentos de Negishi envolveram o acoplamento de haletos de arila com alquênicalanos, catalisado por Ni(0). O uso de alquênicalanos foi consequência direta dos estudos de Negishi com a reação de hidroaluminação de alcinos (Esquema 6).

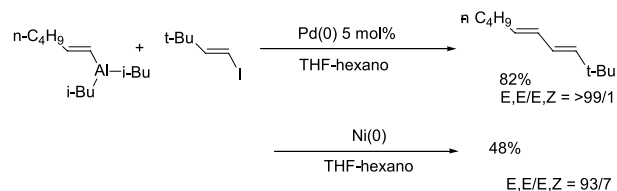


Esquema 6. Os resultados iniciais de Negishi envolvendo alquênicalanos¹²

Curiosamente, nesses primeiros resultados, Negishi menciona que o uso de Pd não trazia vantagens

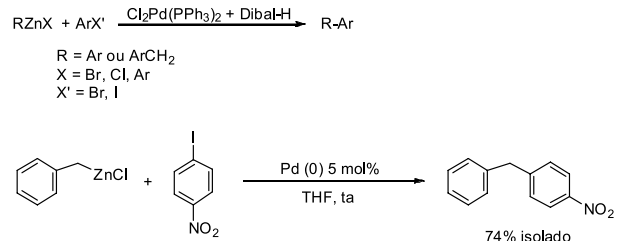
sobre o uso de Ni(0), e que o uso de aluminatos em substituição aos alanos acarretava drástica redução no rendimento do acoplamento (de 93% para 19%). Ele relatou também que o uso de organoboranos e de seus respectivos complexos “ato” (R₄BLi) não conduzia a produtos de acoplamento. A grande ironia aqui é que um ano mais tarde o uso de reagentes de boro neste tipo de acoplamento daria origem ao acoplamento de Suzuki-Miyaura, um dos mais importantes acoplamentos cruzados e largamente utilizado em sínteses orgânicas, inclusive em escala industrial.

Em trabalhos posteriores de Negishi, já se nota uma maior tendência ao uso de Pd(0) nos acoplamentos, havendo inclusive uma grande superioridade sintética em favor do Pd. Como demonstra o exemplo do Esquema 7, as reações utilizando Pd forneceram maiores rendimentos e se mostram mais estereosseletivas do que aquelas empregando Ni como catalisador².



Esquema 7. Aplicações do acoplamento de Negishi²

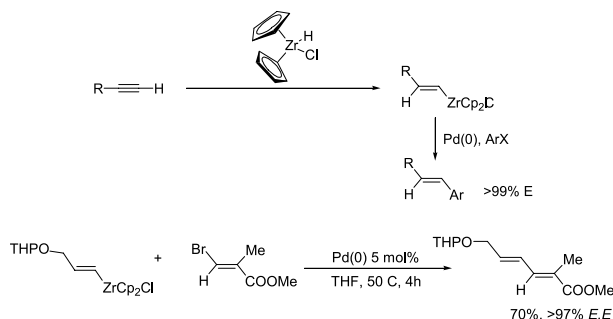
Negishi é também reconhecido como pioneiro no uso de compostos organozinco e organozircônio em acoplamentos cruzados. Via de regra, esses acoplamentos são bastante eficientes, podendo ocorrer à temperatura ambiente ou mesmo em temperaturas mais baixas (Esquema 8).



Esquema 8. Acoplamentos de Negishi envolvendo compostos organozinco²

O acoplamento empregando derivados organozircônio apresenta algumas vantagens do ponto

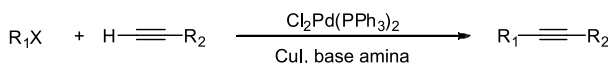
de vista da formação do organoderivado, pois a reação de hidrozirconação é compatível com diversos grupos funcionais - COOMe, CN, OMe, Cl e outras funções oxí (OR). Os derivados organozircônio ainda gozam da vantagem de poderem ser intermediários na conversão destes para os correspondentes organo-alumínio (reação do organozircônio com AlMe_3). As reações de hidrozirconação são facilmente realizadas com o reagente de Schwartz ($\text{Cl}(\text{H})\text{ZrCp}_2$) (Esquema 9).



Esquema 9. Acoplamentos de Negishi empregando compostos organozircônio²

ACOPLAMENTO DE SONOGASHIRA (1975)

Este é um acoplamento que envolve fundamentalmente a formação de ligações entre C sp^2 com C sp , permitindo conectar arilas e/ou vinilas a alcinos terminais (Esquema 10)¹³.

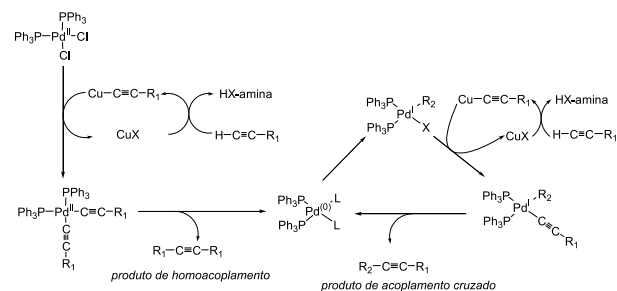


R_1 = arila ou alquênica
 X = Cl, Br, I, OTf
 base = NHEt_2 , Et_3N ou piperidina

Esquema 10. O acoplamento de Sonogashira em seus aspectos gerais¹³

Apesar desse acoplamento levar o nome de acoplamento de Sonogashira, ele próprio é o primeiro a admitir que a reação foi também descoberta independentemente por dois outros grupos de pesquisas no ano de 1975¹⁴. Alguns pesquisadores atribuem ao prof. R. Heck a descoberta do acoplamento entre C sp^2 e C sp , embora os estudos mais extensos sobre esse acoplamento tenham sido realizados por Sonogashira e seu grupo. Os estudos dos outros dois grupos (Cassar e Heck)

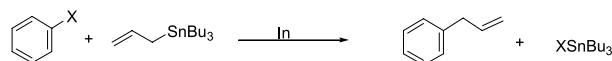
estavam mais relacionados a uma extensão da reação de Heck (formalmente não relacionada aos acoplamentos cruzados). O uso de Cu(I) foi ação exclusiva do grupo de Sonogashira e se apoiou em resultados anteriores da reação de Stephens-Castro (Esquema 11)¹⁵.



Esquema 11. O ciclo catalítico do acoplamento de Sonogashira¹⁵

O ACOPLAMENTO DE STILLE

Segundo relatos recentes, a descoberta do acoplamento cruzado envolvendo haletos de arila e alquênica com organoestânicas parece ter se iniciado com Masanori Kosugi¹⁶, quando ele estudava reações de desalogenação utilizando hidretos de estanho (Esquema 12). Devido aos aspectos anti-econômicos e ambientais desse processo (hidretos de estanho são caros, tóxicos e de difícil manipulação), eles decidiram utilizar estânicas orgânicas que possibilitassem a transferência de outros grupos que não o hidrogênio. Dai surgiu a transformação promovida por Índio (In), representada no Esquema 12¹⁶.

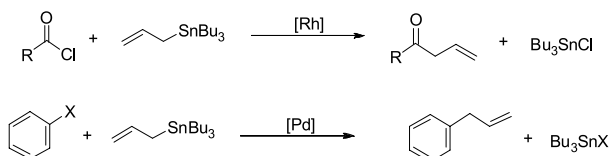


Esquema 12. O acoplamento entre haletos de arila e alilestânica, como descrito por Kosugi, em 1973¹⁶

Segundo comenta Kosugi¹⁷, neste mesmo ano surgiu na literatura – mesmo ano e mesma revista - uma publicação de Pereyre relatando uma transformação bastante similar¹⁸. Com a divulgação dos resultados de Karasch naquele período, o grupo de Kosugi resolveu fazer a adição de outros sais de metais de transição à reação, obtendo os acoplamentos apresentados no Esquema 13¹⁹.

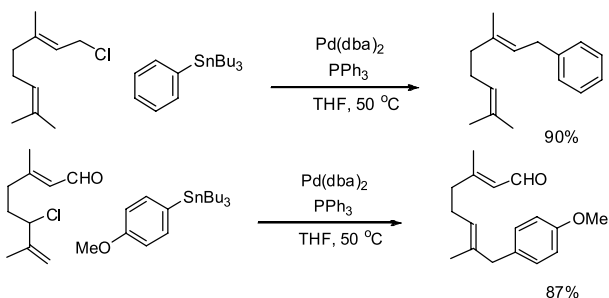
Essas transformações se constituem no início do “acoplamento de Stille”, embora a primeira comunicação de Stille sobre o acoplamento envolvendo compostos

de estanho com espécies eletrofílicas de carbono (ArX e $\text{C}=\text{C}-\text{X}$), catalisada por Pd, tenha sido relatada somente em 1978²⁰. O nome “acoplamento de Stille” advém da intensa participação de Stille e seu grupo nos aspectos sintéticos e mecanísticos do processo, embora a descoberta não tenha sido dele²¹. Alguns exemplos desse acoplamento estão ilustrados no Esquema 14.



Esquema 13. Os primeiros exemplos do “acoplamento de Stille”¹⁹

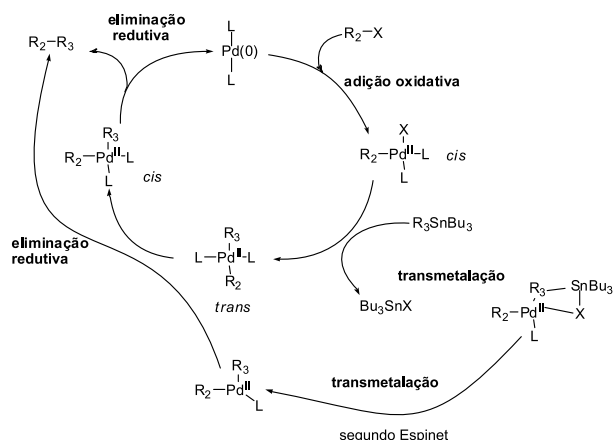
As condições reacionais inicialmente relatadas por Kosugi e Stille eram relativamente drásticas (temperaturas frequentemente acima dos 100 °C). Novos ligantes (AsPh_3) e o uso de sais de Cu(I) tornaram a reação de acoplamento bem mais branda, resolvendo em boa medida o problema de reatividade das organoestananas. Esses novos ligantes e o Cu aceleram a reação de transmetalção, agora feita por intermediários organocobre.



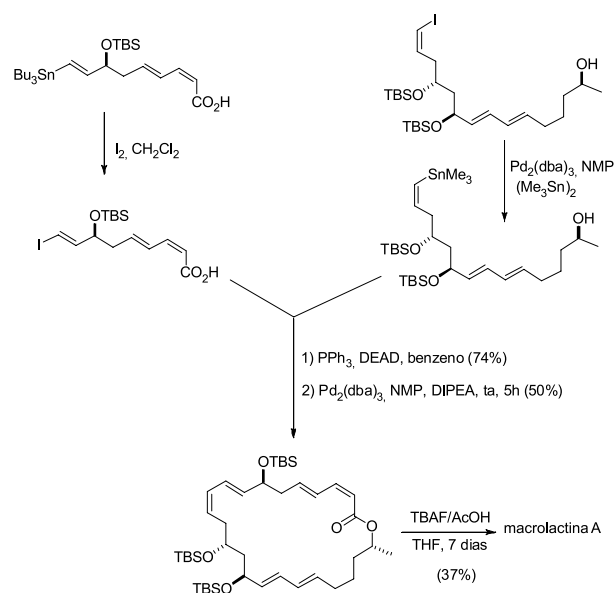
Esquema 14. Exemplos da reação de “acoplamento de Stille”^{21f}

O mecanismo da reação de Stille-Kosugi-Migita, com incorporações mais recentes de Espinet, é apresentado a seguir (Esquema 15)²².

A despeito da tendência na redução do uso de organoestananas em síntese orgânica, o acoplamento de Stille sempre gozou de boa popularidade em muitas sínteses totais - em particular na literatura mais antiga - por ser um acoplamento bastante eficiente. Essa reação foi fundamental na síntese total da (-)-macrolactina A, por Smith e colaboradores (Esquema 16)²³.



Esquema 15. O ciclo catalítico envolvido no “acoplamento de Stille”²²

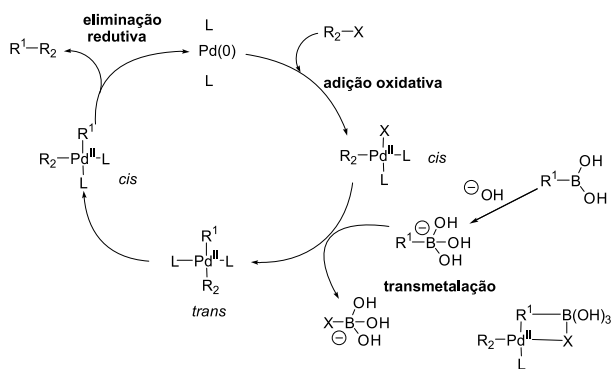


Esquema 16. Aplicação da reação de acoplamento de Stille na síntese total da macrolactina A por Smith e colaboradores²³

O ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MIYAURA (1979)

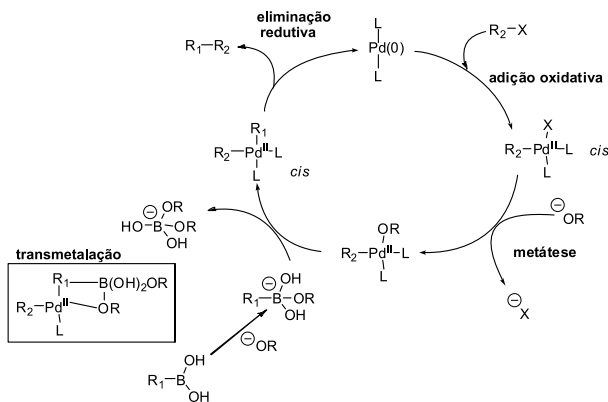
O acoplamento de Suzuki-Miyaura foi o que veio mais tarde cronologicamente, mas foi certamente um dos mais impactantes acoplamentos promovidos por paládio²⁴. O primeiro relato desse acoplamento aconteceu somente em 1979³. A grande vantagem do acoplamento de Suzuki advém do emprego de alquilboranos ou boronatos, facilmente obtidos em grande variedade estrutural, em condições moderadamente básicas. Isto se deve à ativação do

alquilborano ou boronato para que a transmetalização proceda com velocidades razoáveis. O mecanismo do acoplamento de Suzuki apresenta grandes semelhanças mecanísticas em relação ao “acoplamento de Stille”, diferindo no processo de ativação dos alquilboranos ou boronatos (Esquema 17).



Esquema 17, O ciclo catalítico para o acoplamento cruzado de Suzuki^{24a}

O aspecto ainda um tanto polêmico no mecanismo proposto é a etapa de transmetalização, ainda pouco conhecida. No entanto, sabe-se que a presença da base é muitas vezes fundamental para o sucesso do acoplamento e que o passo determinante da velocidade de reação é a etapa de transmetalização. Uma possibilidade mecanística muito interessante envolve uma troca do halogênio no paládio por um grupo ^-OR (acetato, hidróxido, fosfonato, etc) (Esquema 18).

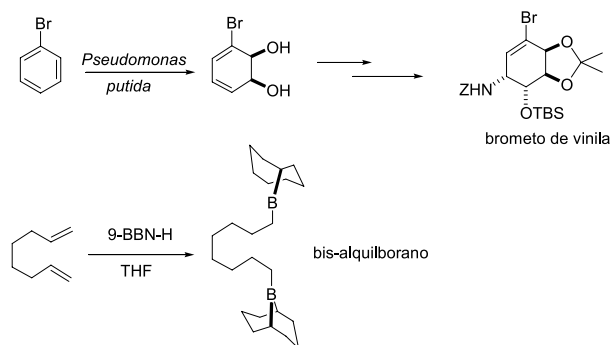


Esquema 18, Ciclo alternativo para o acoplamento de Suzuki^{24a}

A reação de Suzuki-Miyaura tem demonstrado um potencial sintético impressionante, sendo utilizada em

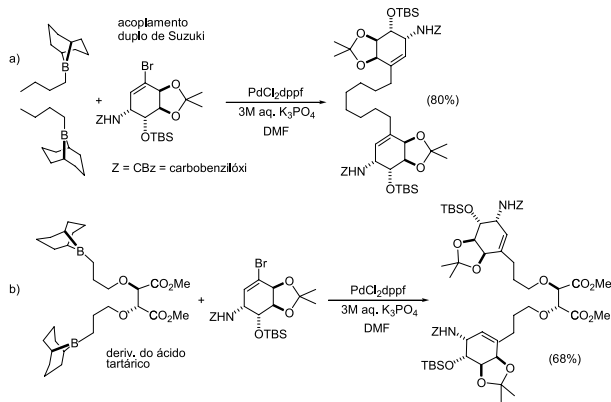
escala de vários quilogramas na preparação de materiais para uso industrial e farmacêutico.

Um exemplo do uso eficiente desse acoplamento de Suzuki foi feito por Johnson²⁵, na preparação de bis-azaçúcares contendo uma ponte carbônica, o que, em princípio, poderia levar à formação de “clusters” dessas unidades, acarretando alterações na atividade farmacológica. A preparação do brometo vinílico quiral para o acoplamento foi feita utilizando-se microorganismos e o alquilborano foi construído a partir da reação de hidroboração de alcenos, uma reação clássica (Esquema 19).



Esquema 19, Preparação do alquilborano para o acoplamento de Suzuki²⁵

O curioso acoplamento de Suzuki duplo ocorreu de forma eficiente para fornecer sistemas razoavelmente complexos (Esquema 20).

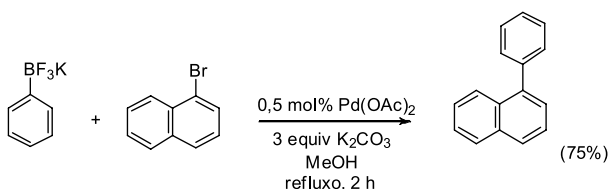


Esquema 20, O duplo acoplamento de Suzuki realizado por Johnson²⁵

Uma vez realizado o acoplamento, os autores concluíram a preparação da unidade azaçúcar, ou

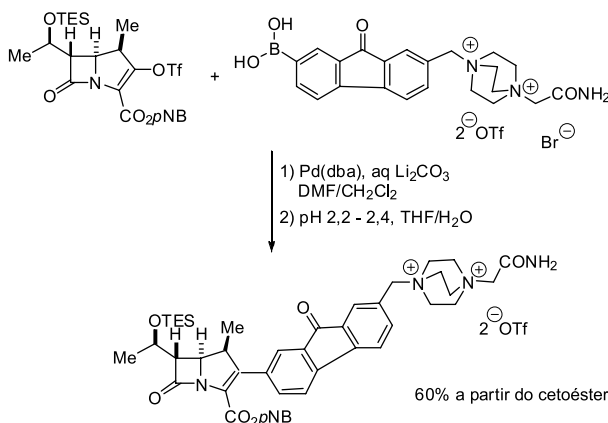
piperidínica, envolvendo uma clivagem do anel cicloexênico com ozônio e ciclização da cetona formada com a amina primária liberada no meio reacional, após uma reação de hidrogenólise do grupo protetor do nitrogênio (carbobenxilóxi - Cbz).

Variantes do acoplamento de Suzuki têm aparecido com frequência na literatura. Uma das variantes mais eficientes da reação de Suzuki-Miyaura emprega ariltrifluoroboratos de potássio (Esquema 21)²⁶.



Esquema 21. Exemplo do acoplamento de Suzuki empregando ariltrifluoroboratos de potássio²⁶

Aplicações industriais ou em larga escala da reação de Suzuki-Miyaura são também frequentes na literatura. Por exemplo, a síntese do anti-MRS (*anti-methicilline resistant Staphylococcus*), realizada pelo grupo da Merck (Esquema 22)²⁷.

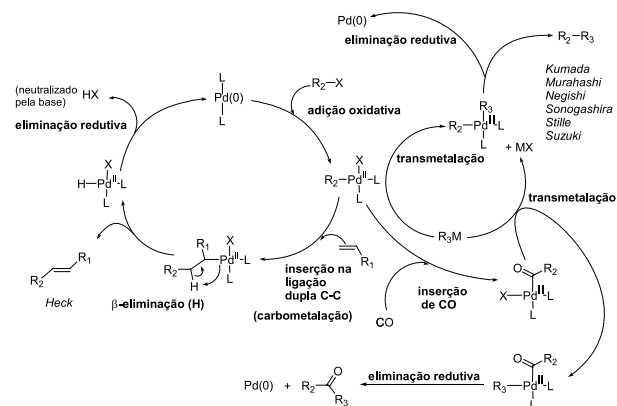


Esquema 22. Exemplo do acoplamento de Suzuki na preparação em larga escala de composto com atividade antibiótica²⁷

VISÃO GERAL DOS ACOPLAMENTOS CRUZADOS PROMOVIDOS POR Pd

Os acoplamentos cruzados e processos correlacionados, como por exemplo a reação de Heck, compartilham grandes semelhanças mecanísticas. Uma esquematização

procurando integrar os processos conhecidos promovidos por paládio é apresentada no Esquema 23.



Esquema 23. Visão geral dos diversos acoplamentos cruzados, sua inter-relação com a reação de Heck e outras reações promovidas por Pd

Conclusões

Após 40 anos de estudos intensos e bem diversificados, as reações de acoplamento cruzado ganharam enorme projeção no cenário químico mundial, demonstrando serem processos extremamente eficientes e de grande versatilidade na formação de ligações C-C, um processo essencial na construção de moléculas orgânicas. Atualmente, são inúmeras as reações envolvendo os acoplamentos cruzados e suas variantes. Esses processos catalíticos são hoje empregados rotineiramente em laboratórios de pesquisas e laboratórios industriais envolvidos na produção de fármacos e novos materiais ao redor do mundo.

O Prêmio Nobel de Química de 2010 veio confirmar a grande importância desses processos químicos no cenário atual. A aplicação dessas reações de acoplamento cruzado tem permitido a síntese de novos materiais orgânicos, com maior eficiência, de forma controlada e menos agressiva ao ambiente. A oportunidade de contato direto com o Professor Akira Suzuki durante o BMOS-14 foi um fator que provavelmente estimulará uma maior percepção dos químicos brasileiros quanto à importância e ao uso das reações de acoplamento cruzado.

Referências

1. Suzuki, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6722.

2. Negishi, E.-I.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.
3. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
4. Para uma revisão geral dessas reações, consulte: (a) Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, 1998; (b) Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions (Eds.: A. de Meijere, F. Diederich), 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2004.
5. Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
6. Corriu, R. J. P.; Masse, J. P.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 144.
7. Uchino, M.; Yamamoto, A.; Ikeda, S.; *J. Organomet. Chem.* **1970**, *24*, C63.
8. Livro de resumos "Post OMCOS-XI Symposium: Thirty Years of the Cross-Coupling Reaction", pag. 2-3, 27-29 de julho de 2001, Kyoto Research Park, Kioto, Japão.
9. (a) Karasch, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316; (b) Tamura, M.; Kochi, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483; (c) Tamura, M.; Kochi, J. K.; *J. Organomet. Chem.* **1971**, *31*, 289; (d) Tamura, M.; Kochi, J. K.; *Synthesis* **1971**, 303.
10. Yamamura, M.; Moritami, I.; Murahashi, S.-I.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39.
11. Murahashi, S.-I.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.-I.; Mita, N.; Kondo, K.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2408.
12. (a) Negishi, E.-I.; Baba, S.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, 596; (b) Baba, S.; Negishi, E.-I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; (c) Negishi, E.-I.; King, A. O.; Okukado, N.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; (d) Negishi, E.-I.; *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
13. Sonogashira, K. Tohda, Y.; Hagihara, N.; *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467.
14. (a) Dieck, H. A.; Heck, F. R.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259; (b) Cassar, L.; *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253.
15. (a) Sonogashira, K.; Yatake, T.; Tohda, Y.; Takahashi, S.; Hagihara, N.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 291; (b) Stephens, R. D.; Castro, C. E.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3313. (c) Revisão do acoplamento de Sonogashira: Sonogashira, K. "Comprehensive Organic Synthesis", Trost, B. M. Ed.; Pergamon Press, 1991, vol. 3; Coupling Reactions Between sp² Carbon and sp Carbon Centers; pp 521.
16. Kosugi, M.; Kurino, K.; Takayama, K.; Migita, T.; *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, C11.
17. Veja referência 8, págs. 18 e 19.
18. Grignon, J.; Pereyre, M.; *J. Organomet. Chem.* **1973**, *61*, C33.
19. (a) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T.; *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, C36. (b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1977**, 1423; (c) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, K.; Migita, T.; *Chem. Lett.* **1977**, 301.
20. Milstein, D.; Stille, J. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
21. Para algumas revisões com dados de valor histórico, consulte: (a) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J.; *Org. React.* **1997**, *50*, 1; (b) Betzer, D. A.; *Synthesis* **1998**, 522; (c) Ritter, K.; *Synthesis* **1993**, 735; (d) Mitchell, T. N.; *Synthesis* **1992**, 803; (e) Stille, J. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508.
22. Casado, A. L.; Espinet, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978.
23. Smith, A. B.; Ott, G. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095.
24. Revisões: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *567*, 147. (c) Suzuki, A.; In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J. Eds.; VCH: Weinheim, Germany, 1998, pp 49-97. (d) Miyaura, N.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54. (e) Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83.
25. Johns, B. A.; Johnson, C. R.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 749.
26. Molander, G. A.; Biolatto, B.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1867.
27. Yasuda, N. J.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *253*, 279.

Carlos R. D. Correia

Instituto de Química, Unicamp, CEP 13083-970, Campinas, São Paulo, Brasil

*e-mail: roque@iqm.unicamp.br

Instruções para envio de artigos para a Revista Processos Químicos

Prezado(a) autor(a),

Para que seu artigo possa entrar em nosso processo de avaliação para possível publicação na revista Processos Químicos, o mesmo deverá satisfazer as seguintes condições:

- ▶ Utilizar somente o editor Microsoft Word, numerando todas as páginas;
- ▶ Conter no máximo 40 laudas, incluindo Figuras, Tabelas, Esquemas etc;
- ▶ Conter Resumo e Abstract, ambos com até 100 palavras;
- ▶ Conter Palavras-chave e Keywords, ambos com até 3 palavras;
- ▶ Título com no máximo 20 palavras;
- ▶ Titulação do autor (créditos). Dados pessoais do autor: endereço, telefone, e-mail;
- ▶ As figuras, tabelas, esquemas etc devem ser colocadas após as referências e devidamente identificadas. Se escaneadas, devem ser em alta resolução (800 dpi/ bitmap para traços) com extensão TIF ou JPEG. As fotos ou desenhos com cor (300 dpi/grayscale) devem ser enviadas com extensão tif/jpg, para não termos problemas ao aplicá-las no padrão da Revista. Outras extensões possíveis: CDR, EPS ou CDX. No caso particular de esquemas contendo estruturas químicas, estas deverão ter sempre a mesma dimensão, para que possam ser reduzidas uniformemente. Considerar que as figuras deverão ter largura máxima de uma coluna (8,5 cm) ou, excepcionalmente, de 2 colunas (17,5 cm).

► As figuras (gráficos, esquemas, etc.) deverão ter qualidade gráfica adequada (usar somente fundo branco).

► A primeira página deverá conter o título do trabalho, nome e endereço dos autores (para a revista, a menor unidade é o departamento). Havendo autores com diferentes endereços estes deverão se seguir imediatamente ao nome de cada autor. Os autores devem ser agrupados por endereço. Indicar com asterisco(*) o autor para correspondência, colocando seu e-mail no rodapé desta página (um só e-mail). A segunda página deverá conter o título, o resumo e o abstract do trabalho;

► As referências bibliográficas deverão ser numeradas e todas citadas no final do artigo. Será utilizada a abreviatura da revista como definida no *Chemical Abstracts Service Source Index* (ver <http://www.cas.org/sent.html>). Caso a abreviatura autorizada de uma determinada revista não puder ser localizada e não for óbvio como o título deve ser abreviado, deve-se citar o título completo. Exemplos de citações:

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, 67, 518.
2. Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zadev.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, 19, 708.
3. Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimarães, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, 7, 123;
4. Ângelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, 24, 473.
5. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.
6. Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

► Espaço duplo entre linhas;

► Fonte: *Times New Roman* 12;

► Enviar uma cópia do artigo, acompanhada de carta de encaminhamento à Editoria da Revista Processos Químicos, para o seguinte endereço eletrônico: revistapq.senai@sistemafieg.org.br;



**Serviço Nacional de
Aprendizagem Industrial**



Faculdade de Tecnologia Senai Ítalo Bologna

R. Armogaste J. Silveira, nº 612, Setor Centro-Oeste
CEP 74560-020 - Goiânia-GO
Fone: (62) 3226-4500 - Fax: (62) 3226-4504
e-mail: fatecib.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo de Confeção de Trindade

Rua 7, esquina com Rua 8, Quadra 10, nº 939
Setor Guarujá Parque
CEP 75380-000 - Trindade-GO
Fone: (62) 3505-1293

Núcleo de Confeção de Jaraguá

Av. Cristóvão Colombo de Freitas, Quadra 4
Lotes 1 e 2, Setor Aeroporto
CEP 76330-000 - Jaraguá-GO
Fone/Fax: (62) 3326-3737

Faculdade de Tecnologia Senai Roberto Mange

Rua Engenheiro Roberto Mange, nº 239
Bairro Jundiá - CEP 75113-630 - Anápolis-GO
Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226
e-mail: fatecrm.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo de Educação Profissional Senai Luziânia

Rua Bahia, s/n, Parque Viegas - Luziânia-GO
CEP 72800-000 - Fone: (61) 3622-1103

Núcleo Sesi/Senai Formosa

Rua Antonio Dutra, Qd. 94, s/n - Centro - Formosa-GO
CEP 73801-200 - Fone: (61) 3981-1075

Centro de Formação Profissional Bairro Filostro Machado

Rua Antonio de Souza Ramos, s/n - Anápolis-GO
CEP 75000-000 - Fone: (62) 3902-6200 - Fax: (62) 3902-6226

Faculdade de Tecnologia Senai de Desenvolvimento Gerencial

Rua 227-A, nº 95, Setor Leste Universitário
CEP 74610-060 - Goiânia-GO
Fone: (62) 3269-1200 - Fax: (62) 3269-1233
e-mail: fatesg.senai@sistemafieg.org.br

Escola Senai Itumbiara

Rua Olívia Garcia Fagundes, nº 32
Bairro Paranaíba - CEP 75503-970 - Itumbiara-GO
Fone/Fax: (64) 3404-2002

Escola Senai Vila Canaã e Unidades Móveis

Rua Prof. Lázaro Costa, nº 348, Vila Canaã
CEP 74415-420 - Goiânia-GO
Fone/Fax: (62) 3235-8100
e-mail: canaa.senai@sistemafieg.org.br

Escola Senai Catalão

Av. Dr. Lamartine P. Avelar, nº 1.400
Setor Universitário - CEP 75704-020 - Catalão-GO
Fone/Fax: (64) 3411-1065
e-mail: catalao.senai@sistemafieg.org.br



Unidade Integrada Sesi Senai Rio Verde

Av. Guanabara, nº 217, Setor Pausanes
CEP 75902-740 - Rio Verde-GO
Fone/Fax: (64) 3612-1110
e-mail: senaifb@sistemafieg.org.br

**Unidade Integrada Sesi Senai Aparecida de Goiânia
(Centro de Atividades Prof. Venerando de Freitas Borges)**

Rua dos Pirineus, Quadra 1, Lote 1
Residencial Village Garavelo
CEP 74912-260 - Aparecida de Goiânia-GO
Fone/Fax: (62) 3283-1300
e-mail: aparecida.sesi@sistemafieg.org.br

Unidade Integrada Sesi Senai Niquelândia

Av. Brasil, Quadras 26 e 27,
Conjunto Habitacional Codemin, Jardim Atlântico, 1ª etapa
CEP 76420-000 - Niquelândia-GO
Fone/Fax: (62) 3354-1802 / (62) 3354-1750
e-mail: misclay.senai@sistemafieg.org.br

Núcleo Integrado Sesi Senai Barro Alto

Rua Américo Borges, Centro - CEP 76390-000
Barro Alto-GO - Fone: (62) 3347-6150
Fax: (62) 3354-1750

Unidade Integrada Sesi Senai Sama

Mina Cana Brava, Caixa Postal 04 - Minaçu-GO
CEP 76450-000 - Fone: (62) 3379-1039
Fax: (62) 3379-7012
e-mail: sama.senai@sistemafieg.org.br

edital **senai sesi** de inovação

Se a inovação está no DNA
da sua empresa, nós ajudamos
suas idéias a nascer.

COMO PARTICIPAR

SENAI - (62) 3219-1429

SESI - (62) 3219-1392

inovacao@sistemapieg.org.br

www.editoraldealinovacao.com.br

Não perca essa oportunidade.



Ministério da
Ciência e Tecnologia

BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM CORRUÇÃO



SESI SENAI