

Volume 3



Química Orgânica Sintética

Brasil 2022

Editores

Fernanda Andreia Rosa

Fernando de Carvalho da Silva

Giovanni Wilson Amarante

Kleber Thiago de Oliveira

Mauricio Moraes Victor

Silvio do Desterro Cunha



Sociedade Brasileira de Química



Volume 3



Química Orgânica Sintética

Brasil 2022

Editores

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

Rio de Janeiro, 2022



© SBQ, 2022.
Todos os direitos reservados a Sociedade Brasileira de Química.
Impresso no Brasil.

ISBN 978-65-87065-47-2
DOI <https://doi.org/10.48207/9786587065472>

Essa publicação contou com o apoio da FAPERJ.

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

Revisão Textual e Gramatical
Responsabilidade dos respectivos autores

Capa
Álvaro Takeo Omori

Revisão e padronização
Nancy Soares

Diagramação
Ana Claudia Ribeiro

Uma publicação da Editora E-papers
E-papers Serviços Editoriais Ltda.
<http://www.e-papers.com.br>
atendimento@e-papers.com.br

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

Q61

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

702 p. : il. ; 27 cm.

Inclui bibliografia
ISBN 978-65-87065-47-2

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

22-79758

CDD: 547.2
CDU: 547



DIAZOCETONAS INSATURADAS: UMA TRAJETÓRIA DE 10 ANOS

Antonio Carlos Bender Burtoloso^a

Palavras-chave: diazocompostos, rearranjo, heterociclos

INTRODUÇÃO

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

DIAZOCETONAS INSATURADAS

A principal motivação que nos levou a investigar a química das α -diazocetonas α,β -insaturadas^{2,3} foi a necessidade em preparar os alcaloides pumiliotoxinas e seus congêneres. Como pode ser observado na Figura 1, uma possível análise retrossintética para esses alcaloides termina em uma diazocetona insaturada.

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

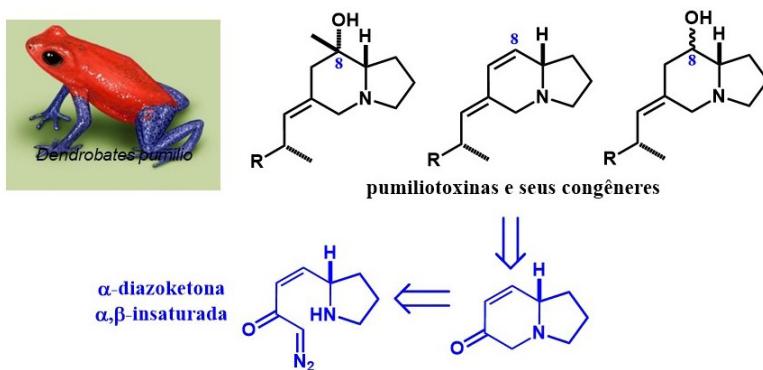
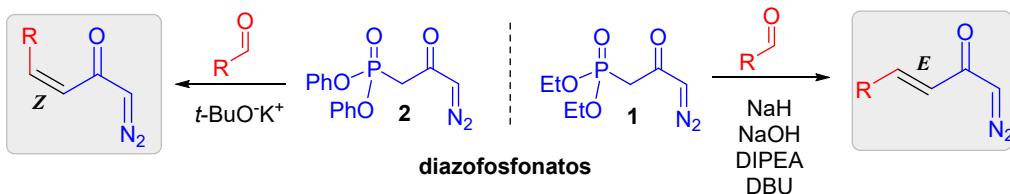
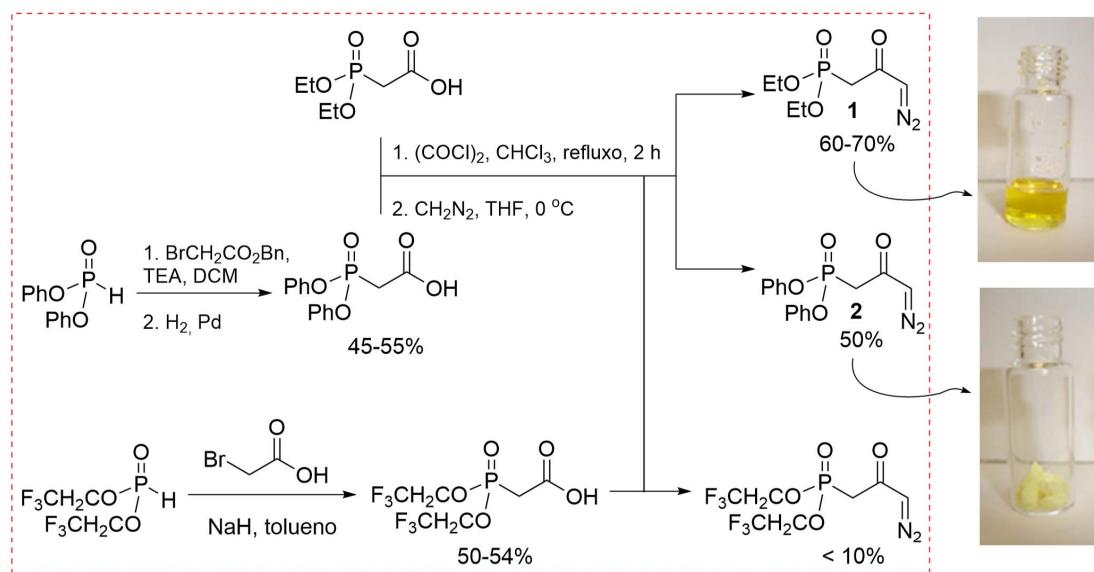


Figura 1. Motivação para o estudo das diazocetonas insaturadas.

Visando preparar as diazocetonas insaturadas para os estudos de síntese total, descritos na Figura 1, nos deparamos com um grande problema. Embora um grande número de diazocarbonílicos saturados e aromáticos pudessem ser alcançados usando os protocolos de transferência de diazo e acilação do diazometano, ainda existia uma lacuna para os casos mais peculiares, como o das diazocetonas α,β -insaturadas desejadas para o nosso estudo (a aplicação dos métodos clássicos na síntese de diazocetonas insaturadas em geral leva à formação de pirazolinas ou baixos rendimentos das diazocetonas desejadas). Embora o estabelecimento do método de Danheiser permitisse o acesso a várias diazocetonas α,β -insaturadas que não podiam ser preparadas de forma eficiente por esses métodos clássicos, alguns avanços ainda eram necessários. Por exemplo, a síntese de diazocetonas insaturadas mais complexas, bem como daquelas com centros estereogênicos epimerizáveis na posição γ , nunca havia sido descrita. Outra limitação estava relacionada com a geometria da ligação dupla nesses compostos, onde praticamente todos os métodos levavam a apenas geometrias *E*. Por exemplo, a síntese de diazocetonas com geometria *Z* exigiria metilcetonas e/ou cloretos de acila com geometria *Z* na insaturação, os quais não são facilmente preparados ou comercialmente disponíveis. Além disso, a isomerização da ligação dupla para as diazocetonas *E*- α,β -insaturadas também poderia ser um problema em alguns dos protocolos existentes. Tendo em conta as limitações descritas, em 2011⁴ e 2013⁵ nosso grupo de pesquisa desenvolveu dois tipos de reagentes de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (3-diazofosfonatos **1** e **2**) que permitiram o acesso direto a várias diazocetonas α,β -insaturadas (com geometria *E* ou *Z*) a partir de aldeídos (Esquemas 1 e 2). Enquanto o composto **1** foi inspirado no clássico fosfonoacetato de trietila (reagente seletivo para geometrias *E* em reações de HWE), o composto **2** foi inspirado no fosfonato de Ando (seletivo para geometrias *Z* em reações de HWE). A análise termogravimétrica (Figura 2) desses fosfonatos (bem como de outros derivados preparados) revelou boa estabilidade para esses compostos, com decomposição começando somente em temperaturas acima de 120°C. Esses compostos também puderam ser preparados em uma escala de 10 gramas com segurança no laboratório. A partir desses diazofosfonatos foi possível sintetizar uma série de diazocetonas insaturadas com geometria *E* e *Z*, conforme ilustrado na Figura 3.



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



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

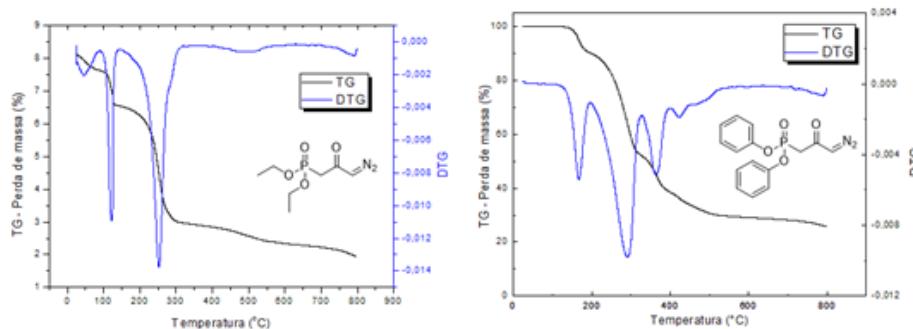


Figura 2. Análise termogravimétrica dos diazofosfonatos **1** e **2**.

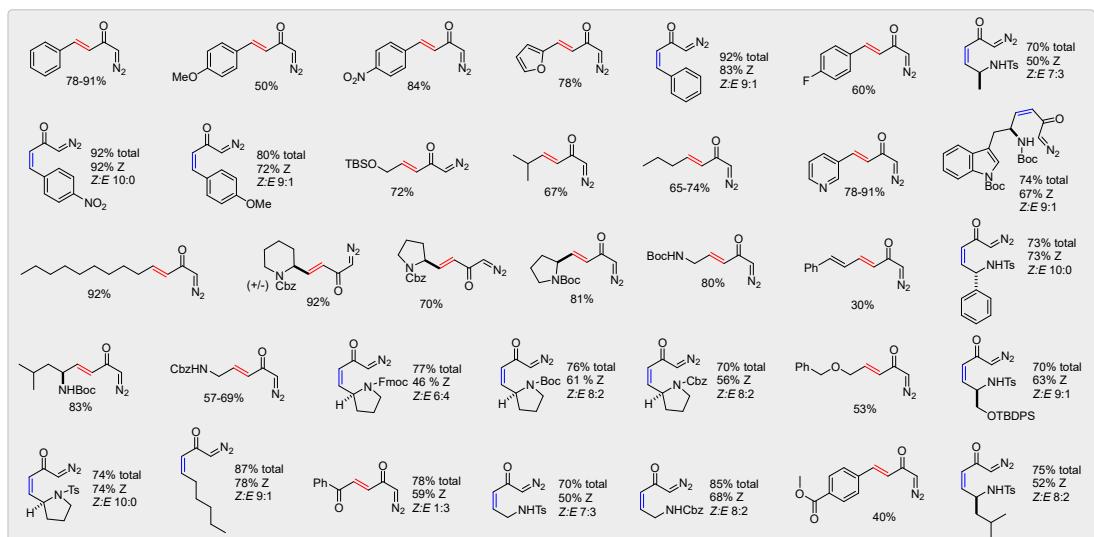
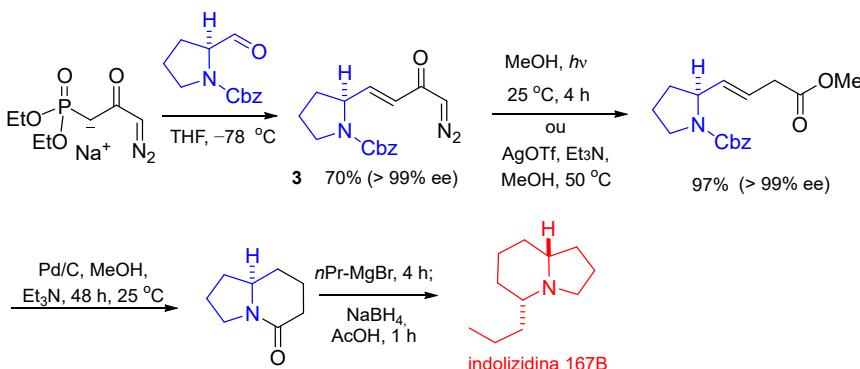


Figura 3. Algumas diazocetas insaturadas sintetizadas por Burtoloso et al.

APLICAÇÕES DAS DIAZOCETONAS INSATURADAS NA SÍNTSEDE HETEROCICLOS

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

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

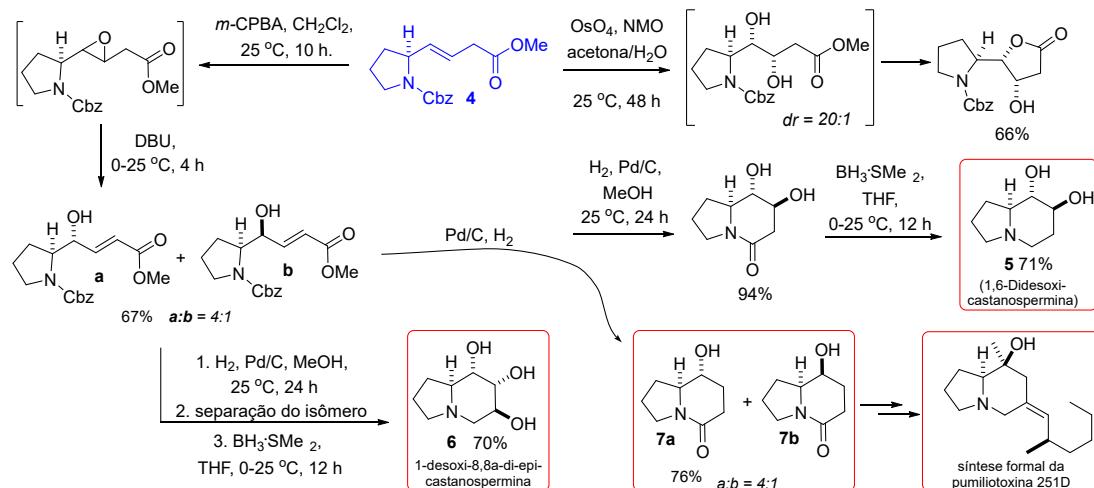


Esquema 3. Síntese da indolizidina 167B a partir de uma diazocetona insaturada.

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

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

produto natural isolado de *Eupatorium fortunaeu* TURZ e demonstrou ser inibidor de α -glicosidases e β -galactosidases. A síntese de **9** a partir da di-hidropiridinona **8** foi direta e envolveu três etapas. Nesta sequência, uma redução de Luche, uma reação de di-hidroxilação altamente seletiva catalisada por tetróxido de ósmio e a remoção do grupo tosil forneceu a (\pm) -(*3R,5R*)-piperidina-3,4,5-triol em 46% de rendimento global.⁵ Inicialmente, imaginou-se que a reação de di-hidroxilação seria induzida pela hidroxila do álcool alílico (ataque pela face α), o que levaria a uma outra piperidina tri-hidroxilada natural (porém aquiral). A simples análise dos espectros de RMN e a comparação com os dados descritos na literatura para o composto **9** mostraram que esse não foi o caso (Esquema 5a). Com o intuito de preparar piperidinas ainda mais complexas, a di-hidropiridinona **10** (derivada do aminoácido L-serina), foi convertida em $(-)$ -1-deoxi-*l*-nojirimicina e $(+)$ -1-deoxi-*D*-manno nojirimicina. Seguindo a mesma sequência de redução de Luche e di-hidroxilação (ou epoxidação, seguida de hidrólise), as deoxi-nojirimicinas puderam ser preparadas de forma altamente diastereoseletiva, após as remoções de seus grupos de proteção⁸ (Esquema 5b).

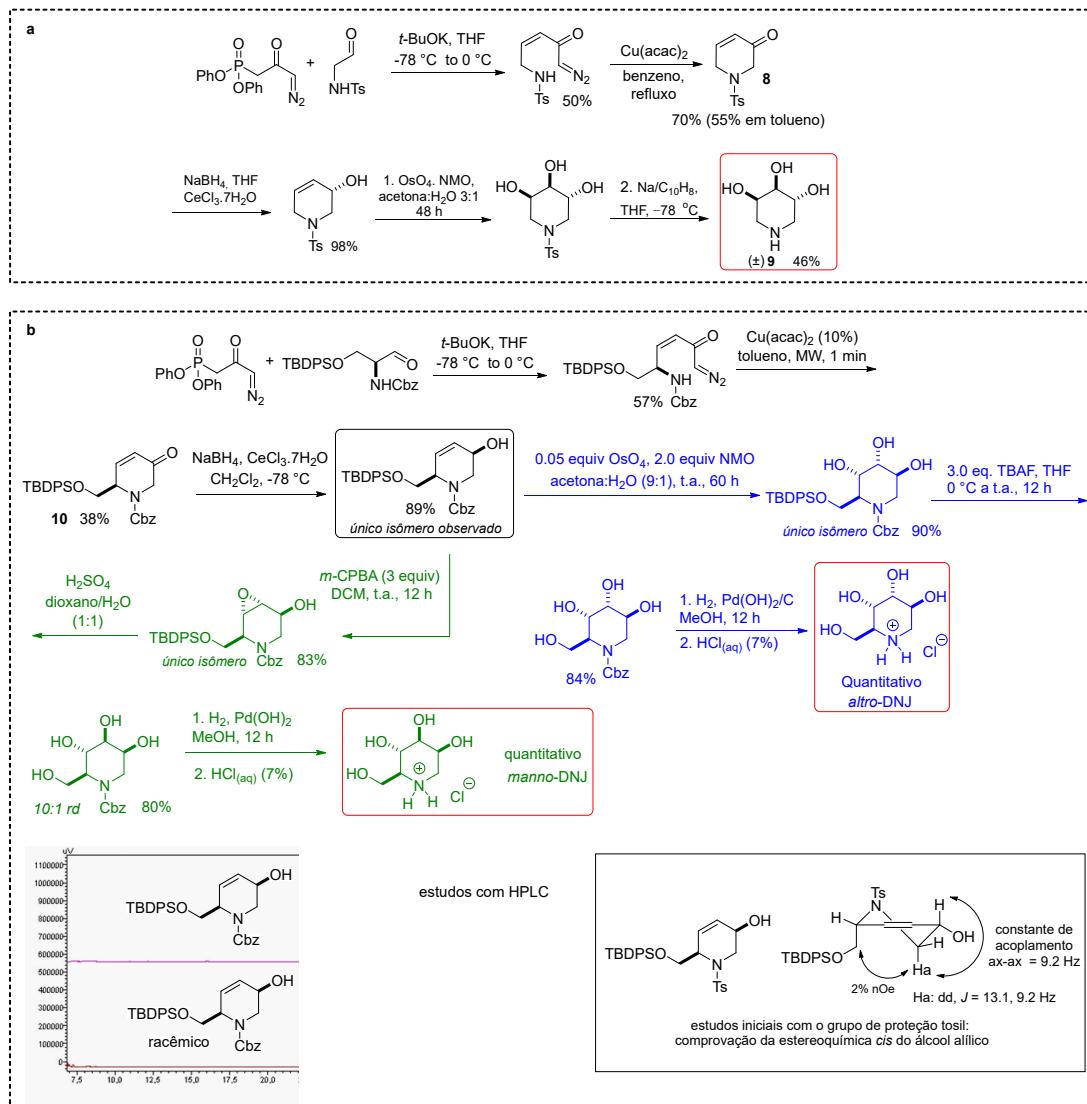


Esquema 4. Síntese de indolizidinas hidroxiladas.

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

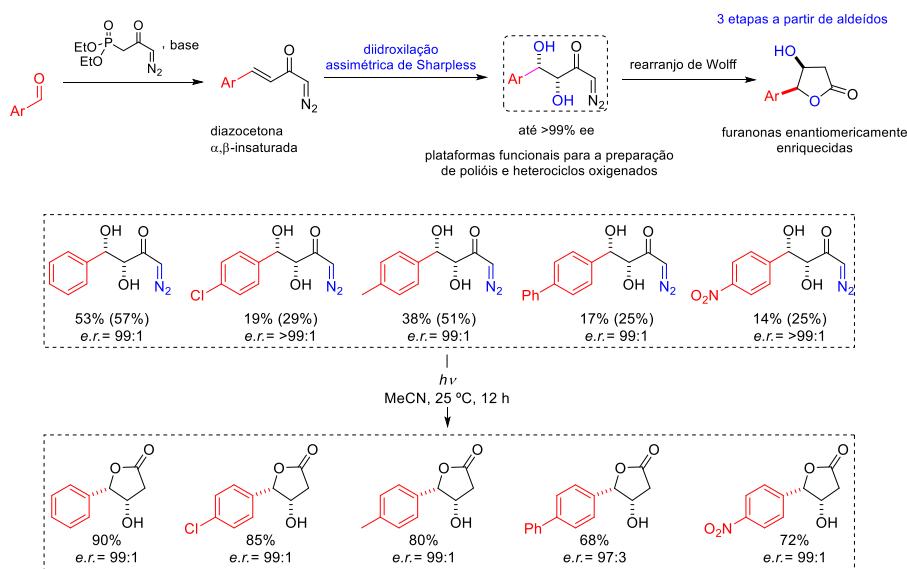
As diazocetas insaturadas também foram eficientes na preparação de pirrolidinas substituídas (Esquema 7), a partir de uma sequência de adição de aza-Michael, seguida de inserção N-H ou rearranjo de [1,2] de Stevens, catalisadas por sais de cobre (II). Mais adiante é destacada a aplicação dessa metodologia nas sínteses dos alcaloides preussina¹⁰ e barbúmicina.¹¹ A síntese altamente diastereosseletiva do alcaloide (+/-)-preussina foi realizada em 40% de rendimento global e em três etapas a partir do decanal. Conforme ilustrado no Esquema 7a, a adição de aza-Michael a partir da diazocetona **11** (já contendo a cadeia lateral de 9 carbonos) na presença de benzilmetilamina incorporou os grupos metil e benzil presentes na preussina em 95% de rendimento. Em seguida, a formação do ilídeo de nitrogênio na presença do acetilacetonato de cobre (II), seguido pelo rearranjo [1,2] de Stevens, forneceu a pirrolidinona **12**. A redução dessa cetona (no mesmo meio reacional em que foi formada e sem a necessidade de seu isolamento) com L-selectride pela face α menos impedida completou a síntese da preussina. Já a síntese da barmúmicina (Esquema 7b) foi realizada em três etapas a partir da diazocetona **13**. Reação de Michael na presença da *p*-metoxibenzilamina, seguida da adição de hexa-flúor-acetilacetonato de cobre (II), levou à formação da 3-pirrolidinona **14** em 50% de rendimento. A olefinação de Julia-Kocienski e a remoção dos dois grupos de proteção na presença de cloroformato de 1-cloroetila produziram a aminoálcool livre, o qual foi acoplado sem prévia purificação com o ácido vanílico na presença de PyBOP. A barmúmicina foi produzida em três etapas reacionais (cinco transformações) a partir da diazocetona insaturada. Estratégia similar também foi utilizada para preparar

2-pirrolidinonas (Esquema 7c)¹¹ a partir das diazocetasas insaturadas, após adição de Michael e rearranjo de Wolff fotoquímico.

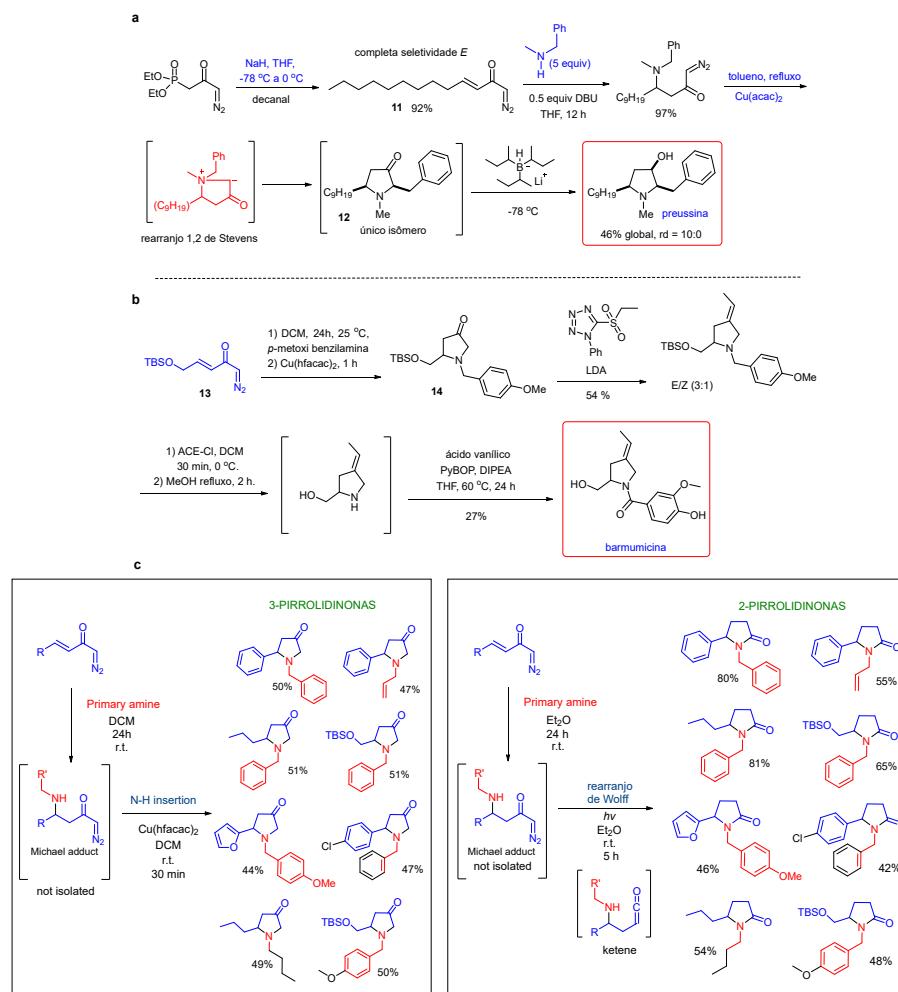


Esquema 5. Síntese de piperidinas hidroxiladas a partir de diazocetasas insaturadas com geometria *Z*.

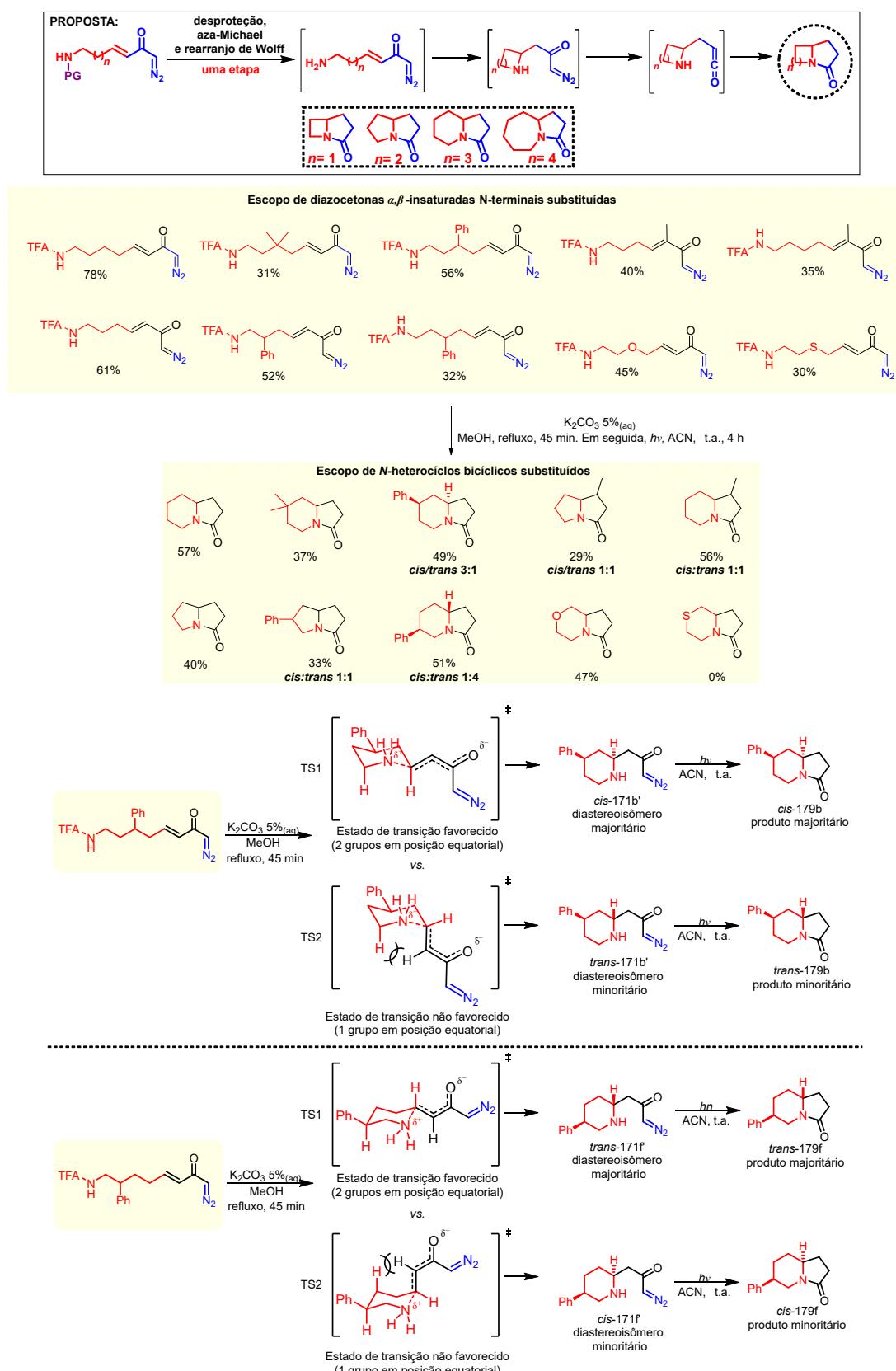
Inspirados nos estudos de adição de Michael ilustrados anteriormente, vislumbramos a possibilidade de preparamos heterociclos bicíclicos em apenas uma etapa a partir de diazocetasas insaturadas contendo um grupo amino na posição terminal. Essas diazocetasas, após remoção do grupo de proteção no átomo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



Esquema 6. Di-hidroxilação assimétrica de Sharpless em diazocetasas insaturadas. Uma preparação direta de 2-furanonas.



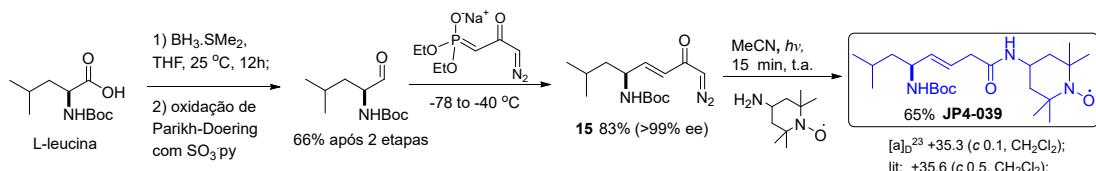
Esquema 7. Sínteses da preussina, barmumicina e diversas 2- e 3-pirrolidinonas.



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

SÍNTESE DO AGENTE BIOPROTETOR JP4-039 E DE AMIDAS β,γ -INSATURADAS

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



Esquema 9. Síntese do nitróxido JP4-039.

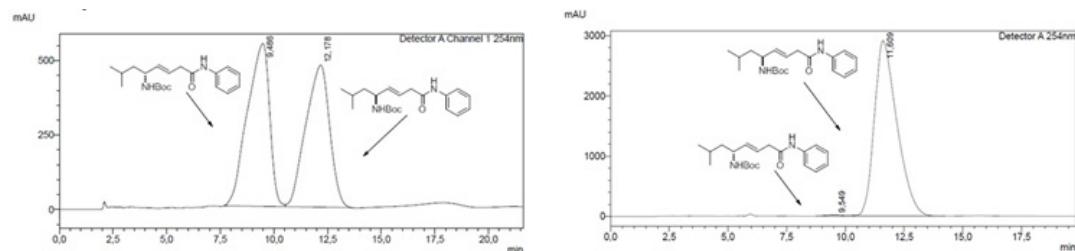


Figura 4. Estudos de HPLC durante a preparação da diazocetona **15** em sua forma enantioenriquecida.

CONCLUSÕES

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

AGRADECIMENTOS

FAPESP, CAPES, CNPq, IQSC-USP.

REFERÊNCIAS

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