

METODOLOGIAS DE SÍNTESE DE 2-ARILCICLOEXANONAS

Roberto P. Santos

Universidade Estácio de Sá, Rua do Bispo, 83, 20261-060 Rio de Janeiro - RJ

Mauro B. de Amorim

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-590 Rio de Janeiro - RJ

Rosângela S. C. Lopes e Claudio C. Lopes*

Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Centro de Tecnologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21949- 900 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 20/12/01; aceito em 18/10/02

METHODOLOGIES OF SYNTHESIS OF 2-ARYLCYCLOHEXANONES. Several methodologies concerning the preparation of 2-aryl and 2-heteroaryl cyclohexanones are presented. The use of these intermediates in the synthesis of chemically and biologically interesting organic compounds is also discussed.

Keywords: 2-arylcyclohexanones; 2-heteroaryl cyclohexanones; cyclohexanone; α -arylketones.

INTRODUÇÃO

2-aryl cyclohexanones and 2-heteroaryl cyclohexanones form a class of compounds used with relative frequency in the synthesis of molecules of chemical and biological interest. Despite this, few general methodologies for the synthesis of these intermediates are available, most being restricted to the preparation of only a few members of this class.

Due to the interest in having access to summarized information that can assist in the synthesis of these intermediates as well as in the application of the same in the synthesis of other substances, we present in this review the most common preparation methods, following some examples of the application of these intermediates in the synthesis of structurally more sophisticated substances.

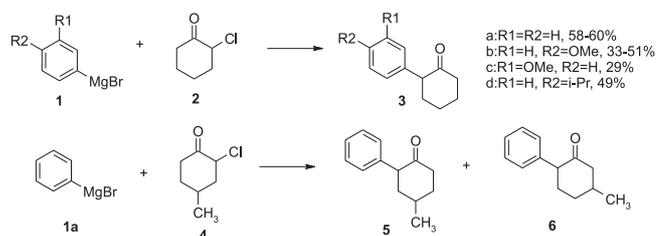
MÉTODOS DE SÍNTESE

The most common synthesis methods of 2-aryl cyclohexanones are those of Newman-Farbman and Wildman-Wildman. Other methods, using different approaches, also lead to these substances, although they are restricted to the synthesis of only a few examples, not constituting general methodologies for the synthesis. We present, in this part, a summarized description of the principal synthesis methods found in the literature.

Método de Newman-Farbman¹

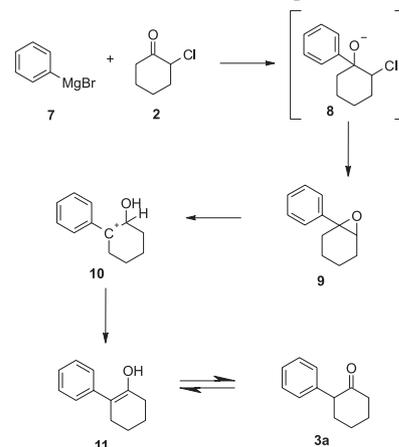
The Newman-Farbman method consists of the reaction of a Grignard reagent prepared from an aromatic compound (1) with α -chlorocyclohexanone (2), yielding the 2-aryl cyclohexanone in a single step^{2,3}. The yields of 2-aryl cyclohexanones obtained by this process range from 50%, finding application in the synthesis of various intermediates, despite the limitations encountered when the alicyclic portion presents substituents. For example, the addition of bromo-

phenylmagnesium (1a) to 2-chloro-4-methylcyclohexanone (4) results in a mixture of 4- (5) and 5-methyl-2-phenylcyclohexanones (6, Scheme 1)⁴.



Esquema 1

A more coherent mechanistic proposal for these experimental results points to the initial attack of the organometallic 1a on the carbonyl, forming the alkoxide 8, which, by nucleophilic substitution, displaces the halogen, forming the epoxide intermediate 9. In the isolation process, there is ring opening of the epoxide, forming the benzylic carbocation 10, which, by elimination, provides the 2-phenylcyclohexanone (3a), via the enol 11. (Scheme 2).

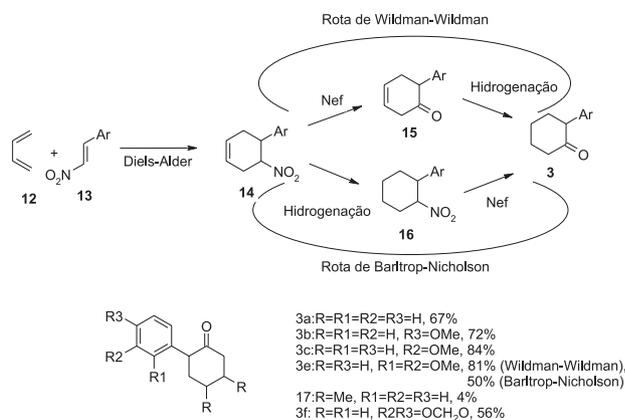


Esquema 2

*e-mail: iqg02022@acd.ufrj.br

Método de Wildman-Wildman⁴

O método de Wildman-Wildman consiste em uma modificação de um processo concebido anteriormente por Barltrop-Nicholson⁵. A seqüência de reações proposta originalmente por Barltrop-Nicholson inicia-se com a reação de Diels-Alder entre 1,3-butadieno (**12**) e um β -nitroestireno (**13**). O 4-nitro-5-arilcicloexeno (**14**) obtido é submetido à hidrogenação catalítica, fornecendo o 2-nitrocicloexilano **16**. Este, então, submetido às condições da reação de Nef (hidrólise ácida do nitronato), leva à 2-arilcicloexanona desejada. O método de Wildman-Wildman, que proporciona melhores rendimentos, inverte as etapas de hidrólise do nitronato e hidrogenação. Na primeira etapa, obtém-se a 6-aryl-2-cicloexen-1-ona **15** que, hidrogenada, proporciona a 2-arilcicloexanona (Esquema 3).

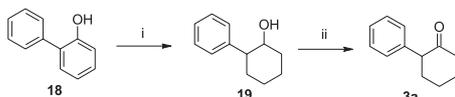


Esquema 3

Este processo permite a obtenção de várias 2-arilcicloexanonas, com bons rendimentos. Entretanto, cabe ressaltar que tal metodologia não elimina a dificuldade de se manipular de forma conveniente a substituição na porção alicíclica. A reação de Diels-Alder, etapa-chave na formação desta parte da molécula, pode levar à formação de isômeros, quando o dieno ou dienófilo apresentam substituintes em suas cadeias⁶.

Método de Price-Karabinos⁷

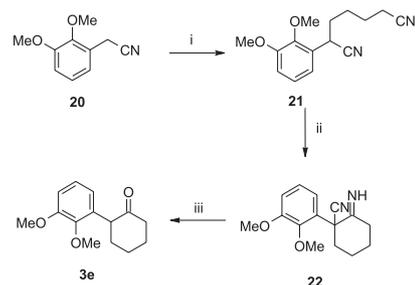
É um método de aplicação restrita, utilizado em estudos sobre a desidratação de cicloexanóis, na década de quarenta. O método consiste na hidrogenação catalítica de um *orto*-arilfenol, como **18**, que leva ao 2-fenilcicloexanol (**19**) o qual, por oxidação, fornece a 2-fenilcicloexanona (**3a**) (Esquema 4). O rendimento global apresentado pelos autores é de 60% para a 2-fenilcicloexanona, e não temos conhecimento de trabalhos em que conste a utilização desta metodologia para preparação de outros intermediários. A preparação do *orto*-arilfenol com substituintes na porção relacionada ao grupo aril da molécula de 2-arilcicloexanona constitui o principal obstáculo à utilização desta seqüência de reações.



Esquema 4. i: H₂/Ni, 150 °C, 75%; ii: CrO₃, 80%

Método de Horning⁸

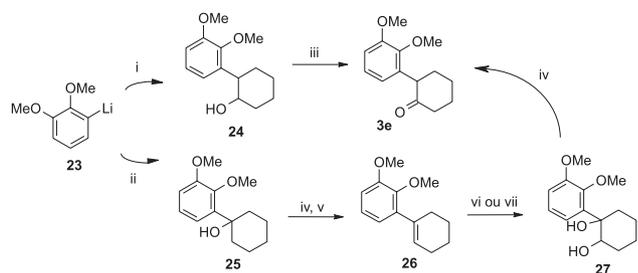
O processo de Horning, desenvolvido na década de 40, foi utilizado, ainda que pouco freqüentemente, na preparação de unidades octaidrofenantrênicas. Consiste na alquilação de uma α -arilacetoxinitrila (**20**) com δ -clorovaleronitrila, utilizando-se NaNH₂ como base. A α -arilpimelonitrila (**21**) resultante é ciclizada à α -ciano- α -arilcicloexilimina **22**, que após hidrólise, fornece a 2-arilcicloexanona correspondente (**3e**), com rendimentos da ordem de 11% (Esquema 5).



Esquema 5. i: NaNH₂, Cl(CH₂)₄CN, 43%; ii: Na, 45%; iii: HCl, MeOH, 57%

Método de Bergman⁹

Bergman e colaboradores relataram a preparação da 2-(2,3-dimetoxifenil)cicloexanona (**3e**) por duas rotas alternativas. A primeira rota utiliza a adição do organo-lítio **23** ao óxido de cicloexeno, fornecendo o álcool **24** que, após oxidação, conduz a 2-arilcicloexanona **3e**. A segunda rota utiliza a adição de **23** à cicloexanona, proporcionando o álcool benzílico **25** que, desidratado, gera a olefina **26**. A hidroxilação com perácido ou tetróxido de ósmio fornece o *cis*-diol **27**, que sofre desidratação e enolização, fornecendo a arilcicloexanona **3e** (Esquema 6).



Esquema 6. i: óxido de cicloexeno, 47%; ii: cicloexanona, 52%; iii: CrO₃, AcOH, 90%; iv: HOOC-COOH, 70%; v: Δ , tolueno, 62%; vi: HCOOH, H₂O₂, 71%; vii: OsO₄, 30%

O rendimento global, em ambos os casos, é de no máximo 22%. Entretanto, a adição ao óxido de cicloexeno seguida de oxidação do álcool intermediário com PDC é um método relatado para a formação de 2-arilcicloexanonas com substituintes aril policíclicos¹⁰. A oxidação do álcool com ácido peroxiacético e o éster de cromo **75** em quantidade catalítica forneceu a 2-fenilcicloexanona¹¹, com excelente rendimento.

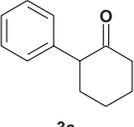
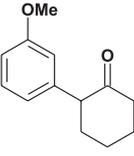
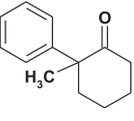
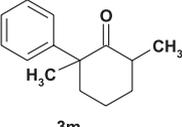
Como alternativa, a conversão da olefina **26** à 2-arilcicloexanona poderia ser realizada por hidroboração seguida de oxidação¹².

Método de Caubere-Noguchi^{13,14}

Caubere e colaboradores utilizaram a condensação de benzinos com enolatos de cicloalcanonas, apresentando uma elegante alternativa para a preparação de 2-arilcicloexanonas. Tal método é objeto de uma patente, de autoria de Noguchi e colaboradores, estendendo o trabalho à preparação de outras 2-arilcicloexanonas¹⁵.

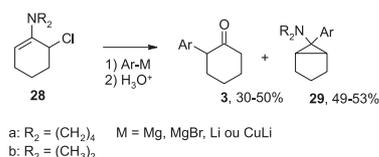
O método de Caubere consiste no tratamento de um brometo de arila com amideto de sódio *e/ou* *ter*-butóxido de potássio na presença de um enolato de cicloexanona, em THF ou DME. O método de Noguchi e colaboradores diferencia-se pelo emprego, além do enolato de cicloexanona, de suas enaminas obtidas da reação com morfolina, com piperidina, com pirrolidina ou com metililanilina. Neste método, pode-se empregar, além do brometo de arila, o correspondente cloreto ou o *o*-benziléter. Os rendimentos obtidos são, em média, de 60%. Entretanto, o método não foi estendido a 2-arilcicloexanonas *para*-substituídas (Tabela 1).

Tabela 1. 2-Arilcicloexanonas pelo método de Caubere-Noguchi¹⁵

Cetona	Rendimento em THF	Rendimento em DME
	60-70%	0%
	50%	-
	58%	90%
	66%	89%

Método de Cantacuzene¹⁶

Reagindo uma enamina da 2-clorocicloexanona (halogênio em posição alílica) com um organometálico (Mg, Li ou Cu) conforme apresentado no Esquema 7, Cantacuzene obteve várias 2-arilcicloexanonas, com rendimentos numa faixa de 18 a 85%, variando de acordo com o organometálico, o solvente e a enamina em-



Esquema 7

pregados. A Tabela 2 compara os rendimentos para a reação da enamina **28a** com diversos organometálicos em THF e éter¹⁶.

É interessante observar as diferenças entre os rendimentos obtidos com a utilização das enaminas originárias da dimetilamina (**28b**) e da pirrolidona (**28a**). Por exemplo, utilizando brometo de fenilmagnésio e **28b** em éter etílico, a 2-fenilcicloexanona não foi obtida, enquanto que empregando **28a** o rendimento foi de 50%.

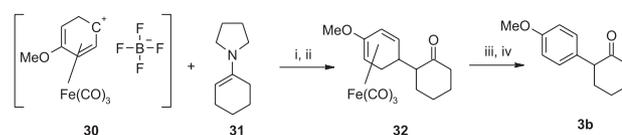
A diminuição do rendimento das cetonas por este método é acompanhada do aumento da produção do produto bicíclico **29**. Observa-se que grupos retiradores de elétrons presentes em posição *para*- no anel aromático favorecem a formação da 2-arilcicloexanona, enquanto grupos doadores de elétrons nesta posição favorecem a formação do produto bicíclico **29** (compare as entradas 6 a 11 da Tabela 2).

Tabela 2. 2-Arilcicloexanonas pelo método de Cantacuzene¹⁶

Entrada	Ar-M	Solvente	% 3	% 29
1	PhMgBr	Et ₂ O	50	49
2	Ph ₂ Mg	Et ₂ O	50	49
3	PhMgBr	THF	30	47
4	PhLi	Et ₂ O	45	53
5	Ph ₂ CuLi	Et ₂ O	38	0
6	<i>p</i> -CH ₃ OPhMgBr	Et ₂ O	37	62
7	(<i>p</i> -CH ₃ OPh) ₂ Mg	Et ₂ O	18	82
8	<i>p</i> -CH ₃ OPhMgBr	THF	35	22
9	<i>p</i> -CF ₃ PhMgBr	Et ₂ O	80	19
10	(<i>p</i> -CF ₃ Ph) ₂ Mg	Et ₂ O	85	12
11	<i>p</i> -CF ₃ PhMgBr	THF	60	12

Método de Ireland¹⁷

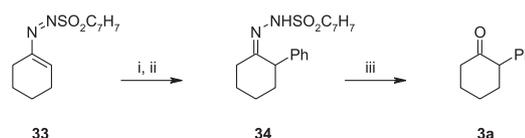
O método de Ireland consiste na reação entre um cátion organometálico do tipo penta-hapto-cicloexadienilferro tricarbonil (**30**) com uma enamina (**31**). Embora aplicado apenas na preparação de **3b**, este método poderia ser utilizado na preparação de 2-arilcicloexanonas, apesar do processo apresentar um rendimento global de apenas 29%, a partir do cátion **30** (Esquema 8).



Esquema 8. i: CH₂Cl₂; ii: H₃O⁺, 69%; iii: Ce^{IV}; iv: DDQ, 42%

Método de Sacks-Fuchs¹⁸

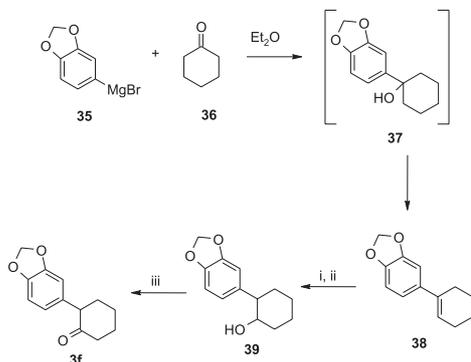
A reação de adição do tipo Michael de difenilcuprato de lítio ou fenilcobre a *p*-toluenosulfonilazocicloex-1-eno (**33**), produz α -feniltiosilhidrazona correspondente (**34**). O tratamento deste produto com BF₃·Et₂O em acetona/água permite a obtenção de 2-fenilcicloexanona com rendimento de 75% (Esquema 9).



Esquema 9. i: Ph₂CuLi ou PhCu; ii: H₃O⁺, 70-75%; iii: BF₃·Et₂O, (CH₃)₂CO, H₂O, 94%

Método de Umezawa¹⁹

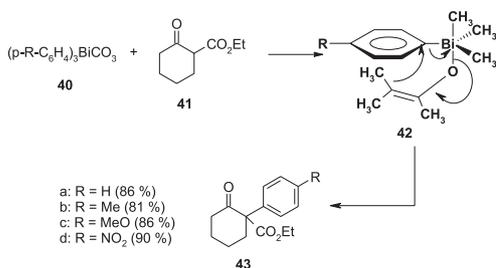
A reação entre cicloexanona (**36**) e um reagente de Grignard (**35**) seguida de desidratação, hidroboração e oxidação fornece arilcetonas em cerca de 46% (Esquema 10). Este procedimento é uma variação do procedimento de Bergman (vide Esquema 6).



Esquema 10. i: $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3$; ii: H_2O_2 , 76%; iii: CrO_3/Py , 85%

Método de Barton²⁰

O método de Barton consiste na reação de triarilbismuto-carbonatos (**40**) com 2-carboetoxicicloexanona (**41**). A reação envolve a arilação da posição α -carbonila, onde o primeiro passo caracteriza-se pela formação de um intermediário covalente bismuto-oxigênio (**42**), seguida da formação da ligação carbono-carbono em posição *ipso*, concomitantemente à eliminação reductiva da porção organo-bismuto (Esquema 11). Os rendimentos das 2-aryl-2-carboetoxicicloexanonas resultantes (**43**) situam-se na faixa de 80 a 90%. Apesar dos bons rendimentos, não foram sintetizadas substâncias com substituintes em posição *orto*- ou *meta*- do anel aromático. Opcionalmente, a arilação do β -cetoéster **41** pode ser realizada com a utilização de triacetatos de aril-chumbo²¹.

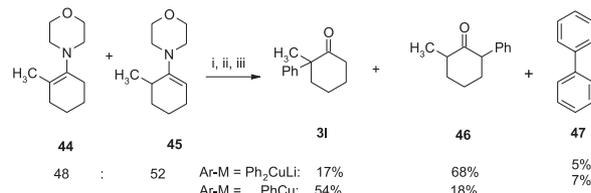


Esquema 11

Método de Rathke²²

O protocolo de Rathke consiste na bromação da enamina obtida da reação de cicloexanona com morfolina e posterior reação do brometo obtido com um organocuprato, seguida de hidrólise. Os rendimentos dos regioisômeros obtidos podem variar de acordo com o organo-metálico utilizado. Por exemplo, a reação de uma mistura de **44** e **45** com difenilcupratos de lítio fornece as cetonas **31** e **46** em rendimentos de 17 e 68% e traços do produto lateral **47**, respectivamente. Com a utilização de fenilcobre, entretanto, os rendimentos são de 54 e 18%. O processo é ilustrado no Esquema 12. Apesar dos rendimentos obtidos serem regulares, o método não foi estendido a outras 2-aryl-2-cicloexanonas.

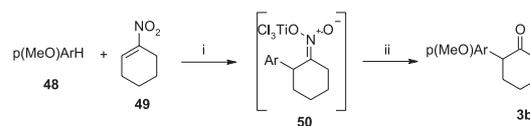
Uma alternativa à utilização dos difenilcupratos é a substituição dos mesmos por triacetatos de aril-chumbo, embora esta variação encontre limitações devido à possibilidade de acetoxilação²³.



Esquema 12. i: NBS; ii: Ar-M; iii: H_3O^+

Método de Oh²⁴

A reação entre o 1-nitro-1-cicloexeno (**49**) e compostos aromáticos na presença de cloreto de titânio (IV) (Esquema 13) constitui o método de Oh. A reação fornece diretamente as 2-aryl-2-cicloexanonas correspondentes, uma vez que os nitronatos intermediários (**50**) são hidrolisados no processo de isolamento. Este método apresenta rendimentos que oscilam entre 72 e 94%, sendo utilizado também para a obtenção de heteroaril (fúril) cicloexanonas. A limitação do método, entretanto, reside em que apenas podem ser sintetizadas 2-aryl-2-cicloexanonas com substituintes em posição *para*- na porção aromática. Além disso, grupos sensíveis à ação de ácidos de Lewis, como o metilendioxio, podem sofrer ruptura no decorrer da reação²⁵.

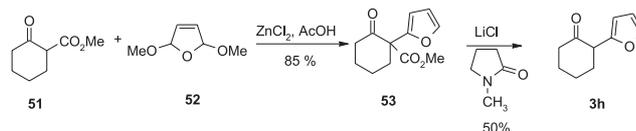


Esquema 13. i: TiCl_4 ; ii: H_3O^+ , 90%

Método de Duval^{26,27}

Um dos poucos processos utilizados na síntese de 2-heteroarilcicloexanonas é a reação de carbomatoxicicloexanonas (**51**) com 2,5-dihidro-2,5-dimetoxifurana (**52**), na presença de cloreto de zinco e de ácido acético, seguida da descarbomatoxilização do produto obtido utilizando-se cloreto de lítio e *N*-metil-2-pirrolidona (Esquema 14).

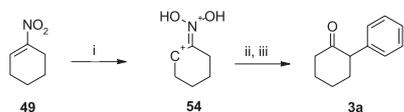
O rendimento global para a preparação da 2-(2-fúril)cicloexanona (**3h**) é regular (aproximadamente 42%). Embora o método tenha sido utilizado na preparação de outras cetonas, não foi aplicado à preparação de outras 2-heteroarilcicloexanonas.



Esquema 14

Método de Shudo^{28,29}

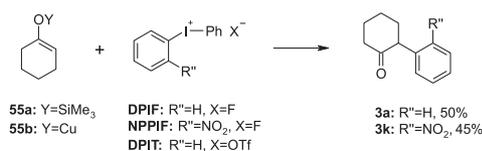
O protocolo de Shudo consiste na reação entre o cátion *N,N*-hidroximínio (**54**), derivado do 1-nitro-1-cicloexeno, com substratos aromáticos. A 2-fenilcicloexanona (**3a**) foi obtida por este método com um rendimento de 72% (Esquema 15). Entretanto, o processo não foi estendido a outras 2-aryl-2-cicloexanonas.



Esquema 15. i: TFSA; ii: C_6H_5MgBr , $-40\text{ }^\circ\text{C}$; iii: MeOH, H_2O , 72%

Método de Koser³⁰

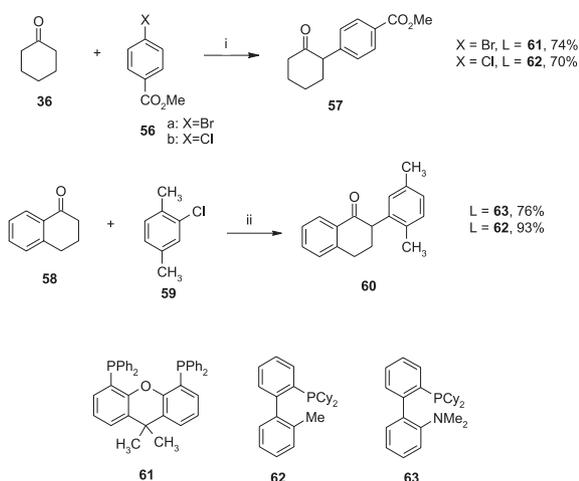
A reação entre um enol éter de silício (**55a**) e fluoreto de diariliodônio (DPIF ou NPPIF³¹) foi utilizada na síntese de 2-aryl-ciclohexanonas, como **3a** e **3k**, com excelentes rendimentos. Alternativamente, a reação entre triflato de difeniliodônio (DPIT) e o enolato de cobre **55b** pode ser utilizada na obtenção de 2-fenilciclohexanona, com rendimentos de até 50% (Esquema 16)³². Apesar de ser um procedimento relativamente simples, a preparação do sal de iodônio com os grupos arila de interesse é uma etapa crucial da metodologia.



Esquema 16

Método de Buchwald³³

O acoplamento entre um enolato de ciclohexanona e um haleto arílico, na presença de complexos de paládio como catalisadores, foi utilizado na preparação de várias cetonas, como ilustrado no Esquema 17. O enolato pode ser preparado *in situ*, utilizando-se bases fracas, como o fosfato de potássio. Os rendimentos obtidos para as 2-aryl-ciclohexanonas preparadas por este método situam-se entre 70 e 90% e são dependentes do tipo de haleto aromático, dos ligantes utilizados na formação do complexo e dos padrões de substituição no anel da ciclohexanona e da porção aromática. Assim, a reação entre ciclohexanona (**36**) e **56a** utilizando **61** como ligante fornece a cetona **57** com rendimento de 74%, enquanto a reação com **56b** na presença de **62** leva ao produto num rendimento de 70%. Entretanto, a reação da 1-tetralona (**58**) e **59** conduz a rendimentos diferenciados (93 e 76%), utilizando **62** ou **63** como ligantes.



Esquema 17. i: $Pd(AcO)_2$, NaO*tert*-But, Ligante; ii: $Pd(AcO)_2$, K_3PO_4

Método de Nishiguchi³⁴

A oxidação anódica do enoléster **64** em metanol fornece o intermediário 2-metoxiciclohexanona (**65**). A adição de um reagente de Grignard e posterior tratamento com ácido sulfúrico em diclorometano conduz às 2-aryl-ciclohexanonas correspondentes, *via* 1-aryl-2-metoxi-1-ciclohexanol.

A etapa de formação do intermediário 2-metoxiciclohexanona apresenta rendimentos que dependem não apenas do padrão de substituição do anel, mas também do eletrólito utilizado. Neste aspecto, os melhores rendimentos são obtidos com o tosilato de tetraetilamônio, seguindo-se o tratamento da mistura reacional com ácido clorídrico (Esquema 18).

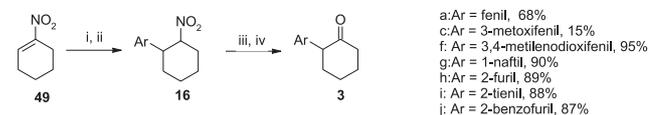


Esquema 18. i: $-e$, MeOH, $Et_4N^+OTs^-$; ii: HCl, 86%; iii: $ArMgX$, THF, 77%; iv: H_2SO_4 , 98%

Método de Santos-Lopes³⁵

Desenvolvido recentemente, é uma metodologia geral para acesso tanto à 2-aryl quanto à 2-heteroaryl-ciclohexanonas. Consiste na adição de aril ou heteroaryl-lítios ao 1-nitro-1-cicloexeno, isolando-se o intermediário 2-nitrocicloexilareno e submetendo-se o mesmo às condições da reação de Nef. Os rendimentos obtidos situam-se entre 15 e 95%, com limitações para alguns aril-lítios (Esquema 19).

As limitações decorrem de variações no caráter nucleofílico do aril-lítio utilizado na primeira etapa do processo. O organo-metálico pode comportar-se como base, retirando um dos átomos de hidrogênio em posição alílica no 1-nitro-1-cicloexeno, o que leva à recuperação da substância após o isolamento. De acordo com estudos teóricos utilizando como modelos monômeros e dímeros de fenil-lítio, de 3-metoxifenil-lítio e de 1,3-benzodioxol-5-il-lítio, não apenas a nucleofilicidade intrínseca de cada organo-metálico, mas também a maior concentração da espécie monomérica, que possui comportamento eminentemente básico, seria responsável pela diminuição do rendimento da etapa de adição e teria, como conseqüência, a diminuição do rendimento global do processo^{36,37}.



Esquema 19. i: $Ar-Li$; ii: AcOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$; iii: $EtO^-Na^+/EtOH$; iv: HCl/EtOH/ H_2O

UTILIZAÇÃO DAS 2-ARILCICLOEXANONAS EM SÍNTESE

Os intermediários do tipo 2-aryl-ciclohexanonas possuem ampla aplicação na construção de moléculas naturais ou biologicamente ativas. Além disso, alguns derivados destas substâncias apresentam propriedades biológicas interessantes. Por exemplo, cicloalquilaminas (**67a-c**) são aplicadas no tratamento da miastenia gravis³⁸ e os seus sais de amônio quaternários, como **68**, são inibidores da acetilcolinesterase³⁹. Algumas cicloexilaminas substituídas (**69a-f**) es-

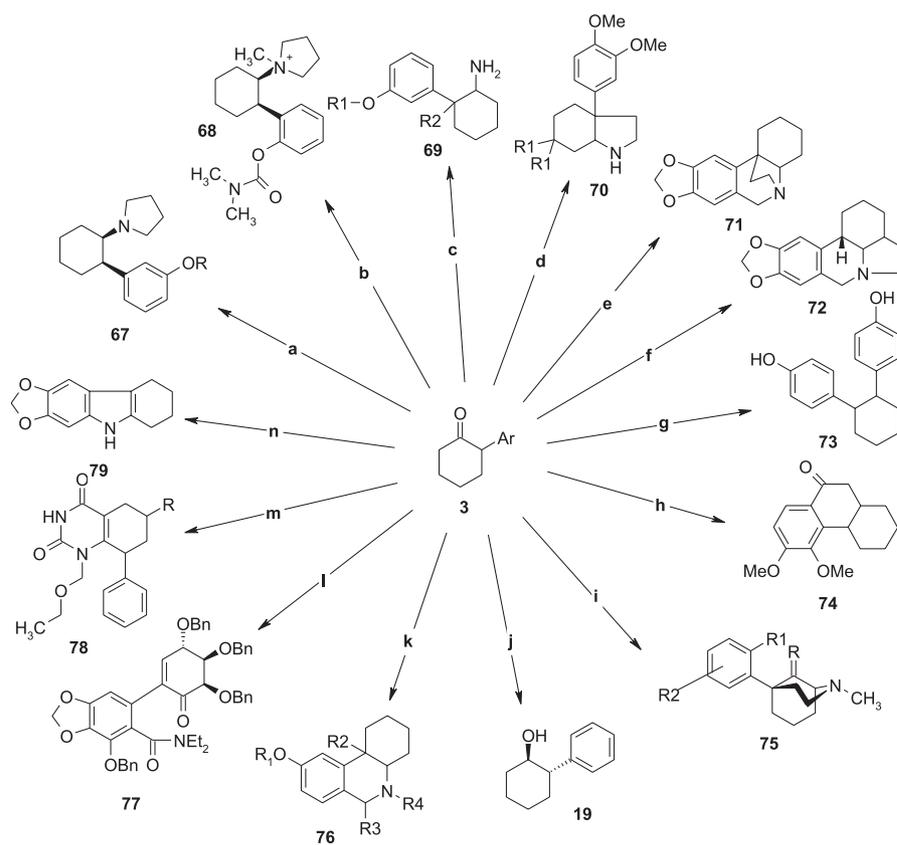
tão relacionadas às atividades estimulante do sistema nervoso central e anti-inflamatória.

A utilização de 2-arilocloexanonas como precursores sintéticos, por sua vez, tem possibilitado a construção de esqueletos distintos. Popelak e Lettenbauer, em 1962, utilizaram intermediários deste tipo para a construção de substâncias do tipo 9-feniloctaidroindol⁴¹. O Esquema 20(d) resume a síntese do 9-(3,4-dimetoxifenil)octaidroindol (**70a**), substância com ação tranquilizante. A rota sintética, utilizada por Popelak e Lettenbauer, é uma extensão da metodologia proposta por Wildman e foi usada na comprovação das estruturas dos alcalóides crinina, powellina, bufanidrina e bufanisina. As etapas da síntese do (±)-crinano (**71**), utilizadas na comprovação da estrutura da crinina, são apresentadas no Esquema 20(e)^{42,43}.

Fazendo uso de uma abordagem sintética diferenciada, porém utilizando ainda a 2-(3,4-dimetoxifenil)cicloexanona como intermediário-chave, Shamma e Rodriguez realizaram a síntese racêmica da mesembrina

(**70b**), um alcalóide encontrado em *Mesembrianthemum tortuosum*. A presença de uma carbonila na posição 6 do esqueleto octaidroindólico levou ao desenvolvimento de um número consideravelmente maior de etapas na preparação do núcleo⁴⁴. O material de partida mais comumente empregado na síntese de estruturas com núcleo octaidroindólico é uma 2-arilocloexanona, realizando-se adequadamente a funcionalização do intermediário em etapas posteriores. Umezawa e colaboradores utilizaram esta abordagem na preparação de licoranos, como **72**, cuja rota sintética encontra-se resumida no Esquema 20(f)¹⁷.

Algumas substâncias com estruturas mais simples, porém não menos importantes com relação aos possíveis efeitos fisiológicos, como o cicloexestrol, que apresenta ação estrogênica, também podem ser preparadas a partir de 2-arilocloexanonas. Mueller e May sintetizaram o cicloexestrol (**73**) utilizando a 2-(4-metoxifenil)cicloexanona (**3b**) como material de partida, submetendo esta substância às condições incluídas no Esquema 20(g)^{2a}.



- 70- a:** R1=H; **b:** R1R1=O
76- a: R1=H, Me, CH₂CH₂OH; R2=Me, Et, Pr, alil, ciclopr; R3=H, Me; R4=H, Me
78- a: R=-Pr; **b:** R=H
75- a: R=H₂, R1=H, R2=3-OH; **b:** R=O, R1=OMe, R2=3-OMe
67- a: R=H; **b:** R=COPr; **c:** R=CONMe₂
69- a: R1=R2=Me; **b:** R1=H, R2=Me; **c:** R1=Me, R2=Et;
d: R1=Me, R2=ciclopr-CH₂; **e:** R1=Me, R2=alil; **f:** R1=HO(CH₂)₂, R2=Me

Esquema 20. (a) i: pirrolidina; ii: H₂/Ni-Raney, 99%, (b) i: pirrolidina; ii: H₂/Pd-C; iii: CH₃I, 87%, (c) i: NH₂OH.HCl/ EtOH/Na₂CO₃; ii: H₂/Ni-Raney, 98%, (d) i: H₂C=CHCN, Triton B, PhCH₂N⁺(CH₃)₃OH, 77%, ii: MeOH, HCl, 88%; iii: H₂NNH₂, 97% iv: NaNO₂, 44%; v: AcOH, Δ; vi: H₂/PtO₂, HClO₄, quant., (e) i: idêntico a (d); ii: CH₂O, NaHCO₃, Δ, 67%, (f) i: pirrolidina, 98% ii: BrCH₂COOCH₃, 85%; iii: KOH, MeOH, H₂O, 67%; iv: HCl, H₂; v: NH₂OH.HCl, NaOH, 92%; vi: Zn, HOAc, 85%; vii: H₂/PtO₂; viii: B₂H₆; ix: CH₂O, 78%, (g) i: p-MeOPhMgBr, 93%; ii: HCl; iii: H₂/Pd-C; iv: KOH, 88%, (h) i: Reformatsky, 73%; ii: SOCl₂, quant.; iii: KOH, 89%; iv: H₂/Pd-C; v: H₂SO₄, 63%, (i) i: Br₂, CHCl₃, 82%; ii: NH₄OH; iii: Δ, 1-nonanol, 51%, (j) i: MeLi, LiBr, quant.; ii: p-TolSOCH₂CHOHCF₃, 90%; iii: α-naftil-sódio, acetamida, 95%, (k) i: NaNH₂; ii: CH₃I, 77%; iii: NH₂OH.HCl, AcONa; iv: KOH; v: H₂/Ni-Rn, 87%; vi-a: Ac₂O, Py, 94%; vii-a: C₆H₆, POCl₃, Δ, 88%; viii-a: NaBH₄, MeOH, 93%; ix-a: HBr, Δ; vi-b: CH₂O; vii-b: HBr, Δ; vi-c: CH₂O, 61%; vii-c: CH₂O, HCO₂H, Δ, 72%; viii-c: HBr, Δ; 65%, (l) Ac₂O, DMAP, piridina, 70%, (m) i: ClCONCO, 30%; ii: 58 °C, 1 h; iii: 130 °C, 2h; iv: NH₄OH conc., 100%; v: HMDS, (NH₄)₂SO₄; vi: TMS-triflato, MeCN, EtOCH₂OEt, 53%, (n) i: HNO₃, CHCl₃, 0-5 °C, 98%; ii: H₂/Pd-C, AcOH, 53%

Um dos primeiros trabalhos relacionados à utilização de 2-arilcicloexanonas como intermediários sintéticos foi realizado por Horning e colaboradores, na preparação da unidade metoxifenantrênica **74**, a qual é encontrada em vários derivados da morfina, conforme mostra o Esquema 20(h)⁸. Embora a proposta de Horning e colaboradores tenha se mostrado válida para a construção da unidade de metoxifenantrênica, a tentativa realizada por Barltrop e Nicholson de preparação de moléculas funcionalmente mais adequadas para a construção do esqueleto da morfina, não obteve êxito⁵.

O 5-(3-hidroxifenil)-2-metilmorfano (**75a**), substância descoberta em meados do século XX por May e Murphy, possui atividade analgésica comparável à morfina, enquanto que fenilmorfanos substituídos possuem, além da atividade analgésica, atividade antinociceptiva. Trabalhos recentes de Linders e colaboradores utilizam 2-arilcicloexanonas como intermediários-chave na síntese de compostos análogos, tais como **75b**, conforme apresentado no Esquema 20(i)⁴⁵.

O *trans*-2-fenilcicloexanol (**19**, auxiliar de Whitesell) é um eficiente auxiliar quiral. Asensio e colaboradores, recentemente, relataram a preparação desta substância em excesso enantiomérico de 95%, pela protonação enantiosseletiva do enolato de 2-fenilcicloexanona (**3a**) com álcoois sulfinílicos, seguida da redução diastereosseletiva da cetona formada. O Esquema 20(j) apresenta, resumidamente, estas etapas⁴⁶.

As 2-arilcicloexanonas substituídas na posição 3 do grupo aril, permitem o acesso a uma variedade de núcleos fenantridínicos, como **76**⁴⁷. Uma das rotas para acesso a substâncias desta classe é fornecida no Esquema 20(k)⁴⁸.

Esta estratégia foi utilizada por Danishefsky e colaboradores na preparação de um possível intermediário (**77**) na síntese da pancratistatina, um alcalóide fenantridínico, reconhecido como potencial agente antitumoral [Esquema 20(l)]⁴⁹.

Substâncias análogas à HEPT {1-[(2-hidroxi)etoxi]metil}-6-(feniltio)timina}, como o MKC-442, têm demonstrado alta atividade contra o HIV-1, sendo o mesmo selecionado para testes clínicos. Em recente trabalho, Pedersen e colaboradores exploraram a utilização de uma cicloexanona como intermediário sintético na preparação de um análogo (**78**, R=H) do MKC-442, conforme mostrado no Esquema 20(m)⁵⁰.

Wenkert e Barnett verificaram que a pirólise da oxima da 2-fenilcicloexanona produz, dentre outras substâncias, núcleos indólicos, como tetraidrocarbazol e carbazol, em bom rendimento⁵¹. Através de processos mais suaves, foi explorada a intermediação de 2-arilcicloexanonas no processo de formação de anéis indólicos, realizando a síntese de 6,7,8,9-tetraidro-5H[4,5-b]carbazol (**79**) pela seqüência de reações do Esquema 20(n)³⁵.

CONCLUSÕES

As 2-arilcicloexanonas formam uma classe de intermediários sintéticos valiosos no acesso a esqueletos carbônicos presentes em diversas substâncias. A diferença de reatividade dos vários pontos da parte alicíclica, bem como a possibilidade de diferentes substituições no anel aromático, torna estes intermediários versáteis dos pontos de vista químico e biológico, já que modificações no esqueleto permitem facilmente a modulação da atividade. Metodologias sintéticas que viabilizem a preparação eficiente destas cetonas são importantes em Química Orgânica.

Por outro lado, possivelmente devido às limitações relacionadas à maior parte dos métodos, poucos são aqueles aplicáveis à preparação de intermediários do tipo 2-heteroarilcicloexanonas, ou mesmo 2-arilcicloexanonas com o núcleo aromático básico diferente de fenil.

REFERÊNCIAS

- Newman, M. S.; Farbman, M. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1550.
- Mueller, G. P.; May, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3313.
- Bachman, W. E.; Fujimoto, G. I.; Wick, L. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1995.
- Wildman, W. C.; Wildman, R. B.; *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 581.
- Barltrop, J. A.; Nicholson, J. S.; *J. Chem. Soc.* **1951**, 2524.
- March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-Interscience: New York, 1985, p. 749.
- Price, C. C.; Karabinos, J. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1159.
- Horning, E. C.; Horning, M. G.; Platt, E. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2929.
- Bergmann, E. D.; Pappo, R.; Ginsburg, D.; *J. Chem. Soc.* **1950**, 1369.
- Cho, B. P.; Harvey, R. G.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 861.
- Corey, E. J.; Barrette, E.-P.; Magriotis, P. A.; *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5855.
- Brown, H. C.; Garg, C. P.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5511.
- Caubere, P.; Gillaumet, G.; Mourad, M. S.; *Tetrahedron* **1972**, *28*, 95.
- Caubere, P.; Mourad, M.S.; Guillaumet, G.; *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1843.
- Noguchi, S.; Agata, I.; Kikazawa, K.; Tsuchiki, M.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho 72 47, 376 1972*. (CA 84:P70580u)
- Blazejewski, J. C.; Cantacuzene, D.; Walkselman, C.; *Tetrahedron* **1973**, *29*, 4233.
- Ireland, R. E.; Brown Jr., G. G.; Stanford, R. H.; McKenzie, T. C.; *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 51.
- Sacks, C. E.; Fuchs, P. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7372.
- Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, S.; Sato, S.; Numao, N.; *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 4272.
- Barton, D. H. R.; Bhatnagar, N. Y.; Finet, J.-P.; Motherwell, W. B.; *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3111.
- Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J.-P.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3039.
- Rathke, M. W.; Vogiazoglou, D.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3697.
- May, G. L.; Pinhey, J. T.; *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 1859.
- Lee, K.; Oh, D. Y.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2977.
- Da Silva, A. J. M.; *Tese de Mestrado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1993.
- Duval, O.; Gomes, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3243.
- Duval, O.; Gomes, L. M.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4471.
- Okabe, K.; Ohwada, T.; Ohta, T.; Shudo, K.; *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 733.
- Ohwada, T.; Okabe, K.; Ohta, T.; Shudo, K.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7539.
- Chen, K.; Koser, G. F.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5764.
- Iwama, T.; Birman, V. B.; Kozmin, S. A.; Rawal, V. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 673.
- Ryan, J. H.; Stang, P. J.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5061.
- Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360 e referências citadas.
- Itoh, K.; Shino, S.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I.; *J. Electroanal. Chem.* **2001**, *507*, 14.
- Santos, R. P.; Lopes, R. S. C.; Lopes, C. C.; *Synthesis* **2001**, 845.
- Santos R. P.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2001.
- Santos, R. P.; Amorim, M. B.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; *XI Simpósio Brasileiro de Química Teórica*, Caxambú, Brasil, 2001.
- Lewis, J. W.; Readhead, M. J.; *Fr. Demande 2,187,296*, **1974**. (CA 81: 304, 3760f)
- Lewis, J. W.; Readhead, M. J.; *Ger. Offen. 2,328,896* **1973**. (CA 80: 348, 82362h)
- F.Hoffman-La Roche & Co., A.G., *Neth. Appl. 6,609,050* **1967**. (CA 67: 7715 81942s)
- Popelak, A.; Lettenbauer, G.; *US pat. 3,028,394* **1962**. (CA 62: 8549f)
- Wildman, W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4180.
- Wildman, W. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2567.
- Shamma, M.; Rodriguez, H. R.; *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6583.
- Linders, J. T. M.; Flippen-Anderson, J. L.; George, C. F.; Rice, K. C.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3905.
- Asensio, G.; Cuenca, A.; Gaviña, P.; Medio-Simón, M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3939.
- Hellerbach, J.; *Swiss 542,848* **1973**. (CA 80: 338 70720k)
- F. Hoffman-La Roche; *Neth. Appl. 6,609,049* **1967**. (CA 67: 7740 82116n)
- Park, T. K.; Danishefsky, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 195.
- Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jörgensen, P. T.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3035.
- Wenkert, E.; Barnett, B. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4671.