

## Bibliografia

- <sup>1</sup> K. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Ann* 551: 80, 1942.
- <sup>2</sup> B. Witkop, *Advan. Protein Chem.* 16: 221, 1961.
- <sup>3</sup> R. Filler, *Chem. Rev.* 63: 21, 1963.
- <sup>4</sup> M.F. Hebbelynck, *Ind. Chim. Belge*, 16: 483, 1951.
- <sup>5</sup> P.F. Kruse, K.L. Geurkin, *Anal. Chem.* 26: 1319, 1954
- <sup>6</sup> J. Lecomte, H. Gault, 238: 2538, 1954. C.R.H. Acad. Sci.
- <sup>7</sup> G. Langbein, B. Sternert, *Chem. Ber.* 95: 1873, 1962.
- <sup>8</sup> N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Can. J. Chem.* 47(4): 694, 1969.
- <sup>9</sup> N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Indian J. Chem.* 8: 909, 1970.
- <sup>10</sup> N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Tetrahedron Lett.* (35): 3349, 1967.
- <sup>11</sup> N. Venkatasubramanian, N.S. Srinivasan, *Indian J. Chem.* 10: 1014, 1972.
- <sup>12</sup> N. Venkatasubramanian, V. Thiagarajan, *Indian J. Chem.* 7: 830, 1969.
- <sup>13</sup> S. Rajagopalan, L.F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* 71: 3935, 1949.
- <sup>14</sup> S. Rajagopalan, L.F. Fieser, *J. Amer. Chem. Soc.* 71: 3939, 1949.
- <sup>15</sup> N. Venkatasubramanian, N.S. Scrinicasan, *Indian J. Chem.* 9: 726, 1971.
- <sup>16</sup> M.A. Romero, *J. Org. Chem.* 22: 1267, 1967.
- <sup>17</sup> C.D. Guss, R. Rosenthal, *J. Amer. Chem. Soc.* 77: 2549, 1955.
- <sup>18</sup> M.G. Marathe, B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.* 3: 420, 1965.
- <sup>19</sup> A.K. Macbeth, B. Milligan, J.S. Shannon, *J. Chem. Soc.* 2574, 1953.
- <sup>20</sup> J.B. Thomson, B.W. Finucane, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 1856, 1972.
- <sup>21</sup> S. Wolfe, W.R. Pilgrim, T.F. Garrard, P. Chamberlain, *Can. J. Chem.* 49: 1099, 1971.
- <sup>22</sup> J.D. Prugh, W.C. McCarthy, *Tetrahedron Lett.* (13): 1351, 1966.
- <sup>23</sup> Newman, *J. Org. Chem.* 43(9): 371, 1978.
- <sup>24</sup> M.Z. Barakat, M.F. Abdel-Wahab, M.M. El-Sadr, *Anal. Chem.* 27: 536, 1955.
- <sup>25</sup> M.Z. Barakat, M.F. Abdel-Wahab, *J. Amer. Chem. Soc.* 75: 5731, 1953.
- <sup>26</sup> S. Dunstan, H.B. Herbest, *J. Chem. Soc.* 4905, 1957.
- <sup>27</sup> L. Horner, E.H. Winkelman, *Angew. Chem.* 71: 349, 1959.
- <sup>28</sup> M. Okawara, H. Sato, E. Imoto, *J. Chem. Soc. Japan Ind. Chem. Sect.* 60: 1146, 1957.
- <sup>29</sup> J.M. Luck, N. Konigsberg, G. Stevenson, *J. Biol. Chem.* 236(5): 1341, 1960.
- <sup>30</sup> L. Birkhofer, R. Brune, *Chem. Ber.* 90: 2536, 1957.
- <sup>31</sup> B. Witkop, N.M. Green, M. Funatsu, *J. Amer. Chem. Soc.* 86: 1846, 1964.
- <sup>32</sup> N. Izumiya, J.E. Francis, A.V. Robertson, B. Witkop, *J. Amer. Chem. Soc.* 84: 1702, 1962.
- <sup>33</sup> G.L. Schmir, L.A. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.* 83: 723, 1961.
- <sup>34</sup> B. Witkop, A. Patchornik, W.B. Lawson, *J. Amer. Chem. Soc.* 82: 5923, 1960.
- <sup>35</sup> G. Wilson, L.A. Cohen, *J. Amer. Chem. Soc.* 85: 560, 1963.
- <sup>36</sup> G.T. Newbold, J. Blair, W.R. Logan, *J. Chem. Soc.* 2443, 1956.
- <sup>37</sup> M.Z. Barakat, M.F. Abdel-Wahab, *Monatsh. Chem.* 88: 692, 1957.
- <sup>38</sup> Djerassi, C., *Chem. Rev.* 43: 271, 1948.

## REVISÃO

### SÍNTESE DE ALCALÓIDES DA QUINA

Octavio Augusto Ceva Antunes

Instituto de Química  
URFJ, CT Bl. A - Ilha do Fundão-RJ 21910

Recebido em 12/12/83  
Nº 56/83

#### 1. RESUMO E OBJETIVO

No século XVII, uma planta que era usada pelos índios, no Peru, contra a malária e era por eles chamada Quina, foi levada para a Espanha e utilizada, segundo o mito, no tratamento da condessa de Cinchon, que daquele mal padecia. Após a cura, a droga difundiu-se pela Europa e foi chamada *Cinchona* por Lineu, quando na descrição da primeira espécie.

A planta foi estudada e após o isolamento dos alcalóides, partiu-se para a determinação estrutural.

Décadas depois, devido à contribuição de dezenas de pesquisadores, as estruturas foram, então, propostas e posteriormente confirmadas com a síntese da diidroquinina realizada por Rabe e a da quinina, por Woodward e Doering.

Recentemente, diversos pesquisadores têm utilizado outros métodos e desenvolvido novas técnicas para a síntese destes alcalóides.

Tentaremos abordar, na presente revisão, um breve histórico do isolamento e elucidação de estruturas dos alcalóides da Quina e, outrossim, descrever os métodos usados para a síntese de quinina, quinidina, cinchonidina e cinchonina.

## 2. HISTÓRICO

As quinas vêm sendo usadas contra a malária desde o séc. XVII, na Europa, e, anteriormente, por tribos indígenas do Peru. A fabricação maciça de derivados sintéticos não conseguiu substituir, totalmente, o emprego dos alcalóides naturais na terapêutica<sup>1,6,41,77</sup>.

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, e as espécies mais conhecidas são *P. vivax*, *P. falciparum* e *P. malariae*. Os mosquitos do gênero *Anopheles* são os agentes transmissores, e o ciclo evolutivo da doença é bastante conhecido<sup>1,6,41</sup>.

A droga obtida da planta era utilizada, no Peru, pelos índios, que a chamavam "Quina", quando, no século XVII, foi levada para a Espanha e utilizada no tratamento da condessa de Cinchon<sup>77</sup>, que se encontrava sofrendo de malária. Após a cura, a droga foi difundida pela Europa, recebendo, a planta, o nome de *Cinchona*, quando, botanicamente, Lineu descreveu a primeira espécie — *Cinchona officinalis*<sup>1,6</sup>. Lorenzo Velazquez<sup>41</sup>, baseado em estudos históricos, relata que tudo isto não passa de um mito, abordando de outro modo a história.

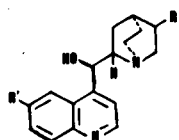
Numerosas espécies de *Cinchona* foram posteriormente relatadas<sup>6</sup>, como, por exemplo, a *C. ledgeriana*, a *C. calisaya* Wedd, a *C. micrantha* Rz et Pav, e a *C. succinirubra*. Alcalóides encontrados em *Cinchona* foram também obtidos em algumas espécies do gênero *Remijia*<sup>6,17,77,83</sup>.

A determinação dos alcalóides totais e as reações específicas dos alcalóides fazem parte de amplo estudo farmacológico, sendo amplamente revisados por Costa<sup>6</sup>.

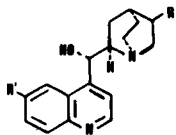
## 3. ISOLAMENTO E ELUCIDAÇÃO DE ESTRUTURA

A quinina e a cinchonina foram isoladas por Pelletier e

ESQUEMA I



R - CH=CH <sub>2</sub>	R' - OMe	1- Quinina
R - CH=CH <sub>2</sub>	R' - H	3- Cinchonidina
R - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R' - OMe	5- Diidroquinina
R - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R' - H	7- Diidrocinchonidina



R - CH=CH <sub>2</sub>	R' - OMe	2- Quinidina
R - CH=CH <sub>2</sub>	R' - H	4- Cinchonina
R - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R' - OMe	6- Diidroquinidina
R - CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	R' - H	8- Diidrocinchonina

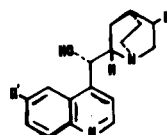
Caventou<sup>49</sup>, e a quinidina e a cinchonidina por van Hejnigen<sup>17</sup> e por Winckler<sup>83</sup>.

As fórmulas empíricas para a quinina e para a cinchonina foram descritas por Strecker<sup>72</sup> e por Skraup<sup>62</sup>, respectivamente.

Após diversos estudos, que levaram algumas décadas, e devido à contribuição de diversos pesquisadores<sup>3-5,19-24,27,50,52,55,56,58-71</sup>, as estruturas da quinina, quinidina, cinchonina e cinchonidina, e de seus diidroderivados, foram propostas (Esquema I).

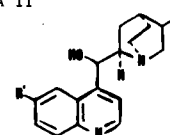
Alguns outros alcalóides são também obtidos da planta<sup>6,77</sup>, como, por exemplo, os isômeros epi da quinina, quinidina, cinchonidina e cinchonina (Esquema II) e os alcalóides indólicos cinchonamina e diidrocinchonamina<sup>2,8,10,18,28,77,84</sup> (Esquema III).

ESQUEMA II



R - CH=CH<sub>2</sub> R' - OMe  
9- Epiquinina

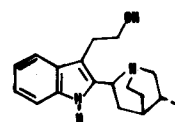
R - CH=CH<sub>2</sub> R' - H  
11- Epicinchonidina



R - CH=CH<sub>2</sub> R' - OMe  
10- Epiquinidina

R - CH=CH<sub>2</sub> R' - H  
12- Epicinchonina

ESQUEMA III

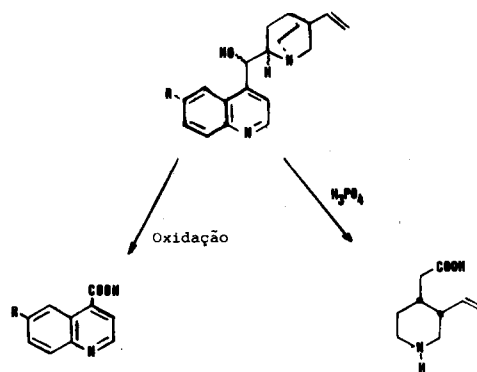


R - CH=CH<sub>2</sub> 13- Cinchonamina  
R - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 14- Diidrocinchonamina

## 4. REAÇÕES

Foi demonstrado, durante os trabalhos de elucidação estrutural, que a oxidação da quinina (1) e quinidina (2)

ESQUEMA IV



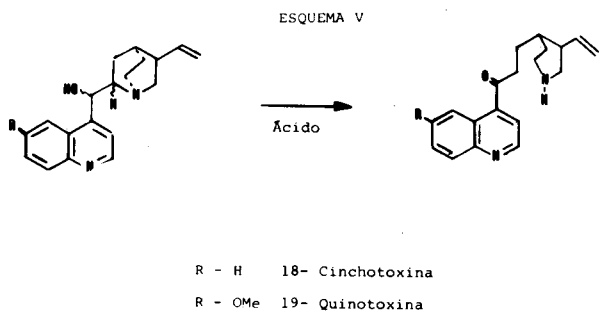
R - OMe 15- Ácido quinínico  
R - H 16- Ácido cinchonínico

17- Meroquineno

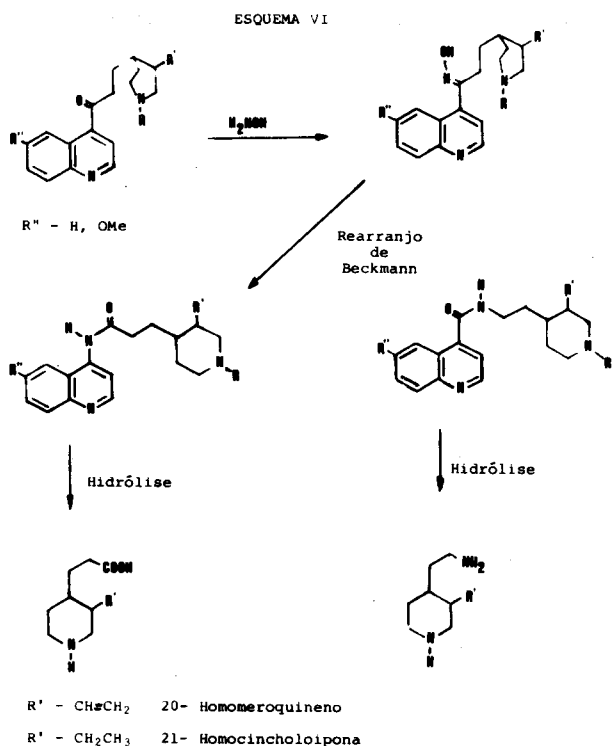
levava a um mesmo ácido, o ácido quinínico (15); a oxidação da cinchonidina (3) e da cinchonina (4) produzia, também, um mesmo ácido, o ácido cinchonínico (16)<sup>59,60,64,65,82</sup>. (Esquema IV).

O tratamento da quinina (1), quinidina (2), cinchonidina (3) ou cinchonina (4) com ácido fosfórico fornece o meroquineno (17)<sup>32</sup>, como mostrado no Esquema IV.

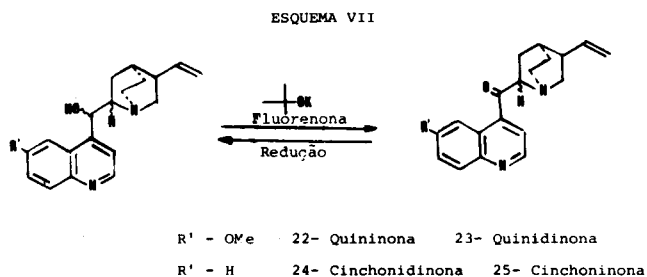
Pasteur observou que a cinchonina e a quinina eram convertidas, em meio ácido, a cetonas (Esquema V), chamadas cinchotoxina (18) e quinotoxina (19)<sup>29-40,42-48,55,56</sup>.



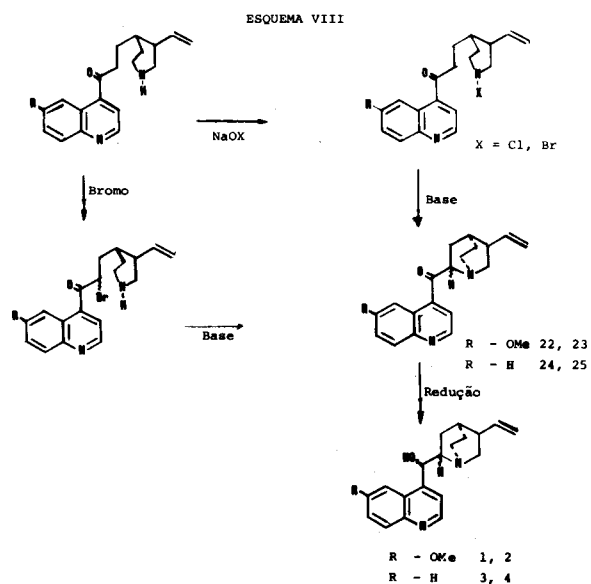
As toxinas, oriundas dos alcalóides da cinchona, podem ser convertidas, pelo tratamento com hidroxilamina, seguido por rearranjo Beckman e hidrólise subsequente, no homomeroquineno (20), no caso dos alcalóides contendo grupos vinil<sup>36,51</sup>, ou na homocincholoipona<sup>77</sup> (21), no caso dos diidroderivados, como assinalado no Esquema VI.



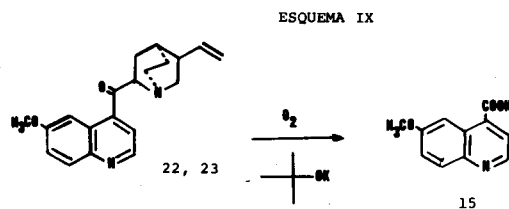
As cetonas derivadas da quinina, quinidina, cinchonidina ou cinchonina, podem ser obtidas por oxidação suave destes alcalóides<sup>88</sup>, que, por redução estereoespecífica, os regeneram<sup>56</sup> (Esquema VII).



Foi demonstrado que era possível obter-se cinchonidina, cinchonina, quinidina e quinina a partir de suas toxinas. Assim, o tratamento de derivados N ou C halogenados (oriundos das toxinas) com base fornece as cetonas derivadas dos alcalóides<sup>25,26,53</sup>, que podem ser neles transformadas<sup>56</sup> (Esquema VIII).



Doening e Chanley<sup>7</sup> demonstraram que a quinonona sofre autooxidação, levando a ácido quinínico. Estes pesquisadores foram capazes de demonstrar que as quinononas podem ser oxidadas pelo oxigênio do ar, em presença de base (Esquema IX).

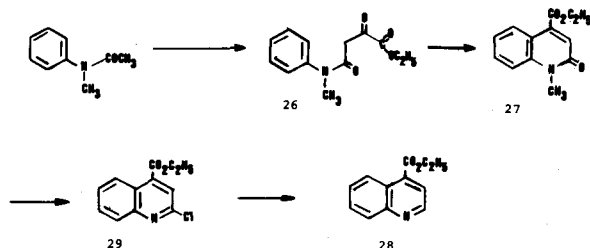


## 5. SÍNTESE

Trataremos apenas da síntese dos alcalóides obtidos a partir da planta, em maior proporção, quinina, quinidina, cinchonidina e cinchonina; os diidroderivados e os isômeros epi serão considerados apenas quando houver algum interesse maior.

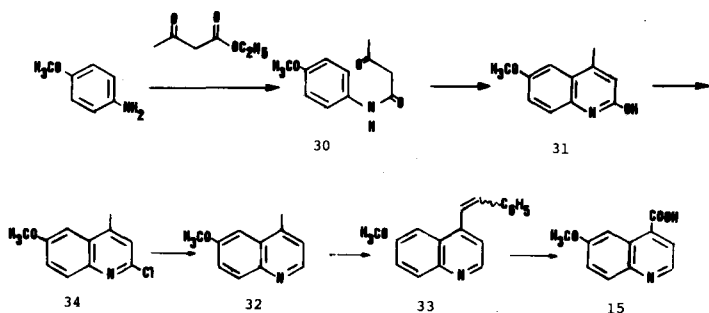
A parte quinolímina da cinchonina e cinchonidina pode ser obtida, por exemplo, de acordo com o método de Thielepape<sup>75, 76</sup>, no qual N-metilacetanilida é condensada com o oxalato de etila, produzindo o ceto éster (26), que é, então, ciclizado para produzir a 1-metil-4-carboetoxiquinol-2-ona (27), a qual, por tratamento com pentacloreto de fósforo, seguido de redução com cloreto estânico, leva à formação do éster etílico do ácido cinchonínico (28), como descrito no Esquema X.

ESQUEMA X



O derivado 6-metóxi do ácido cinchonínico, o ácido quinínico, é convenientemente<sup>77</sup> obtido pelo método de Rabe<sup>57</sup>, no qual *p*-anisidina é condensada com acetoacetato de etila, produzindo a cetoamida (30), a qual é ciclizada para fornecer a 2-hidroxi-6-metoxiepidina (31), que por cloração e subsequente redução, produz a 6-metoxiepidina (32), a qual, depois de convertida no derivado 4-estiril (33), é oxidada para fornecer o ácido quinínico (Esquema XI).

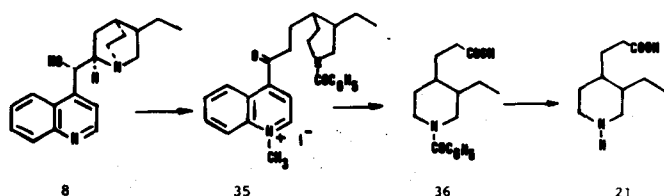
ESQUEMA XI



### 5.1 Síntese da Diidroquinina, segundo Rabe<sup>52-57</sup>

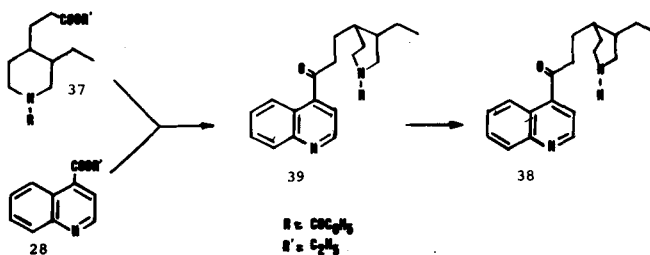
A dl-homocincholoipona (21) pode ser isolada, opticamente pura, mediante oxidação do iodidrato de N-1'-metil-N-1-benzoildiidrocinchotoxina (35)<sup>27</sup>, obtida a partir da diidrocinchonina (8), como demonstrado no Esquema XII.

ESQUEMA XII



Rabe e colaboradores<sup>57</sup> demonstraram que o éster etílico da N-benzoilomocincholoipona (37), pode ser condensado com o éster etílico do ácido cinchonínico (28), fornecendo, após hidrólise e descarboxilação, a diidrocinchotoxina (38), como assinalação no Esquema XIII.

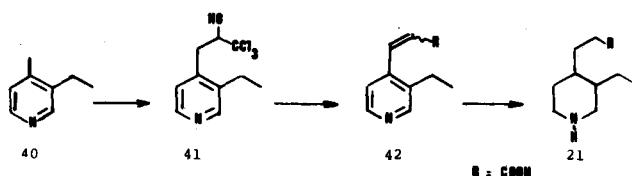
ESQUEMA XIII



Desta forma, a dl-homocincholoipona é uma substância chave para a síntese de diidroquinina, já que, como vimos anteriormente (Esquema VIII), os alcalóides da *Cinchona* podem ser obtidos a partir de suas respectivas toxinas.

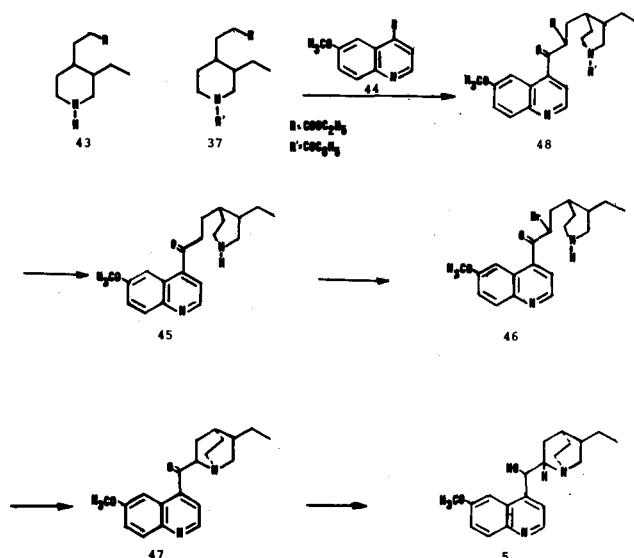
De acordo com o procedimento de Koenigs e Ottmann<sup>40</sup>, a dl-homocincholoipona pode ser obtida pela condensação do cloral com  $\beta$ -colidina (40), seguida por hidrólise alcalina e redução com sódio em álcool amílico (Esquema XIV).

ESQUEMA XIV



O único problema, para a síntese da diidroquinina, era obter uma quantidade de dl-homocincholoipona que permitisse resolução óptica. Rabe e colaboradores<sup>57</sup> conseguiram uma boa quantidade de dl-homocincholoipona (21) e, após resolução óptica, utilizando os d-tartaratos, obtiveram o éster etílico da homocincholoipona (43), que foi, então,

ESQUEMA XV

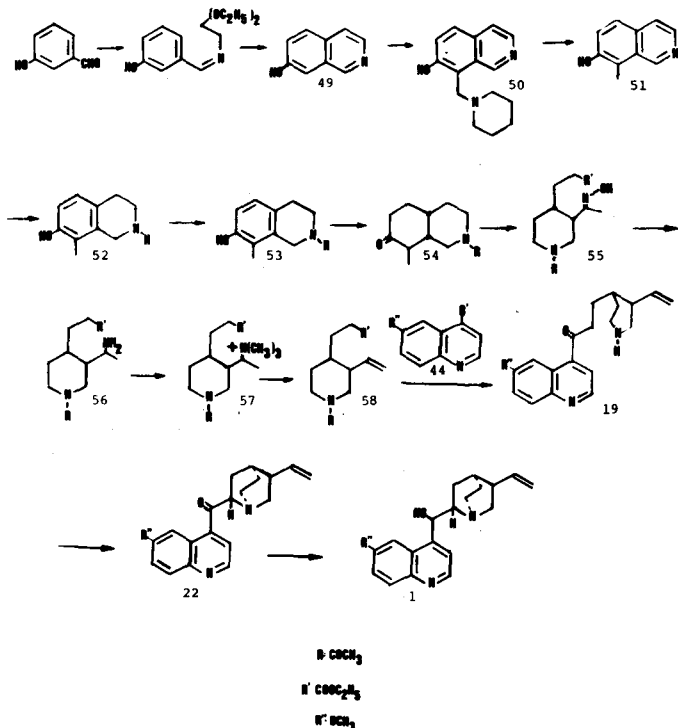


convertido em seu derivado N-benzoil (37) e, então, condensado com o éster etílico do ácido quinínico (44), o que forneceu, após hidrólise e descarboxilação, a diidroquinotoxina (45); esta foi, então, convertida no derivado C-bromo, para, a seguir, produzir diidroquinona (47), a qual, por redução catalítica, forneceu, como produto principal, a diidroquinina (5), como descrito no Esquema XV.

#### 4.2 Síntese Total da Quinina, segundo Woodward e Doering<sup>77,86,87</sup>

A primeira síntese total da quinina foi efetuada por Woodward e Doering<sup>86,87</sup>, utilizando m-hidroxibenzaldeído como substrato. Este aldeído foi condensado com o acetal etílico do aldeído aminoacético e, a seguir, ciclizado para fornecer a 7-hidroxiisoquinolina (49); esta, por condensação com formaldeído e piperidina, seguida por remoção do grupo piperidina, redução do anel heterocíclico e acetilação do nitrogênio, produziu a N-acetil-1,2,3,4-tetraidro-7-hidroxi-8-metilisoquinolina (53), que, por redução catalítica e oxidação subsequente, levou à formação de cis-N-acetil-7-ceto-8-metilperidroisoquinolina (54). Esta última, por tratamento com nitrito de etila e etóxido de sódio em etanol, produziu o oxiimino derivado (55), que, por redução catalítica, forneceu o aminoéster (56), o qual, por metilação seguida de eliminação tipo Hoffmann, levou ao éster etílico do N-acetilomeroquineno (58), que foi então condensado com o éster etílico do ácido quinínico (44), seguido por hidrólise e descarboxilação, para produzir quinotoxina, que pode ser convertida em quinina (22) e esta, então, em quinina (1), como demonstrado no Esquema XVI.

ESQUEMA XVI



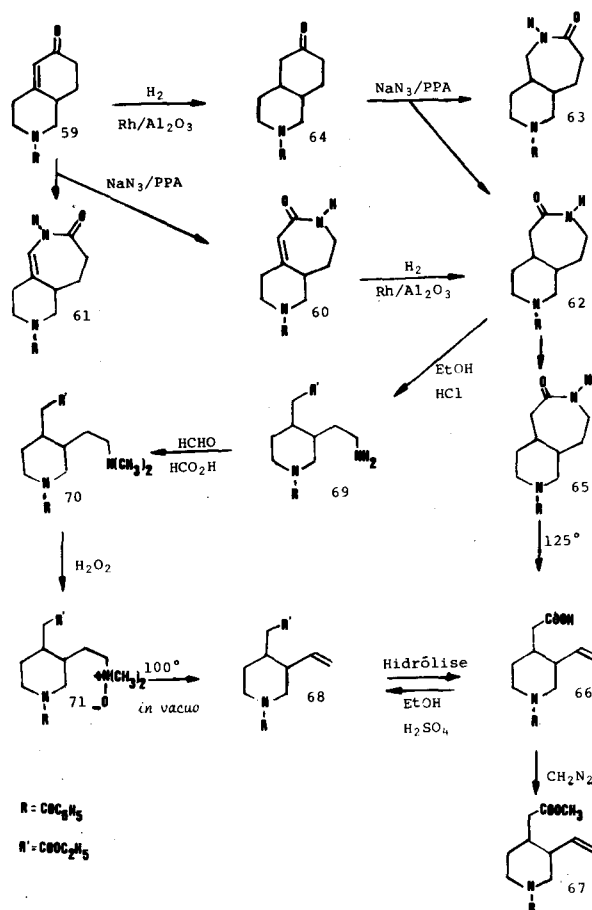
#### 4.3 Novos Métodos de Síntese de Alcalóides da *Cinchona*

Para a síntese de meroquineno (17), uma das substâncias

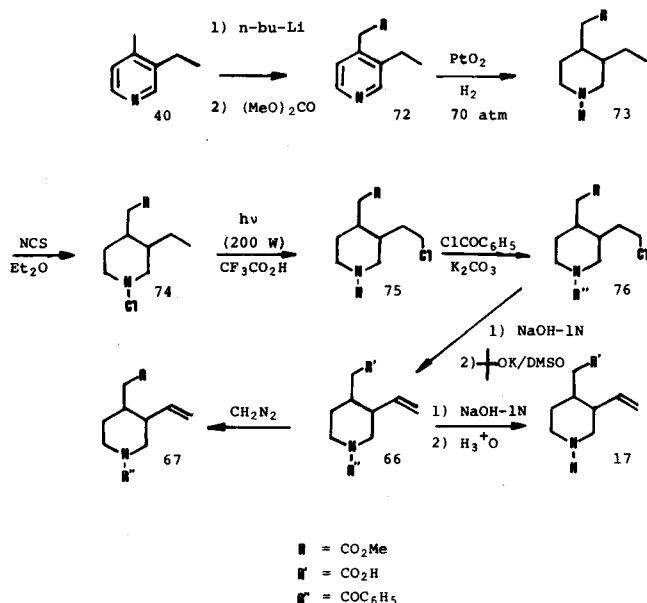
chaves para a síntese dos alcalóides da *Cinchona*, métodos elegantes desenvolvidos por Uskokovic, Grethe, Gutzwiller, Henderson e colaboradores, foram recentemente reportados<sup>11-16, 78-81</sup>.

Em um desses métodos a isoquinolona (59) é submetida ao rearranjo de Schmidt, fornecendo as lactamas insaturadas (60) e (61), que são reduzidas às lactamas (62) e (63); estas duas também podem ser obtidas pela redução da isoquinolona (59), seguida por rearranjo de Schmidt. A lactama (62), pelo tratamento com tetróxido de nitrogênio, seguida por termólise, leva ao N-benzoilmeroquineno (66), o qual pode ser convertido tanto no éster metílico (67), quanto no éster etílico (68). Alternativamente, a lactama (62) pode ser hidrolisada ao aminoéster (69), que, por metilação, seguida por N-oxidação e termólise *in vacuo*, fornece a substância (68), como demonstrado no Esquema XVII.

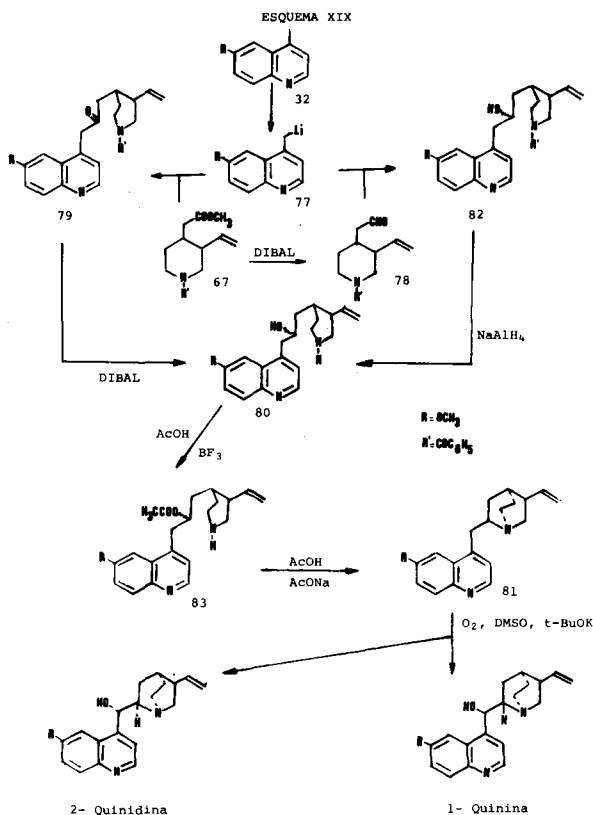
ESQUEMA XVII



Em outro método, partindo de  $\beta$ -colidina (40), por tratamento com n-butil-lítio, seguida de carboximetilação, o piridino-éster (72) é obtido; este, então, é reduzido e o piperidino-éster (73) resultante é, então, N-clorado e submetido às condições de rearranjo de Löffler-Freytag<sup>85</sup>, para produzir o cloroetil derivado (75), que, após N-benzoilação e  $\beta$ -eliminação, produz N-benzoilmeroquineno (66), que pode, então, fornecer meroquineno (17) ou ser metilado para produzir o éster metílico do N-benzoilmeroquineno (67), como descrito no Esquema XVIII.



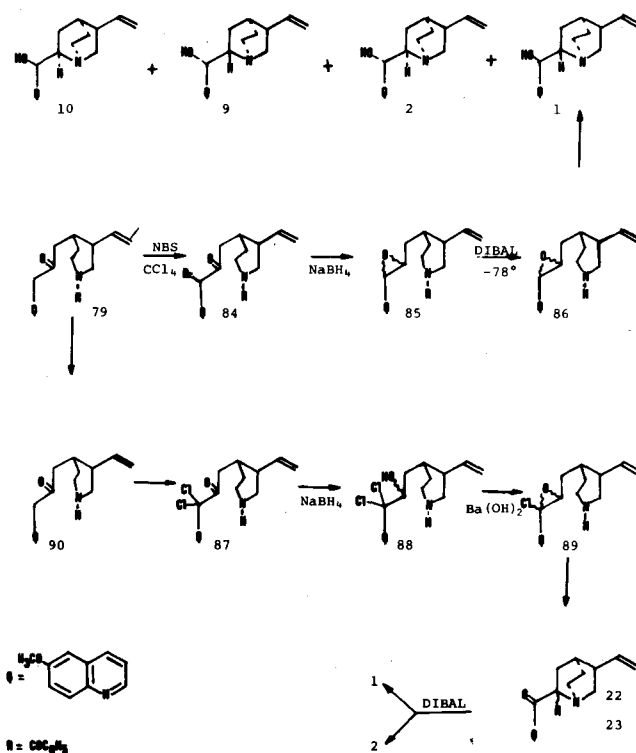
Para a síntese de quinina e quinidina, Gutzwiller e Uskokovic<sup>15,16</sup> utilizaram a condensação do derivado organometálico (77) com o éster metílico do N-benzoilmeroquinono (67), produzindo o N-benzoil derivado (79), que, por redução, fornece o aminoálcool (80); este também pode ser obtido pela condensação do aldeído (78) com o organometálico (77), seguida por redução. O aminoálcool (80), por



O-acetilação, seguida de tratamento com acetato de sódio em meio acético, fornece a substância (81), esqueleto básico da quinina e quinidina. Esta última, por oxidação com oxigênio e *t*-butóxido de potássio em sulfóxido de dimetila, fornece uma mistura de quinina (1) e quinidina (2), como demonstrado no Esquema XIX.

A partir da substância (79), estes pesquisadores<sup>15,16</sup> conseguiram, por C-bromação, redução da carbonila e ciclização, obter uma mistura de quinina (1), quinidina (2), epiquinina (9) e epiquinidina (10), como assinalado no Esquema XX. Alternativamente, a substância (79), por des-N-benzoilação, seguida por C-cloração, redução e ciclização fornece quinina (1) e quinidina (2), como pode ser visto no Esquema XX.

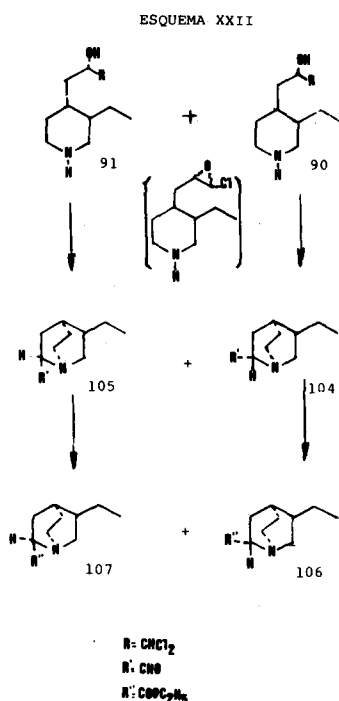
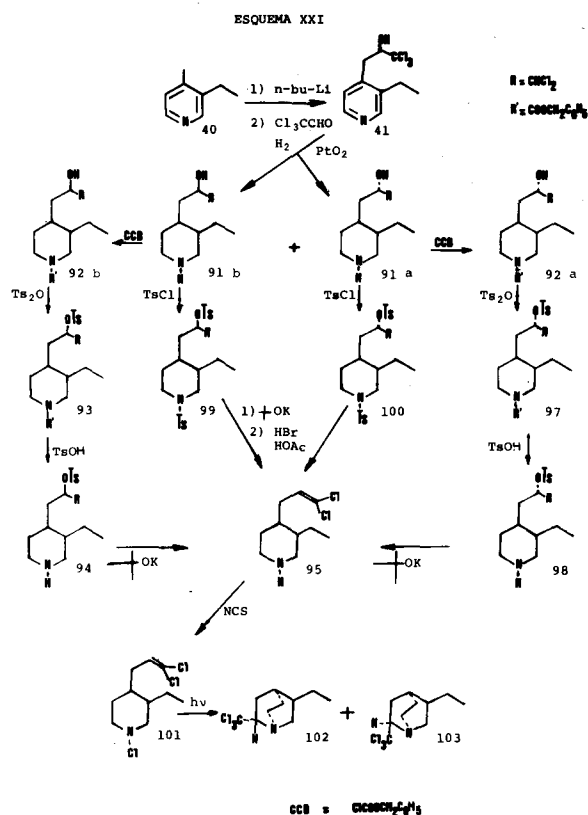
ESQUEMA XX



Grethe e colaboradores<sup>12,13</sup> obtiveram bons resultados na síntese de derivados quinuclidínicos, utilizando  $\beta$ -coldina (40) como substrato. Estes pesquisadores, pelo tratamento de  $\beta$ -coldina (40) com  $\eta$ -butil-lítio, seguido por adição de cloral, produziram o álcool (41); este, por redução, leva aos álcoois (91) a e b. A reação dos álcoois (91) a e b com cloreto de carboxibenzila, seguida por tratamento com anidrido tósico, remoção do grupo protetor e  $\beta$ -eliminação, leva ao intermediário (95). Este intermediário pode também ser obtido pelo tratamento dos álcoois (91) a e b com cloreto de toсила, seguido por  $\beta$ -eliminação e hidrólise.

O intermediário (95), por N-cloração e irradiação no UV, fornece os intermediários quinuclidínicos (102) e (103).

Os álcoois 91b e 91a, pelo tratamento com hidróxido de potássio aquoso, levam à formação das quinuclidinas (104)



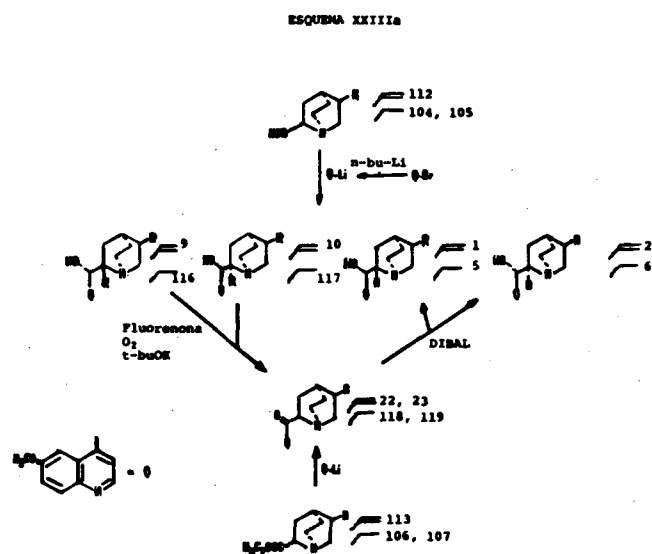
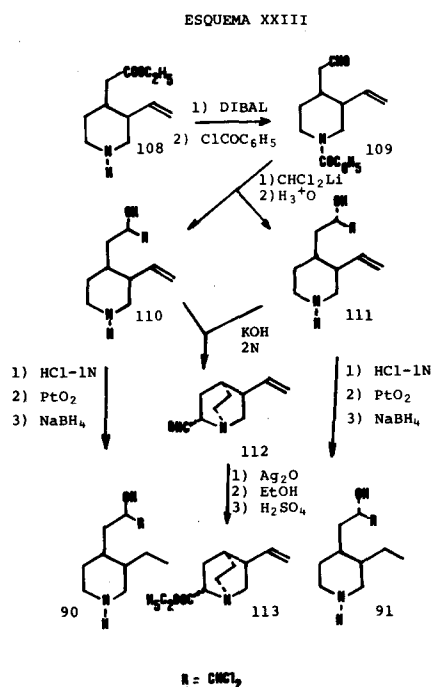
e (105), que, por oxidação e esterificação, levam aos ésteres (106) e (107) (Esquema XXII).

Grethe e colaboradores<sup>12, 13</sup>, utilizando o éster etílico do meroquineno (108), por redução, N-benzoilação e reação com diclorometil-lítio, chegaram aos álcoois (110) e (111). Estes, pelo tratamento com hidróxido de potássio aquoso,

forneem os aldeídos (112), que, por oxidação e esterificação, formam os ésteres (113).

O álcool (110) pode ser transformado no álcool saturado (91b), e o seu epímero, álcool (91a), pode ser obtido do álcool (111), também por redução (Esquemas XXIII e XXIIIa).

Grethe e colaboradores<sup>14</sup>, a partir da 4-bromo-6-metoxiquinolina, por transmetalção, seguida pelo tratamento com os aldeídos (104) e (105), ou com os aldeídos (112), levaram à formação de quinina (10), ou à formação dos derivados diidro (5, 6, 116, e 117), respectivamente; já o tratamento do lítio derivado (115) com os ésteres (106) e (107), ou com os ésteres (113), seguido por redução com DIBAL, leva à formação de diidroquinina (5) e diidroquinidina (6) ou à formação de quinina (1) e quinidina (2). A oxidação dos derivados epi (9 e 10) ou dos epidiidro (116 e 117) leva respectivamente às cetonas (22 e 23) ou a seus diidro derivados (118 e 119); estas cetonas podem ser

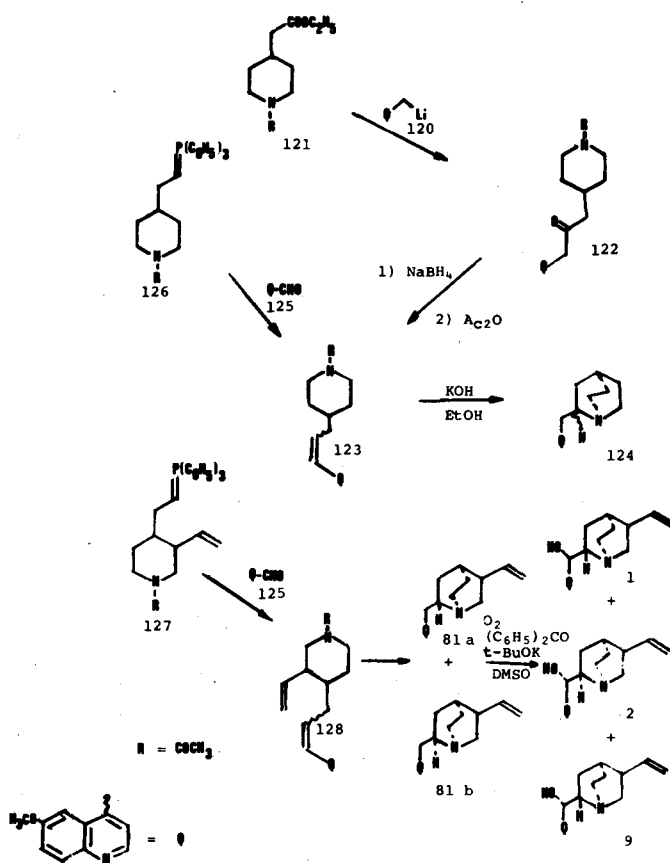


reduzidas a quinina (1), quinidina (2), diidroquinina (5) e diidroquinidina (6), como mostrado nos Esquemas XXIII e XXIIIa.

Gates, Sugavanan e Schruber<sup>9</sup> prepararam quinina (1), quinidina (2) e epiquinina (9), por tratamento com diisopropilamido de lítio (LDA) e condensação com o éster (121), leva à formação do derivado (122), que por redução, seguida de desidratação e ciclização, leva ao derivado quinínico (124), o qual pode também ser obtido mediante a reação de Wittig entre o aldeído (125) e o fosfoderivado (126), e subsequente ciclização.

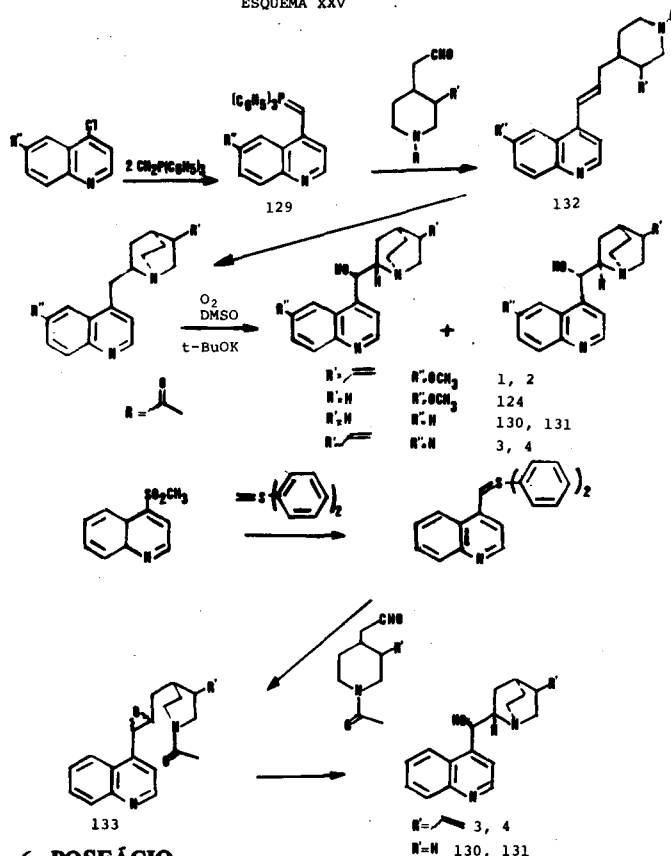
A reação entre o aldeído (125) e o reagente de Wittig (127) leva à substância (128), a qual, por hidrólise e ciclização, fornece a mistura de epímeros (81a e b), que, por oxidação, fornecem quinina (1), quinidina (2) e epiquinina (9), como pode ser visto no Esquema XXIV.

ESQUEMA XXIV



Um elegante método de síntese para estes alcalóides, envolvendo íldios de enxofre ou fósforo, foi desenvolvido por Taylor e Martin<sup>73, 74</sup>. O método consiste na transferência do íldio de uma substância a outra contendo halogênio (no caso do íldio de fósforo) ou SO<sub>2</sub>Me (no caso do íldio de enxofre). Assim, o íldio de fósforo formado (129) reage com o aldeído, fornecendo o derivado (132), que, pelos métodos já mostrados anteriormente, leva aos alcalóides da quina. Já o íldio de enxofre, pelo tratamento com o aldeído, leva ao epóxido (133), que, após ciclização, leva, também, aos alcalóides da quina, como assinalado no Esquema XXV.

ESQUEMA XXV



## 6. POSFÁCIO

Pode ser visto que a utilização da planta, o isolamento dos alcalóides, a elucidação de suas estruturas e os diferentes métodos e técnicas desenvolvidas para a síntese destas substâncias fazem parte da história da química.

O trabalho pioneiro de Pasteur, a síntese da diidroquinina, realizada por Rabe, e da quinina, por Woodward e Doering, e as recentes técnicas desenvolvidas por Uskokovic, Grethe, Gutzwieller e Hendersen, mostraram o desenvolvimento da química nos últimos 150 anos.

## Referências

- 1 C.A. Alvarado, *Malária*. In: R. Veronesi, "Doenças infecciosas e parasitárias". 5ª ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1972.
- 2 C. Ch'An-Pai, R.P. Evstigneeva, N.A. Preobrazhenskii, *Dokl. Akad. Nauk. SSR*, 123, 707, (1958).
- 3 W.J. Comstock & W. Koenigs, *Chem. Ber.*, 13, 285, (1880).
- 4 Idem, *Chem. Ber.*, 19, 2853, (1886).
- 5 Idem, *Chem. Ber.*, 20, 2510, (1887).
- 6 A.F. Costa, *Farmacognosia*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1967.
- 7 E. Doering e J.D. Chanley, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 586, (1946).
- 8 R.P. Evstigneeva, C. Ch'An-Pai, N.A. Preobrazhenskii, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)*, 30, 495, (1960).
- 9 M. Gates, B. Sugavanan, W.L. Schruber, *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 205, (1970).



- <sup>10</sup> R. Goutarel, *et alii*. *Helv. Chim. Acta*, **33**, 150, (1950).
- <sup>11</sup> G. Grethe, *et alii*. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1485, (1973).
- <sup>12</sup> Idem, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5904, (1971).
- <sup>13</sup> Idem, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 581, (1978).
- <sup>14</sup> Idem, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 589, (1978).
- <sup>15</sup> J. Gutzwiller, e Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 205, (1970).
- <sup>16</sup> J. Gutzwiller e M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 576, (1978).
- <sup>17</sup> J. van. Hejningen, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **72**, 302, (1849).
- <sup>18</sup> T. A. Henry, K.S. Kirby, G. E. Shaw, *J. Chem. Soc.*, **524**, (1945).
- <sup>19</sup> O. Hesse, *Chem. Ber.*, **14**, 1892, (1881).
- <sup>20</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **166**, 276, (1873).
- <sup>21</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **174**, 340, (1874).
- <sup>22</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **178**, 245, (1875).
- <sup>23</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **205**, 314, (1880).
- <sup>24</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **243**, 148, (1888).
- <sup>25</sup> A. Kaufmann e P. Haensler, *Chem. Ber.*, **50**, 702, (1917).
- <sup>26</sup> A. Kaufmann e M. Huber, *Chem. Ber.*, **46**, 2913, (1913).
- <sup>27</sup> A. Kaufmann, E. Rothlin, P. Brunnschweiler, *Chem. Ber.*, **49**, 2302, (1916).
- <sup>28</sup> K.S. Kirby, *J. Chem. Soc.*, **734**, (1949).
- <sup>29</sup> W. Koenigs, *Chem. Ber.*, **12**, 453, (1879).
- <sup>30</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **14**, 1854, (1881).
- <sup>31</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **23**, 2669, (1890).
- <sup>32</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **27**, 900, 1501, (1894).
- <sup>33</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **28**, 1986, 3150, (1895).
- <sup>34</sup> W. Koenigs, *Chem. Ber.*, **30**, 1326, (1897).
- <sup>35</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **347**, 172, (1906).
- <sup>36</sup> W. Koenigs, K. Bernhart, J. Ibele, *Chem. Ber.*, **40**, 650, 2873, (1907).
- <sup>37</sup> W. Koenigs e J.W. Comstock, *Chem. Ber.*, **17**, 1986, (1884).
- <sup>38</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **18**, 1223, (1885).
- <sup>39</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **25**, 1539, (1892).
- <sup>40</sup> E. Koenigs e W. Ottmann, *Chem. Ber.*, **54**, 1343, (1921).
- <sup>41</sup> B. Lorenzo Velazquez *Terapeutica con sus fundamentos de farmacologia experimental*. 11. ed. Barcelona, Editorial Científico Médica, 1970. Vol. I.
- <sup>42</sup> W. von Miller e G. Rohde, *Chem. Ber.*, **27**, 1187, 1280, (1894).
- <sup>43</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **28**, 1056, (1895).
- <sup>44</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **33**, 3214, (1900).
- <sup>45</sup> L. Pasteur, *C.R. Trav. Lab. Carlsberg*, **35**, 181, (1852).
- <sup>46</sup> Idem, *C.R. Trav. Lab. Carlsberg*, **36**, 26, (1853).
- <sup>47</sup> Idem, *C.R. Trav. Lab. Carlsberg*, **37**, 110, (1853).
- <sup>48</sup> Idem, *C.R. Trav. Lab. Carlsberg*, **37**, 162, (1853).
- <sup>49</sup> A. Pelletier e E. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* [2] **15**, 291, 337, (1820).
- <sup>50</sup> V. Prelog e E. Zalan, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 535, 545, (1944).
- <sup>51</sup> M. Prostenik e V. Prelog, *Helv. Chim. Acta*, **26**, 1965, (1943).
- <sup>52</sup> P. Rabe, *Chem. Ber.*, **41**, 62, (1908).
- <sup>53</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **44**, 1911, (1911).
- <sup>54</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **55**, 522, (1922).
- <sup>55</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **350**, 180, (1906).
- <sup>56</sup> P. Rabe, E. Ackermann, W. Schneider, *Chem. Ber.*, **40**, 3655, (1907).
- <sup>57</sup> P. Rabe *et al.* *Chem. Ber.*, **64**, 2487, (1931).
- <sup>58</sup> H. Schniderschitsch, *Monatsh. Chem.*, **10**, 54, (1889).
- <sup>59</sup> *Zd. H. Skraup, Chem. Ber.*, **12**, 230, (1879).
- <sup>60</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **12**, 1104, (1879).
- <sup>61</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **28**, 12, (1895).
- <sup>62</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **197**, 155, (1879).
- <sup>63</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **199**, 348, (1879).
- <sup>64</sup> Idem, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **201**, 324, (1880).
- <sup>65</sup> Idem, *Monatsh. Chem.*, **2**, 587, (1881).
- <sup>66</sup> Idem, *Monatsh. Chem.*, **4**, 699, (1883).
- <sup>67</sup> Idem, *Monatsh. Chem.*, **6**, 762, (1885).
- <sup>68</sup> *Zd. H. Skraup, Monatsh. Chem.*, **9**, 783, (1888).
- <sup>69</sup> Idem, *Monatsh. Chem.*, **16**, 159, (1895).
- <sup>70</sup> *Zd. H. Skraup e F.K. von. Norwall, Chem. Ber.*, **26**, 1968, (1893).
- <sup>71</sup> Idem, *Monatsh. Chem.*, **15**, 37, (1894).
- <sup>72</sup> A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **91**, 155, (1854).
- <sup>73</sup> E.C. Taylor e S.F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6218, (1974).
- <sup>74</sup> Idem, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 8095, (1974).
- <sup>75</sup> E. Thielepape, *Chem. Ber.*, **55**, 127, (1922).
- <sup>76</sup> Idem, *Chem. Ber.*, **71**, 387, (1938).
- <sup>77</sup> R.B. Turner e R.B. Woodward, *The alkaloids*. 1. ed. New York, Academic Press, 1953.
- <sup>78</sup> M. Uskokovic e G. Grethe, *The alkaloids*. 1.ed. New York, Academic Press, 1973.
- <sup>79</sup> M. Uskokovic, J. Gutzwiller, T. Henderson, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 204, (1970).
- <sup>80</sup> M. Uskokovic, *et alii*. *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5902, (1971).
- <sup>81</sup> Idem, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 571, (1978).
- <sup>82</sup> H. Weidel, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **173**, 76, (1874).
- <sup>83</sup> F.L. Winckler, *Jahresber. Chem. Tech. Reichsanst.* **620**, (1847).
- <sup>84</sup> B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2311, (1950).
- <sup>85</sup> M.E. Wolff, *Chem. Rev.*, **63**, 55, (1963).
- <sup>86</sup> R.B. Woodward e W.E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 849, (1944).
- <sup>87</sup> Idem, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 860, (1945).
- <sup>88</sup> R.B. Woodward, N.L. Wendler, F.J. Brtschy, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1425, (1945).