

sença do metanol forma os derivados mono, di e trimetoxilados. Estas espécies poderiam ser as responsáveis pela redu-

ção regioseletiva, segundo o mecanismo "Push-Pull" apresentado na figura II.

FIGURA I

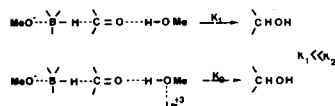


FIGURA II

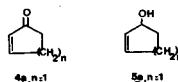
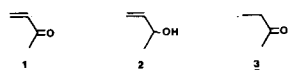
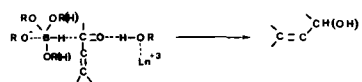
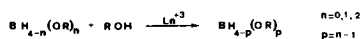
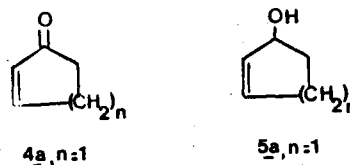
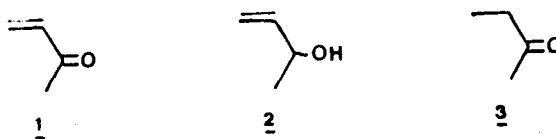


FIGURA II



Bibliografia

- ¹ J.L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2226 (1978)
- ² M. Yamashita, Y. Kato e R. Suemitsu, *Chem. Lett.*, 847 (1980)
- ³ W.R. Jackson e A. Zurquiyah, *J. Chem. Soc.*, 5280 (1965)
- ⁴ S. Krishnamurthy e H.C. Brown, *J. Org. Chem.*, **41**, 1778 (1976)
- ⁵ a) J.M. Lefour e A. Loupy, *Tetrahedron*, **34**, 2597 (1978);
b) H. Handel e J.L. Pierre, *Tetrahedron*, **31**, 2799 (1975)
- ⁶ A. Loupy e J. Seyden-Penne, *Tetrahedron*, **36**, 1937 (1980)
- ⁷ J.L. Luche e A.L. Gemal, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 976 (1978)
- ⁸ A.L. Gemal e J.L. Luche, *J. Org. Chem.*, **44**, 4187 (1979)
- ⁹ a) H.C. Brown e S. Krishnamurthy, *Tetrahedron*, **35**, 567 (1978);
b) D.C. Wigfield, *Tetrahedron*, **35**, 449 (1979)
- ¹⁰ a) D.C. Wigfield e F.W. Gowland, *Tetrahedron Lett.*, 2209 (1979); b) *J. Org. Chem.*, **42**, 1108 (1977); *Tetrahedron Lett.*, 3373 (1976)
- ¹¹ a) R.E. Davies e J.A. Gottbrath, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 895 (1962);
b) H.C. Brown e C.A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1493 (1962);
c) H.C. Brown e K. Ichikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4372 (1961)
- ¹² André L. Gemal e Jean L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.*, no prelo.

NOVIDADE CIENTÍFICA

SÍNTESE DE DERIVADOS DO ÁCIDO 2,3-INDOLIL-ACÉTICO A PARTIR DO SAFROL^{1 a}

Paulo R. R. Costa, Pérola R. V. R. Barros, Waldemir M. Queiroz, Marco E. F. de Lima (em parte) e Maisa T. Celestino (em parte).

*Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, C. C. S.,
21.941 - Rio de Janeiro.*

Eliezer J. Barreiro

*Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos
Caixa Postal 676, 13.560 - São Carlos, S.P.*

Os compostos indólicos apresentam um largo espectro de atividades biológicas,² tais como analgésicas, anti-helmínticas, anti-convulsivantes, e atividades ao nível do S.N.C., entre outras. São numerosas as substâncias utilizadas em

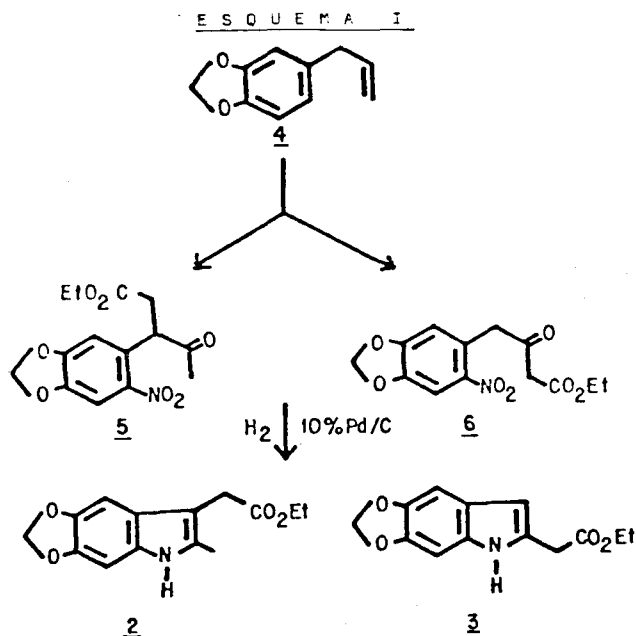
terapêutica que possuem o núcleo indólico integrando suas estruturas, destacando-se o ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético³ 1, substância largamente empregada no tratamento de diversos quadros inflamatórios.⁴

Ainda encontram-se entre as substâncias indólicas, biologicamente ativas, derivados de ácidos 2-indolilcarboxílicos que possuem importantes propriedades hipoglicemiantes.⁵

Como parte de um programa de pesquisas que objetiva a síntese de substâncias biologicamente ativas, utilizando como matéria-prima produtos naturais abundantes,^{1a,b,6} desenvolveu-se no laboratório um método de síntese para os compostos 2 e 3, a partir do safrol 4, principal componente químico isolado do óleo de sassafráz.⁷

A metodologia sintética desenvolvida neste trabalho fundamentou-se na maior reatividade que a posição 5 do anel aromático de 4 apresenta face a reagentes eletrofílicos, assim como na labilidade da ligação dupla terminal deste alil-benzeno natural, permitindo, através da correta manipulação química, a preparação dos nitro- β -cetoésteres 5 e 6, intermediários chaves no processo sintético, que quando convenientemente submetidos às condições de uma reação de ciclização-reduzitiva forneceram 2 e 3, em rendimentos globais de 46 e 20%, respectivamente (Esquema 1).

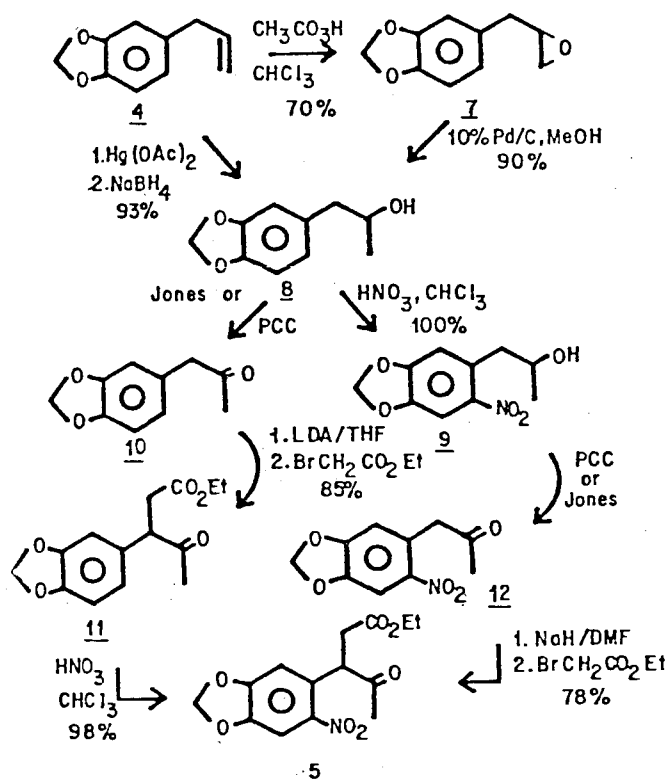
O composto 2 possui as características estruturais típicas dos ácidos hetero-aril-acéticos,⁴ componentes do importante grupo de substâncias anti-inflamatórias não-esteroidais onde encontra-se a indometacina 1³. Por sua vez o



composto 3 pertence ao grupo dos derivados indólicos com propriedades hipoglicemiantes.⁵

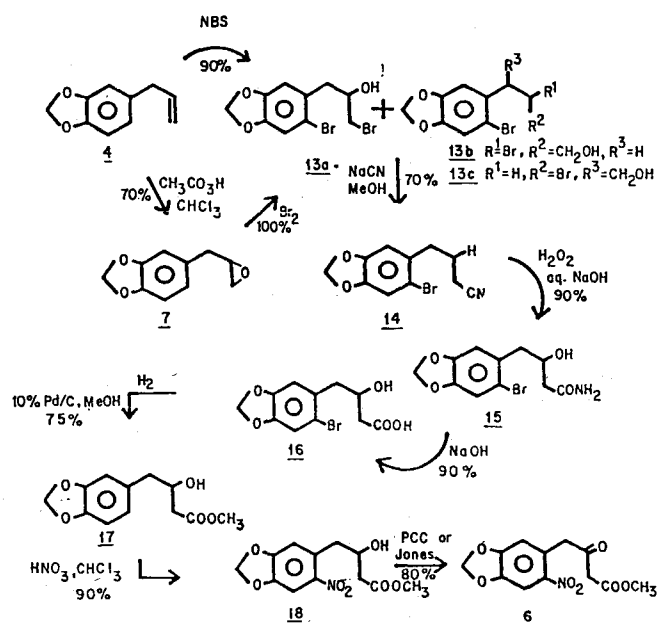
A síntese de 5 foi desenvolvida de acordo com o esquema 2. A partir do safrol 4 o álcool 8 pode ser preparado utilizando a seqüência de oxi-mercuração/demercuração,⁸ ou através hidrogenólise do epóxido 7, que é obtido por oxidação da ligação dupla de 4 com ácido peroxiacético. Ambos os processos fornecem 8 com elevados rendimentos, o que confirma o antecipado grau de regioseletividade esperado. Entretanto a possibilidade de re-utilização do catalisa-

E S Q U E M A I I



dor empregado no processo hidrogenolítico faz deste método aquele de eleição para a obtenção de 8 em escala deci-molares. Partindo do álcool 8 o nitro- β -cetoéster 5 pode ser sintetizar-se ainda por duas vias alternativas: I: a) nitração da posição 5 de 8 em rendimentos quantitativos foi conseguida quando utilizamos clorofórmio como solvente⁹; b) oxidação com piridínio clorocromato (PCC)¹⁰ ou com reagente de Jones¹¹ do nitro-álcool 9 forneceu 12 em elevado rendimento; c) regio-alkilação da posição benzílica de 12 com bromo-acetato de etila foi conseguida em 78% de rendimento pelo tratamento do enolato de sódio preparado por ação do hidreto de sódio em meio de dimetilformamida¹²; II: invertendo-se a ordem das etapas do processo anterior obtém-se 5 em rendimento global superior, a) oxidação de 8 com PCC¹⁰ ou Jones¹¹ fornece a cetona 10; b) alquilação do enolato correspondente, preparado agora pela utilização do di-isopropilamideto de lítio (LDA) em solução tetraidrofurânica,¹³ com o mesmo agente alquilante fornece o β -cetoéster 11 em 85% de rendimento. A utilização de LDA como base para a preparação deste enolato benzílico, sugere que a presença do grupamento nitro na posição 5 aumenta enormemente a estabilidade do enolato; c) nitração de 11 empregando-se as mesmas condições experimentais anteriores forneceu 5.

O nitro- β -cetoéster 6, precursor da substância indólica 3, foi sintetizado conforme descrito no esquema 3. Bromação do epóxido 7 forneceu quantitativamente uma mistura de bromoidrinas isoméricas 13a,b,c,¹⁴ que tratada consecutivamente com cianeto de sódio e pelo peróxido de hidro-



gênio alcalino¹⁵ forneceu como *único produto cristalino* a amida 15. Esta cômoda seqüência demonstrou ser mais eficiente para a preparação de 15 em escalas decimolares (~ 30-40g) do que aquela desenvolvida pela bromação direta do safrol com N-bromosuccinimida (NBS), embora esta forneça exclusivamente a bromidrina intermediária 13a. Este fato pode ser racionalizado como devendo-se a um ataque inicial do bromo sobre a posição 5 do núcleo aromático seguindo-se de uma abertura nucleofílica regioseletiva do anel oxirânico pela ação do ácido bromídrico formado *in situ*, no meio reacional. A síntese de 6 foi completada pela hidrólise alcalina de 15 o que forneceu o β -hidroxiácido 16 que sofreu simultaneamente hidrogenólise da ligação C-Br e esterificação, quando uma solução metanólica de 16 é tratada com hidrogênio em presença de Pd como catalisador, para fornecer o éster 17 em 75% de rendimento. Finalmente 6 foi obtido quando 17 foi nitrado dando 18 que oxidado produziu o nitro- β -cetoéster desejado.

A última etapa do processo sintético desenvolvido consistiu na reação de ciclização-redutiva de 5 e 6, o que exigiu cuidadoso controle das condições experimentais empregadas nesta reação para obter-se os derivados indólicos 2 e 3 em ótimos rendimentos (80 e 85% respectivamente).¹⁶

A metodologia sintética empregada, além de permitir a síntese dos compostos 2 e 3, em elevados rendimentos globais, é também um método adequado para a síntese de diversos ésteres derivados de ácidos 3-indolilalquil carboxílicos, variando-se o halo-éster utilizado na etapa de C-alkilação regioseletiva de 12. Ainda, a possibilidade de N-actilação destes derivados conduz as substâncias relacionadas com a

indometacina 1, um agente anti-inflamatório largamente empregado em terapêutica. A N-p-clorobenzoilação de 2 forneceu a amida correspondente que é um composto anti-inflamatório descrito em uma patente da firma japonesa Sumitomo, o que demonstra a viabilidade da utilização de produtos naturais abundantes no Brasil na síntese de substâncias biologicamente ativas de maior interesse. Concluindo podemos afirmar que a síntese de 2 e 3 é, ao nosso conhecimento, o primeiro exemplo do emprego da reação de ciclização-redutiva de nitro-cetonas funcionalizadas na cadeia alquílica.¹⁷

BIBLIOGRAFIA E NOTAS

- E. J. Barreiro, P. R. R. Costa, P. R. V. R. Barros e W. M. Queiroz, *J. Chem. Res. (S)* 102-3 (1982); *J. Chem. Res. (M)* 1142-1165 (1982); b) E. J. Barreiro, P. R. R. Costa, P. R. V. R. Barros, R. T. de Mello, *An. Acad. brasil. Ciênc.* 53, 65 (1981).
- J. K. Sudger, T. O. Yoloye, *Pharm. Acta Helv.* 53, 65 (1978).
- T. Y. Shen, U. S. Patent, 3.242.185 *Chem. Abstr.* 64, 17555 (1966).
- E. Arrigoni-Marteli, "Inflammation and anti-inflammatory Agents", Halsted Press, New York, 1977.
- W. Baumann, S. Gordon, B. S. Pease, *Biochem. Pharmacol.* 18, 1241 (1969).
- Para outro trabalho utilizando como matéria-prima produto natural abundante, veja: E. J. Barreiro, P. R. R. Costa, L. N. L. F. Gomes e A. L. Pereira, *An Acad. brasil. Ciênc.* 53, 61 (1981).
- W. B. Mors e C. T. Rizzini "Botânica Econômica", Epu, São Paulo, S. P., 1976, p. 149.
- H. C. Brown, P. G. Georghagan, Jr., *J. Org. Chem.* 35, 1844 (1970).
- Cf. D. R. Buckle, D. J. Outred, J. W. Ross, H. Smith, R. J. Smith, B. A. Spicer, B. C. Casson, *J. Med. Chem.* 22, 158 (1979).
- E. J. Corey e W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 2647 (1975).
- O reagente de Jones foi preparado de acordo com, L. F. Fieser e M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley, Inc., New York, vol. 1, p. 142.
- I. K. Stamos, *Synthesis*, 664 (1980).
- J. P. Albarella, *J. Org. Chem.* 42, 2009 (1977).
- Para uma explicação mecanística da formação de 13c veja: P. R. R. Costa e S. A. Rabi, *Tetrahedron Lett.* 4535 (1975).
- C. R. Noller, *Organic Synthesis Coll II*, John Wiley, Inc., New York, p. 586.
- Em trabalhos anteriores ^{1b} descrevemos a ciclização - redutiva de 12 para fornecer o derivado 5,6-metilenodioxi-2-metilindol em apenas 60% de rendimento. A utilização das condições descritas neste trabalho para efetuar a mesma ciclização de 12 forneceu o mesmo composto em 90% de rendimento.
- Este trabalho contou com o apoio financeiro do CNPq, CEPG-UFRJ, FINEP.