

DO ISOLAMENTO À SÍNTESE DA CONVULUTAMIDINA A

Rosângela B. Silva, José C. Torres, Simon J. Garden, Flavio de Almeida Violante, Michelle J. C. Rezende, Bárbara V. da Silva e Angelo C. Pinto*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Cidade Universitária, CT, Bloco A, 21941-909 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 14/1/08; aceito em 25/3/08; publicado na web em 23/4/08

FROM THE ISOLATION TO THE SYNTHESIS OF CONVULUTAMYDINE A. Convolutamydine A is a member of a family of oxindole alkaloids isolated from the Floridian marine bryozan *Amathia convoluta* in 8.6×10^{-6} % yield. This compound is interesting as it has been described in the literature to have significant pharmacological activity. When bioactive substances are isolated in low yields, such as in the case of convolutamydine A, the use of synthetic organic chemistry to prepare larger quantities of these substances is necessary. This paper describes the isolation, structural characterization and synthesis of convolutamydine A, using readily available reagents and reaction conditions that may be applied in any organic chemistry undergraduate laboratory course.

Keywords: convolutamydine; isatin; *Amathia convoluta*.

INTRODUÇÃO

Convolutamidas A-E (Figura 1a) são membros da família de alcalóides oxindólicos que têm em comum o esqueleto 4,6-dibromo-3-hidroxioxindol. Estas substâncias foram isoladas do briozoário *Amathia convoluta* (Figura 1b), um organismo marinho que foi coletado no golfo do México, na Flórida¹. As convolutamidas A e B apresentaram atividade na diferenciação de células de leucemia promielocítica humanas HL-60¹. As convolutamidas C, D e E não foram avaliadas por ensaios farmacológicos em virtude das poucas quantidades isoladas.²

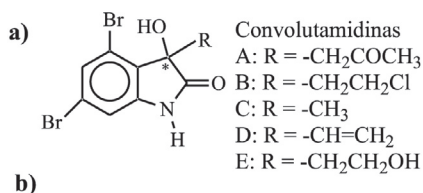


Figura 1. a) Estrutura das convolutamidas A-E; b) fotografia do briozoário *Amathia convoluta* no mar³

A convolutamida A, 4,6-dibromo-3-(2-oxopropil)-3-hidróxi-2-oxindol, foi isolada deste briozoário em apenas $8,6 \times 10^{-6}$ % de rendimento. Quando as quantidades das substâncias bioativas são isoladas em baixos rendimentos, como no caso das convolutamidas, os químicos orgânicos sintéticos realizam a sua síntese no laboratório a fim de obter maiores quantidades para os estudos farmacológicos.

Este artigo tem caráter estritamente didático. Seu objetivo é mostrar o isolamento de uma substância natural, a determinação de sua estrutura química e a sua síntese propriamente dita. O caso da convolutamida A, dada a natureza de sua estrutura, é um bom exemplo para ser apresentado como tema de projetos de curso para estudantes de graduação de cursos de Química, ou como projeto de pesquisa para estudantes de Iniciação Científica. Além do treinamento e da formação que permite em síntese orgânica – a totalidade das reações químicas é acessível e apresentada nas disciplinas básicas de química orgânica – a estrutura da convolutamida A se presta perfeitamente para os estudantes aplicarem os conhecimentos iniciais adquiridos durante o curso nas disciplinas de espectroscopia. Além dessas particularidades, a reação de Sandmeyer para formação de isatinas é um bom exemplo para estudos de mecanismo de reações orgânicas.

ISOLAMENTO E PURIFICAÇÃO DA CONVULUTAMIDINA A

Como descrito no trabalho de Kamano e colaboradores,¹ o briozoário *Amathia convoluta* (100 kg) foi macerado e extraído com etanol. Em seguida, o etanol foi evaporado à pressão reduzida obtendo-se o extrato bruto. Este foi dissolvido em metanol aquoso, extraído com hexano para retirada das substâncias apolares (por exemplo, hidrocarbonetos), e com acetato de etila para a remoção de substâncias de média polaridade, como a convolutamida A.

A fração em acetato de etila foi evaporada e obteve-se um resíduo oleoso que foi aplicado sucessivas vezes em uma coluna cromatográfica de gel de sílica e, por último, em coluna de Sephadex LH-20. A purificação final da convolutamida A foi feita em coluna cromatográfica com octadecilsilazano (ODS) como adsorvente e, em seguida, em coluna de gel de sílica.

Após estes procedimentos obteve-se um sólido amorfo incolor, com ponto de fusão 190-195 °C.

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DA CONVULUTAMIDINA A

Após o isolamento, a síntese ou transformação de uma substância, os químicos orgânicos recorrem a diversas técnicas

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

espectroscópicas, que quando combinadas formam um “quebra-cabeças”, cuja montagem permite a identificação e elucidação estrutural dessa substância.

As técnicas espectroscópicas utilizadas para a determinação estrutural da convolutamidina A foram: espectroscopia na região do infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia na região do ultravioleta (UV) e espectrometria de massas (EM). Na Figura 2 está apresentada a numeração da convolutamidina A.

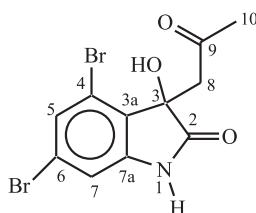


Figura 2. Numeração da convolutamidina A

A espectroscopia na região do infravermelho (IV)

A espectroscopia na região do infravermelho (IV) é uma técnica utilizada para a determinação dos grupos funcionais de uma molécula. Os compostos orgânicos absorvem na região do infravermelho do espectro eletromagnético (400 a 4000 cm^{-1}), provocando vibrações de estiramento das ligações químicas e flexão dos ângulos entre os átomos.

As vibrações são quantizadas e características de cada grupo funcional. Um espectro de IV mostra as diversas bandas de absorção de radiação por uma molécula sob a forma de um gráfico: transmitância *versus* número de ondas (cm^{-1}). Tabelas com valores de absorção dos grupos funcionais são facilmente encontradas na literatura.^{4,5}

No espectro de IV da convolutamidina A foi observada uma banda bastante larga e intensa em 3300 cm^{-1} , correspondente ao estiramento das ligações dos grupos O-H e N-H. Neste caso, ocorreu sobreposição das bandas, já que O-H absorve entre 3550-3200 cm^{-1} e N-H de amidas secundárias entre 3500-3400 cm^{-1} .

Adicionalmente, a convolutamidina A apresenta bandas características e muito intensas em 1740 e 1716 cm^{-1} , que correspondem ao estiramento das ligações C=O de cetona (C-9) e de amida (C-2), respectivamente. A banda da ligação C=O da amida situa-se em menor número de onda já que a ressonância com o par de elétrons desemparelhados do nitrogênio reduz o caráter de ligação dupla.

A ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e de carbono (RMN ^{13}C)

Na ressonância magnética nuclear as moléculas são submetidas a um campo magnético, onde absorvem radiação eletromagnética em regiões de radiofrequência ($< 3 \times 10^9$ Hz). A frequência de absorção varia conforme as características estruturais da molécula.

Na prática, um espectro de RMN é o registro gráfico da absorção em função do deslocamento químico (δ) em parte por milhão (ppm).

A ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H)

A RMN ^1H fornece informações sobre o número e o ambiente químico (a vizinhança) dos átomos de hidrogênio em uma molécula. A faixa de absorção magnética varia, normalmente, de 0 a 14 ppm.

Na interpretação de um espectro de RMN de ^1H , as principais observações são:⁴

a) o desdobramento dos sinais ou multiplicidade. Estes indicam o acoplamento, isto é, a interação magnética com os átomos vizinhos. Um sinal dubleto significa o acoplamento com um hidrogênio “vizinho”, um sinal tripleto com dois hidrogênios “vizinhos”, desde que sejam equivalentes entre si, e assim por diante. O fenômeno de acoplamento ocorre devido ao alinhamento dos spins dos núcleos de ^1H mais próximos.

b) A constante de acoplamento *J*. Trata-se da separação dos picos, em Hz, em um conjunto de sinais. O valor desta constante é proporcional à eficiência do acoplamento e é medida na faixa de 0 a 18 Hz.

c) Os valores dos deslocamentos químicos. Dois efeitos podem afetar os deslocamentos químicos dos hidrogênios de uma molécula: o efeito indutivo e o de ressonância. Átomos muito eletronegativos atraem o elétron do átomo de hidrogênio (efeito indutivo), e assim, o núcleo de ^1H fica exposto a um maior campo magnético efetivo, sendo necessária uma maior frequência para que entre em ressonância e, conseqüentemente, os valores dos deslocamentos químicos são maiores. Quando isto acontece, pode-se dizer que o hidrogênio está desblindado ou “desprotegido”. Analogamente, o efeito de ressonância também desblinda o núcleo de ^1H , porém, via de regra, de maneira mais efetiva devido à deslocalização dos elétrons. Isto torna os valores de δ bem maiores. Os hidrogênios ligados aos carbonos que apresentam ligação dupla e aos anéis aromáticos são desblindados em função do efeito de anisotropia diamagnética e apresentam deslocamentos que variam, normalmente, de 4 a 8 ppm.⁴

d) Equivalência do deslocamento químico. A equivalência dos núcleos de ^1H pode ser observada substituindo-se cada um dos hidrogênios por um grupo Z qualquer. Se após a substituição a molécula permanecer igual, os hidrogênios são homotópicos (quimicamente equivalentes) e todos apresentam o mesmo deslocamento químico. Se após a substituição se formar um par de enantiômeros, os hidrogênios são enantiotópicos e também apresentam o mesmo deslocamento químico. Por outro lado, se após a substituição ocorrer a formação de diastereoisômeros (não são par objeto-imagem), os hidrogênios são diastereotópicos e não apresentam o mesmo deslocamento químico.

No espectro de RMN ^1H da convolutamidina A, feito em clorofórmio deuterado (CDCl_3), foram observados três sinais singletos (Tabela 1) indicando que estes hidrogênios não possuem vizinhos, ou seja, hidrogênios adjacentes para acoplarem. É o caso de N-H (1), O-H (3) e CH_3 (10). Os valores do deslocamento para esses sinais foram 10,60; 6,19 e 2,09 ppm, respectivamente.

Tabela 1. Deslocamentos químicos, multiplicidade e constante de acoplamento mostrados no espectro de RMN ^1H da convolutamidina A

Posição	δ (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
N-H (1)	10,60	singleto	-
O-H (3)	6,19	singleto	-
C-H (5)	7,32	dubleto	1,5
C-H (7)	6,93	dubleto	1,5
C-H ₂ (8)	3,22; 3,68	dubleto	17,7
C-H ₃ (10)	2,09	singleto	-

Pelo efeito de ressonância, o deslocamento maior (10,60 ppm) foi atribuído ao hidrogênio da ligação N-H, enquanto, pelo efeito indutivo, o valor 6,19 ppm foi atribuído ao hidrogênio da ligação O-H. Convém lembrar que hidrogênios ligados a heteroátomos, principalmente a oxigênio, podem ser registrados em uma faixa ampla de frequência, apresentando, assim, diferentes deslocamen-

tos químicos. Tanto a concentração da amostra, como o solvente e a temperatura em que foi feita a medida influenciam o deslocamento químico. O valor de 2,09 ppm foi atribuído aos hidrogênios metílicos homotópicos.

Os hidrogênios metilênicos são diastereotópicos. Por esse motivo, são observados no espectro dois sinais dubletos com deslocamentos químicos 3,22 e 3,68 ppm ($J = 17,7$ Hz). Os hidrogênios aromáticos H-5 e H-7 acoplam entre si e aparecem como dubletos em 7,32 e 6,93 ppm, respectivamente, com $J = 1,5$ Hz. O padrão de substituição no anel aromático pode ser confirmado visto que acoplamentos *orto* possuem J de 6 a 9 Hz, acoplamentos *meta* possuem J de 1 a 3 Hz e acoplamentos *para* possuem J de 0 a 1 Hz.⁴ O deslocamento químico de H-7 é menor porque está mais próximo do átomo de nitrogênio. O par de elétrons desemparelhado do nitrogênio pode entrar em ressonância com os elétrons do anel aromático, tornando H-7 um pouco mais blindado que H-5.

A ressonância magnética nuclear de carbono (RMN ¹³C)

A RMN ¹³C permite distinguir os diferentes átomos de carbono da molécula. A faixa de absorção magnética varia de 0 a 240 ppm.

Os espectros de RMN ¹³C podem ser acoplados a ¹H ou totalmente desacoplados. Atualmente, só em casos especiais são obtidos espectros de RMN ¹³C parcialmente acoplados. Os espectros de rotina de ¹³C são usualmente desacoplados. Neste caso, todos os sinais aparecem como singletos. A seqüência DEPT (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) tornou-se uma das técnicas rotineiras para a determinação do número de hidrogênios ligados a um átomo de carbono. No DEPT 135 os sinais de CH₃ e CH são positivos e CH₂ negativo. Se for feito um DEPT 90 só aparecem os picos de CH. Os sinais de carbono quaternário não são detectados nos subspectros DEPT.⁴

Assim como no espectro de RMN ¹H, os deslocamentos mais altos são para os carbonos mais desblindados, ligados a átomos eletronegativos, por exemplo. Os carbonos mais blindados (ligados a outro carbono ou hidrogênio) possuem deslocamentos químicos mais baixos.

Os maiores deslocamentos químicos no espectro de RMN ¹³C da convolutamidina A (Tabela 2) correspondem a C-2 (177,7 ppm) e C-9 (206,0 ppm), visto que os átomos de oxigênio desblindam o átomo de carbono. O deslocamento de C-2 é menor que o de C-9 devido à deslocalização dos elétrons do átomo de nitrogênio.

Tabela 2. Deslocamentos químicos nos espectros de RMN ¹³C da convolutamidina A

Posição	δ RMN ¹³ C (ppm)	δ RMN ¹³ C DEPT 135	δ RMN ¹³ C DEPT 90
C-2	177,7	-	-
C-3	75,0	-	-
C-3a	126,7	-	-
C-4	124,2	-	-
C-5	129,2	CH (sinal positivo)	CH
C-6	119,6	-	-
C-7	113,2	CH (sinal positivo)	CH
C-7a	144,2	-	-
C-8	47,6	CH ₂ (sinal negativo)	-
C-9	206,0	-	-
C-10	30,6	CH ₃ (sinal positivo)	-

Os carbonos do anel aromático possuem deslocamentos que variam de 113 a 144 ppm. Os carbonos aromáticos C-5 e C-7 po-

dem ser facilmente diferenciados dos demais em um espectro de ¹³C DEPT 90, pois são os únicos CH na estrutura da convolutamidina A. O carbono C-5 possui deslocamento 129,2 ppm porque é mais desblindado que C-7, cujo valor é 113,2 ppm. No DEPT 135, foram observados quatro sinais. O sinal invertido corresponde a C-8 (CH₂) com deslocamento químico 47,6 ppm, enquanto os outros três sinais correspondem a C-5, C-7 e C-10. Como os dois primeiros foram anteriormente assinalados no espectro de DEPT 90, o deslocamento químico 30,6 ppm foi atribuído a C-10. Após a análise do DEPT 90 e DEPT 135, os carbonos quaternários C-4, C-6, C-3a, C-3 e C-7a podem ser mais facilmente identificados.

Espectroscopia na região do ultravioleta (UV)

A espectroscopia na região do ultravioleta é uma técnica útil na identificação de sistemas conjugados (ligações duplas e triplas, carbonilas conjugadas). Nesta técnica, a molécula é submetida a uma radiação eletromagnética da região de UV (400-1 nm). A quantidade de energia absorvida depende da característica eletrônica da molécula. Em um espectro de UV podemos observar bandas que mostram os comprimentos de onda (ou frequências) em função da intensidade de absorção (absorbância ou transmitância).

No caso da convolutamidina A, a espectroscopia na região do ultravioleta foi importante para a confirmação da presença do anel oxindólico. No espectro de UV da convolutamidina A, em metanol, foram observadas bandas com comprimentos de onda máximo ($\lambda_{\text{máx}}$) e absorvidade molar bastante próximas às descritas na literatura para o oxindol, 224,0 nm (ϵ 21600), 262,5 nm (ϵ 5200) e 291,5 nm (ϵ 3100).¹⁶

Espectrometria de massas (EM)

A espectrometria de massas (EM) utiliza o movimento de íons em campos elétricos e magnéticos para classificá-los de acordo com sua relação massa-carga (m/z). Com esta técnica são obtidos os chamados espectros de massas, registro gráfico da intensidade dos íons gerados pelo impacto de elétrons na molécula. Os principais elementos fornecidos por um espectro de massas são o pico de íon molecular (M)⁺, o pico base (o mais intenso) e picos diagnósticos. Com esses elementos é possível obter informações sobre a estrutura de uma molécula.⁴

No espectro de massas da convolutamidina A, há uma peculiaridade muito importante em virtude da molécula ser dibromada, visto que os dois isótopos de bromo ⁷⁹Br e ⁸¹Br mais abundantes na crosta terrestre apresentam uma relação isotópica de 1,028:1,000, respectivamente. Portanto, uma molécula monobromada apresenta um espectro de massas cujo íon molecular é um pico duplo com a mesma intensidade (M)⁺ e (M+2)⁺, num padrão praticamente 1:1.

Para moléculas dibromadas, o pico do íon molecular apresenta-se como um pico triplo composto por (M)⁺, (M+2)⁺ e (M+4)⁺, com intensidades relativas de 1:2:1, em virtude das seguintes composições isotópicas na molécula (⁷⁹Br, ⁷⁹Br):(⁷⁹Br, ⁸¹Br)+(⁸¹Br, ⁷⁹Br):(⁸¹Br, ⁸¹Br), conforme a Figura 3.

Além dos sinais relativos aos isótopos do bromo (⁷⁹Br e ⁸¹Br) foram observados íons de m/z 303, 304 e 318. (Esquema 1). O íon de m/z 303 é resultante de uma reação retro-aldol. Outra peculiaridade da EM é a chamada *Regra do Nitrogênio*, que permite inferir que se um íon molecular apresenta m/z ímpar este possui em sua estrutura número ímpar de átomos de nitrogênio ($N = 1, 3, 5, \dots$). Se o íon molecular apresenta m/z par, é possível inferir que na sua estrutura ou não há átomos de nitrogênio ou há um número par deles ($N = 0, 2, 4, \dots$). Mas, essa regra só se aplica quando da utilização das massas atômicas inteiras.⁴

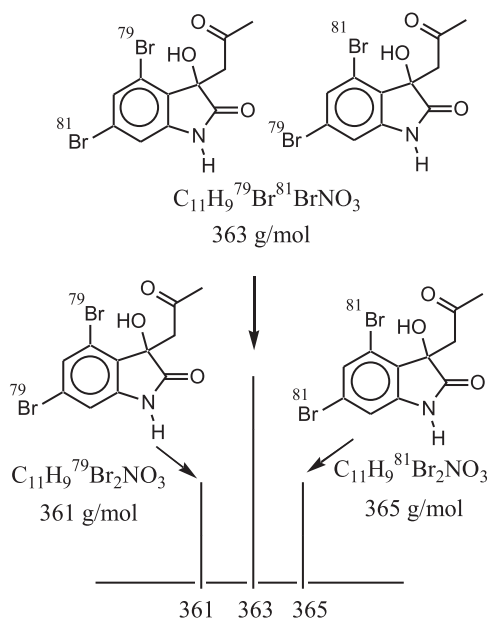
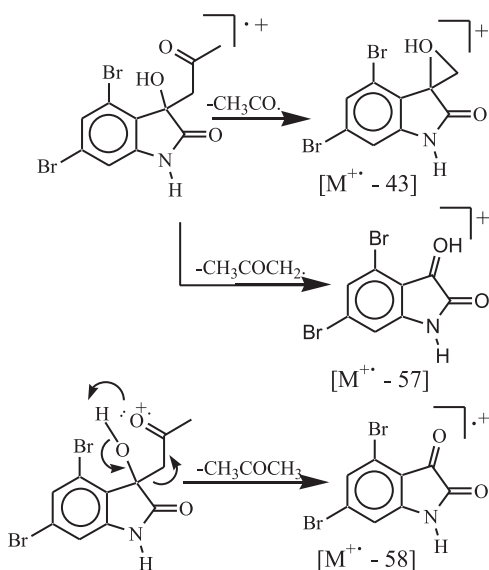


Figura 3. Os isótopos de bromo no íon molecular da Convolutamidina A

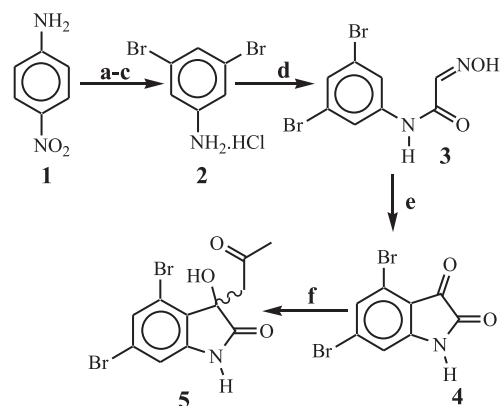


Esquema 1. Proposta de fragmentação da convolutamidina A: a) íons de m/z 318 e 304; b) reação retro-aldol que resulta no íon de m/z 303

SÍNTESE DA CONVOLUTAMIDINA A

Convolutamidas apresentam um centro estereogênico (ver Figura 1) podendo, portanto, apresentar as configurações *R* ou *S*. A síntese de convolutamidas (A, C e E) já foi realizada por vários grupos de pesquisa. A maior parte descreve a obtenção de racemato, ou seja, mistura contendo quantidades iguais dos dois enantiômeros.⁷⁻⁹ Entretanto, recentemente, dois trabalhos mostraram sínteses estereosseletivas da convolutamidina A empregando o aminoácido prolina como um catalisador indutor de quiralidade.^{10,11}

A estratégia sintética para a preparação da convolutamidina A (Esquema 2), em sua forma racêmica, levou em conta dois aspectos importantes: a disponibilidade e o custo dos materiais de partida, e a simplicidade das reações envolvidas. Assim, a síntese da convolutamidina A envolveu reações conhecidas e utilizadas por alunos de graduação, empregando reagentes baratos e disponíveis



Esquema 2. Síntese da convolutamidina A: a. $\text{Br}_2/\text{ácido acético}$, 98%; b. $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{etanol}$, 97%; c. (i) $\text{NiRaney}/\text{H}_2/\text{etanol}$, (ii) $\text{HCl}/\text{etanol}/\text{água}$, 86-96%; d. $\text{cloral}/\text{H}_2\text{SO}_4$, ($\text{H}_2\text{NOH}/\text{Na}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}:\text{etanol}$ (3:1 v/v), 82-88%; e. H_2SO_4 a 80-86%; f. $\text{acetona}/\text{Et}_2\text{NH}$, 77%.

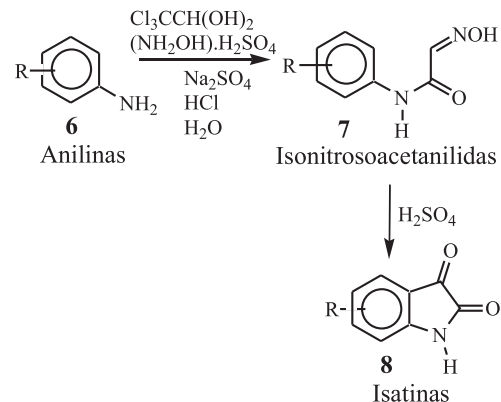
em qualquer laboratório de química orgânica.

As primeiras etapas da rota sintética consistiram na bromação da *p*-nitro-anilina, formação do sal de arenodiazônio (diazotação) com substituição do nitrogênio por hidrogênio e, em seguida, da redução catalítica e hidrólise que resultaram no composto 2 (Esquema 2).

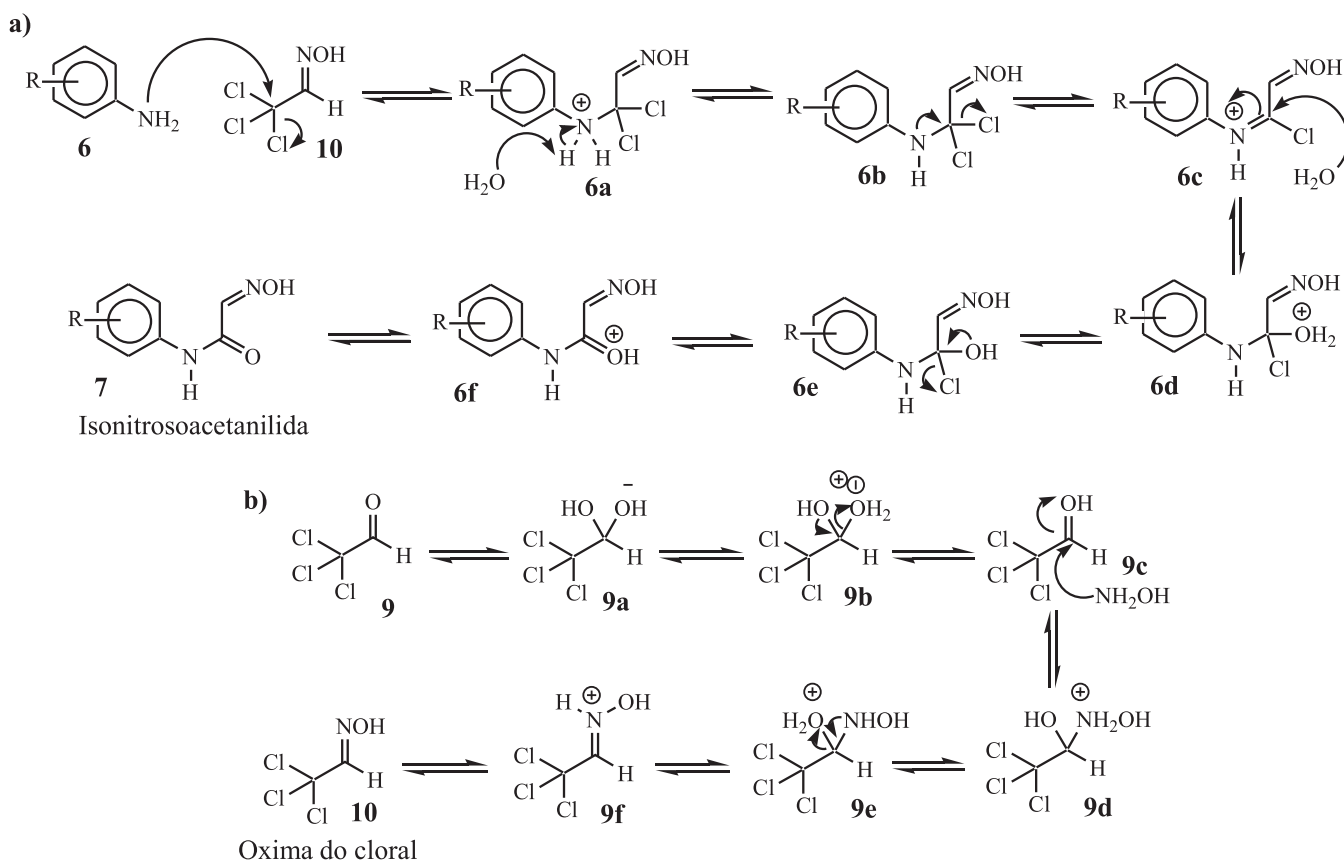
A etapa chave da síntese foi a preparação do produto α -isonitrosoacetanilida 3,5 – dibromada (3), utilizando a reação de Sandmeyer. Também é chamada de reação de Sandmeyer a obtenção de cloretos e brometos de arila pela reação de diazotação de anilinas na presença de um haleto de cobre (I) (CuX). O químico suíço Traugott Sandmeyer (1854-1922) foi o primeiro a investigar uma rota sintética para isatinas,¹² e sua metodologia, ainda hoje, é a mais empregada devido à simplicidade experimental, ao grande número de anilinas disponíveis e ao vasto número de isatinas obtidas.¹²

Ao longo dos anos, esta metodologia sofreu algumas modificações que visavam melhorar o seu rendimento (Esquema 3). Em nossas investigações preliminares, empregando água como solvente e aquecimento sob refluxo durante 10 min, a α -isonitrosoacetanilida 3,5-dibromada foi obtida em apenas 11% de rendimento. Uma modificação nas condições reacionais, utilizando como solvente água/etanol (3:1 v/v) e aquecimento em torno de 60-80 °C por várias horas, levou à α -isonitrosoacetanilida 3,5-dibromada em 88% de rendimento.

Existem controvérsias quanto ao mecanismo de reação da formação da isonitrosoacetanilida. O ataque nucleofílico pode ocorrer direto do nitrogênio da anilina ao hidrato de cloral ou desse mesmo nitrogênio ao intermediário oxima de cloral (10) formado no meio reacional^{14,15} (Esquema 4). Em ambos os casos, tem-se



Esquema 3. Metodologia de Sandmeyer modificada por Marvel e Hiers.¹³ $\text{CCl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ – hidrato de cloral; $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ – cloridrato de hidroxilamina



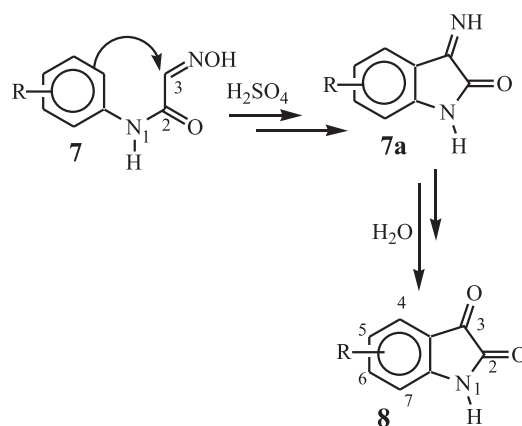
Esquema 4. a) Mecanismo de reação para a formação do isonitrosoacetanilida; b) formação da oxima de cloral

uma substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).

Outra possibilidade seria a formação do derivado diclorado (**9i**), que seria atacado pela anilina no carbono sp^2 para formar o intermediário (**6b**) que, ao sofrer hidrólise, formaria a isonitrosoacetanilida (**7**) (Esquema 5). Esta segunda hipótese parece mais factível em virtude do ataque da anilina não acontecer num centro de grande impedimento estérico, como a reação que ocorre entre a anilina (**6**) e a oxima do cloral (**10**) para formar o intermediário (**6a**) (Esquema 4).

Também existem diferentes hipóteses para o mecanismo de reação da etapa de ciclização do isonitrosoacetanilida com H_2SO_4 . Todas concordam, porém, que a ligação π do anel aromático ataca

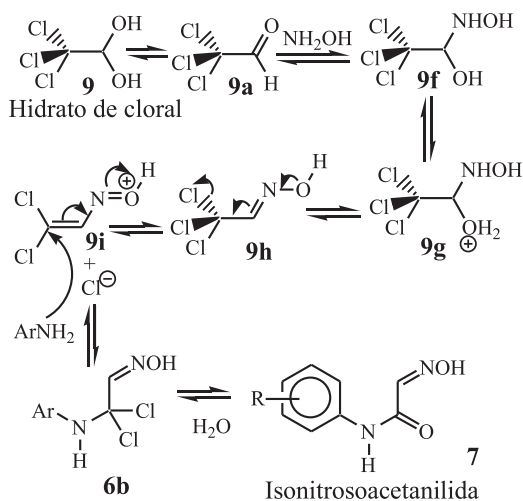
o carbono 3, parcialmente positivo, resultando na formação de um intermediário imínico (**7a**), que em presença de água forma a isatina desejada^{15,16} (Esquema 6).



Esquema 6. Formação do intermediário imina (**7a**) e da isatina (**8**)

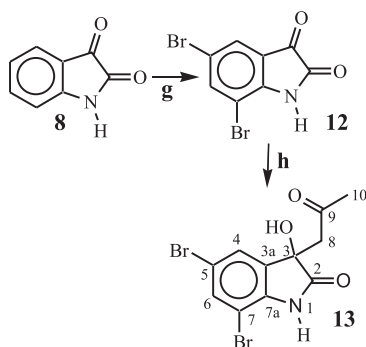
Na sexta e última etapa ocorre uma condensação aldólica. O meio básico forma o enolato da acetona, que ataca a carbonila não amídica da 4,6-dibromo-isatina, a mais reativa para ataques nucleofílicos. O rendimento global da síntese da convolutamidina A foi de 41%.

Em adição, o isômero 5,7-dibromado (**13**) da convolutamidina A foi preparado em duas etapas: a bromação da isatina nas posições 5 e 7, as quais são ativadas para substituição eletrofílica aromática, (na molécula de isatina, o nitrogênio da amida aumenta a densidade eletrônica do anel aromático, ativando-o para substituição eletrofílica aromática nas posições 5 e 7), seguida da reação de condensação aldólica com acetona (Esquema 7). O isômero confir-



Esquema 5. Segunda hipótese para a formação do isonitrosoacetanilida

mou o padrão de substituição 4,6 da convolutamidina A (**5**) a partir da comparação de seus espectros de RMN com o do isômero **13**. Comparando-se, por exemplo, os deslocamentos químicos dos hidrogênios metilênicos (C-8) nesses dois isômeros, observa-se que na convolutamidina A (**5**) o deslocamento químico é menor para um dos hidrogênios. Isto acontece em virtude do efeito anisotrópico dos elétrons da camada de valência do átomo de bromo ligado a C-4 sobre um dos hidrogênios do grupo metilênico em C-8.^{7,16}



Esquema 7. Síntese do isômero da Convolutamidina A; g.(i) $\text{Br}_2/\text{etanol}$, (ii) H_2O , 94%; h. *acetona/Et}_2\text{NH}, 83%*

PARTE EXPERIMENTAL

Preparação dos produtos das etapas a-c

A 2,6-dibromo-4-nitroanilina foi sintetizada conforme descrito por Shepherd.¹⁷ O 3,5-dibromonitrobenzeno, conforme descrito por Carlin e colaboradores.¹⁸ A hidrogenação do 3,5-dibromonitrobenzeno com Ni de Raney foi preparada com baixos rendimentos seguindo alguns protocolos descritos na literatura.¹⁹ Uma modificação na preparação do Ni⁷ forneceu 3,5 dibromoanilina em altos rendimentos. À anilina formada foi adicionado lentamente HCl concentrado até a precipitação completa do cloridrato (**2**).

Preparação do produto da etapa d: α -isonitrosoacetanilida 3,5-dibromada (**3**)

O cloridrato (**2**) (50 mmols) foi adicionado a 60 mmols de hidrato de cloral, 75 mmols de sulfato de hidroxilamina, 425 mmols de Na_2SO_4 , 150 mL de água, 1,5 mL de HCl concentrado e 50 mL de etanol. A mistura reacional foi aquecida entre 70-80 °C durante 3,5 h.⁷ A mistura reacional foi resfriada em banho de gelo e o precipitado formado foi filtrado a vácuo.

Preparação do produto da etapa e: 4,6-dibromo-isatina (**4**)

A α -isonitrosoacetanilida 3,5-dibromada foi adicionada lentamente ao H_2SO_4 em uma razão de 3 mL de ácido para cada 1 g de material. A reação é muito exotérmica e a temperatura chega a aproximadamente 80 °C. A mistura foi mantida sob agitação magnética até a observação de cor vinho. O meio reacional foi vertido em gelo e o precipitado amarelo formado foi filtrado a vácuo.

Preparação do produto da etapa f: 4,6-dibromo-3-(2-oxopropil)-3-hidróxi-2-oxindol, convolutamidina A (**5**)

A 4,6-dibromo-isatina (10 mmols) foi solubilizada em 20 mL de acetona, adicionando-se, em seguida, 3-4 gotas de dietilamina.

A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente, sendo a reação acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD) até o consumo do substrato. O solvente da reação foi removido por evaporação à pressão reduzida.^{7,16}

Preparação do produto das etapas g e h: 5,7-dibromo-isatina (**12**) e 5,7-dibromo-3-(2-oxopropil)-3-hidróxi-2-oxindol (**13**)

A 5,7-dibromo-isatina foi sintetizada conforme descrito por Lindwall e colaboradores.²⁰ O produto 5,7-dibromo-3-(2-oxopropil)-3-hidróxi-2-oxindol foi preparado através da reação aldólica conforme o seu isômero, 4,6-dibromo-3-(2-oxopropil)-3-hidróxi-2-oxindol, descrito no item anterior.

CONCLUSÃO

A convolutamidina A ilustra o quanto as substâncias naturais consistem em um bom exercício para os químicos, uma vez que tanto a sua obtenção de fonte natural quanto a sua síntese envolvem um conjunto de técnicas que fazem parte da rotina de profissionais da química.

Adicionalmente, pode-se ressaltar a importância da síntese orgânica, uma vez que a obtenção destas substâncias a partir de fontes naturais implica, quase sempre, na obtenção de quantidades ínfimas e na morte da espécie da qual a substância foi isolada.

REFERÊNCIAS

- Kamano, Y.; Zhang, H.-P.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783.
- Zhang, H.-P.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R.; *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523.
- <http://www.bio.georgiasouthern.edu/GR-inverts/images/Hydroid2.jpg>, acessada em Janeiro 2008.
- Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A.: Rio de Janeiro, 2007, tradução de R. B. de Alencastro; Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W.; *Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*, Springer-Verlag: New York, 2nd ed., 1989.
- Lopes, W. A.; Fascio, M.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 670.
- Scott, A. I.; *Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products*, Pergamon Press: New York, 1964, p.172.
- Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1501.
- Jnaneshwara, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H.; *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 3627.
- Kawasaki, T.; Nagaoka, M.; Satoh, T.; Okamoto, A.; Ukon, R.; Ogawa, A.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3493.
- Luppi, G.; Monari, M.; Corrêa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017.
- Chen, J.-R.; Liu, X.-P.; Zhu, X. Y.; Li, L.; Qiao, Y.-F.; Zhang, J.-M.; Xiao, W.-J.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10437.
- Sandmeyer, T.; *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 234; versão em inglês *Chem. Abstr.* **1919**, *13*, 1840.
- Marvel, C. S.; Hiers, G. S.; *Org. Synth. Coll.* **1941**, *1*, 327.
- http://www.ecomound.com/Reaction%20reference/reaction_index.htm, acessada em Janeiro 2008.
- Favini, G.; Piozzi, F.; *Accademia Nazionale Del Lincei* **1955**, *19*, 44.
- Silva, R. B.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 1999.
- Shepherd, R. G.; *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 275.
- Carlin, R. B.; Forshey Jr., W. O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 793.
- Covett, L. W.; Adkins, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4116; Billica, H. R.; Adkins, H.; *Org. Syntheses* **1955**, Coll. Vol. 3, 176; Mazingo, R.; *Org. Syntheses* **1955**, Coll. Vol. 3, 181-184.
- Lindwall, H.G.; Bandes, J.; Weinberg, I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 317.