

APLICAÇÃO DE α -OXOCETENO DITIOACETAIS EM SÍNTESE ORGÂNICA

Geonir M. Siqueira, Patrícia D. Neuenfeldt, Anaí Duarte, Lizandra C. Bretanha, Rogério A. Freitag e Wilson Cunico*
Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química e Geociências, Universidade Federal de Pelotas, CP 354, 96010-900 Pelotas – RS, Brasil

Recebido em 16/7/09; aceito em 1/10/09; publicado na web em 10/3/10

REACTIVITY OF α -OXOKETENE DITHIOACETALS IN ORGANIC SYNTHESIS. The synthesis and reactivity of α -oxoketenes dithioacetals (*S,S*-acetals), general structure $[(R^1C=OC(R^2)=C(SR^3)(SR^3))]$, are reported. We also showed the application of *S,S* acetals as synthons for efficient synthesis of isoxazoles, pyrazoles, indazoles, thiophenes, dithiol thiones, pyridines, pyrimidines and other heterocycles. This work aims to review the importance of α -oxoketenes dithioacetals in organic chemistry during the past few years.

Keywords: *S,S*-acetals; heterocycles; α -oxoketene dithioacetals.

INTRODUÇÃO

A síntese de compostos contendo átomos de enxofre é de grande interesse em química orgânica, tanto pelo seu uso como intermediário sintético ou pelo seu potencial biológico. Como exemplo de aplicações farmacológicas, vários compostos têm sido usados como agentes antibacterianos,¹ agentes anti- HIV,² agentes no combate ao câncer de fígado³ entre outras doenças.

Este trabalho teve como objetivo mostrar a importância de métodos de síntese e de modificação de cadeia de α -oxoceteno ditioacetais bem como explicitar sua aplicação como precursor de heterociclos com potencial ação biológica. Assim, as metodologias apresentadas priorizam técnicas que permitem a introdução direta de átomos de enxofre na estrutura de heterociclos, bem como sua presença como grupo substituinte (tióis). Serão mostradas técnicas de obtenção de α -oxoceteno ditioacetais, a partir da reação de cetonas com hidretos metálicos (NaH, KH) e outros tipos de bases na presença de CS₂ com posterior adição de haleto de alquila apropriado. Esta revisão também visa mostrar a reatividade de α -oxoceteno ditioacetais e sua utilização como precursor na síntese de heterociclos: piridinas, pirazóis, isoxazóis, tiofenos, benzotiofenos, indazóis, pirimidinas, naftalenos, ditioltionas, pirazolopiridinas e piridindóis.

COMPOSTOS α -OXOCETENO DITIOACETAIS

Os α -oxoceteno ditioacetais são cetonas α,β -insaturadas por grupos sulfurados na posição β , sendo compostos de alta importância biológica e versatilidade sintética. Observa-se uma procura de novas metodologias para a síntese e aplicação, visando o aprimoramento de técnicas e formação de novos compostos. A Figura 1 representa a estrutura geral dos α -oxoceteno ditioacetais, com substituintes R¹, R², R³ e R⁴ sendo grupos alquila, arila ou hidrogênio.

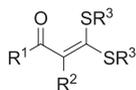
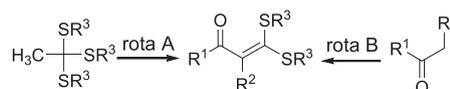


Figura 1. Estrutura geral de α -oxoceteno ditioacetais

Síntese de α -oxoceteno ditioacetal

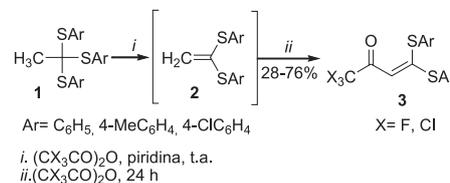
Na literatura são encontradas basicamente duas metodologias para a síntese dos α -oxoceteno ditioacetais. A primeira baseia-se na reação envolvendo um agente acilante, uma base (geralmente piridina) e o tritio-ortoacetato (rota A) (Esquema 1). A segunda metodologia baseia-se na reação do enolato proveniente de um composto carbonílico que possui hidrogênio α -carbonila com o dissulfeto de carbono (CS₂) (rota B) (Esquema 1)



Esquema 1.

Síntese de α -oxoceteno ditioacetais a partir do tritio-ortoacetatos

Hojo e Masuda,⁴ em 1975, realizaram a síntese dos tri-halo α -oxoceteno ditioacetais **3** com reações envolvendo o uso de anidrido tri-haloacético (X = F, Cl), piridina e tio-ortoacetato de triarila **1** em uma proporção 2:2:1, éter ou clorofórmio e tempo reacional de 24 h (Esquema 2). Segundo os autores, a formação do intermediário **2** possibilita formação dos produtos, através do ataque nucleofílico ao reagente acilante.



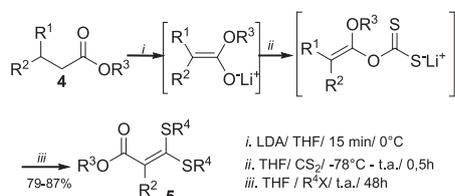
Esquema 2.

Síntese de α -oxoceteno ditioacetais a partir de compostos carbonílicos

Ali e Tanimoto⁵ sintetizaram α -oxoceteno ditioacetais partindo de ésteres **4**. Os precursores foram tratados com litiodi-isopropilamina (LDA) com formação do enolato *in situ*, o dissulfeto de carbono (CS₂) foi adicionado e com a posterior adição de iodeto (brometo) de alquila (Esquema 3). Os compostos **5** foram obtidos em bons rendimentos.

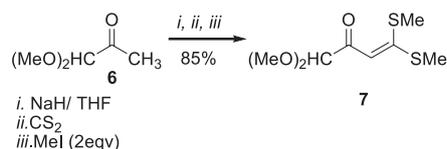
Mahata e colaboradores,⁶ em 2003, sintetizaram o 4,4-dimetil-1,1-dimetoxi-3-buten-2-ona **7** a partir da reação do enolato do piruváldido

*e-mail: wilson.cunico@ufpel.edu.br



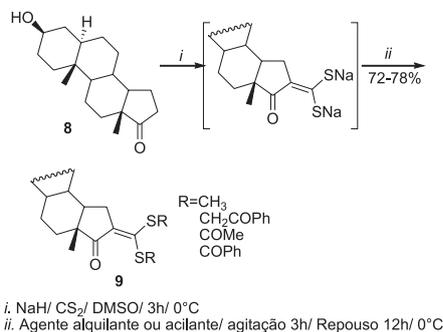
Esquema 3.

dimetilacetal **6** com o CS_2 e iodeto de metila, obtendo o produto com 85% de rendimento (Esquema 4). A reação ocorre através do ataque do enolato (formado pela perda do próton da metila α à carbonila do piruvaldeído dimetilacetal) ao carbono parcialmente positivo do CS_2 , seguida de alquilação dos dois átomos de enxofre pelo iodeto de metila. O trabalho apresenta o potencial sintético do composto **7** como precursor para a síntese de heterociclos de 5 e 6 membros.



Esquema 4.

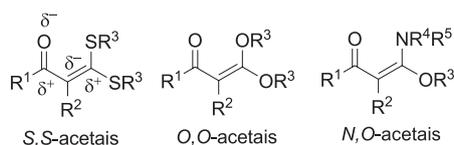
Recentemente, Abdelhaim e colaboradores⁷ sintetizaram α -oxoceteno ditioacetais **9** tendo como precursor o esteroide epian-drosterona **8** utilizando diferentes agentes alquilantes e acilantes em bons rendimentos (Esquema 5). Utilizaram os compostos do tipo **9** como intermediários na obtenção dos heterociclos tiofenos, benzoxazóis, benzoimidazóis e pirimidinas, potentes agentes antibacterianos.



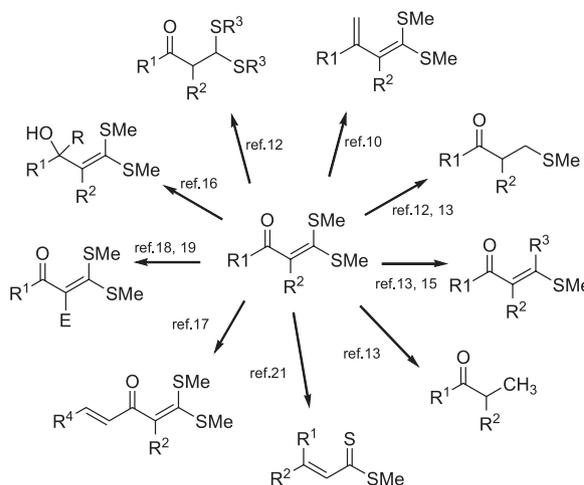
Esquema 5.

Reatividade de α -oxoceteno ditioacetais

Os α -oxoceteno ditioacetais são compostos de alta versatilidade sintética. Possuem dois centros eletrofilicos, o carbono da carbonila e o carbono β à carbonila, e dois centros nucleofílicos, o carbono α à carbonila e o oxigênio da carbonila (Figura 2). Além disso, possuem o grupo SR que pode atuar como grupo abandonador em reações de adição-eliminação no carbono β . A reatividade de α -oxoceteno ditioacetais (*S,S*-acetais) é semelhante à reatividade de β -dialcoxivinilcetonas (*O,O*-acetais)⁸ e de enamionas (*N,O*-acetais).⁹

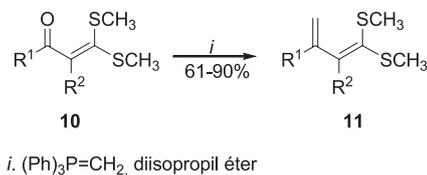
Figura 2. Centros reativos de α -oxoceteno ditioacetais (*S,S*-acetais)

A Figura 3 mostra a variedade de reações que podem ocorrer em α -oxoceteno ditioacetais. Assim, os α -oxocetenos podem sofrer reações de adição à carbonila, adição-eliminação na carbonila, adição ao carbono β à carbonila, adição-eliminação no carbono β , substituição eletrofilica no carbono α , redução da carbonila e redução da dupla ligação.

Figura 3. Modificações químicas em α -oxoceteno ditioacetais

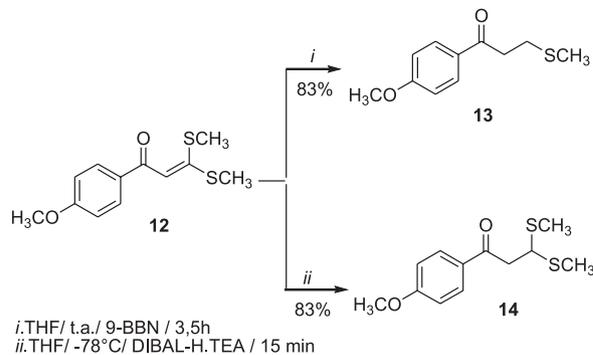
Redução de α -oxoceteno ditioacetais

α -Oxoceteno ditioacetais **10** foram estudados frente a reações de olefinação de Wittig para formar os compostos **11**¹⁰ (Esquema 6). Os dienos **11** foram utilizados como precursores em reações Diels-Alder.¹¹



Esquema 6.

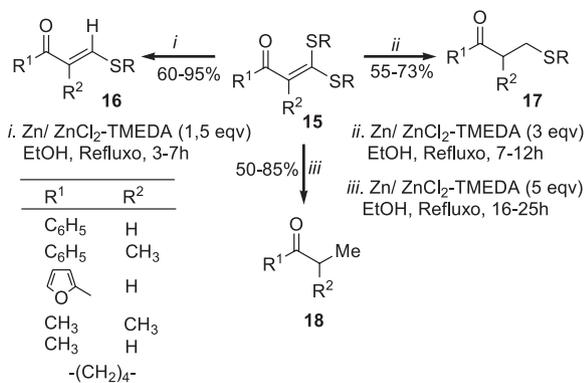
Gammill e colaboradores¹² mostraram a redução seletiva de α -oxoceteno ditioacetais **12** em contato com hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL), produzindo as cetonas ditioalquiladas **14** (redução seletiva da dupla ligação), e com 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN), formando as cetonas tialquiladas **13** (redução da dupla ligação e de um grupo tiometil) (Esquema 7).



Esquema 7.

Yadav e colaboradores¹³ produziram β -metiltiometileno cetonas **16**, β -tiometilcetonas **17** e α -metilcetonas **18** através da redução de

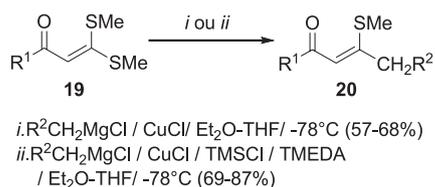
α -oxoceteno ditiocetais **15** com Zn e ZnCl_2 -TMEDA (*N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina). O produto obtido depende da quantidade do agente redutor utilizado, por exemplo, com 1,5 equivalentes apenas um grupo SMe é reduzido; com 3 equivalentes um grupo SMe e a dupla ligação são reduzidos; e com 5 equivalentes os dois grupos SMe e a dupla ligação são reduzidos (Esquema 8).



Esquema 8.

Reações de adição de compostos organo-magnésio, organo-lítio e organo-cobre em α -oxocetenos ditiocetais

Reações com organo-cobre promovem o ataque seletivo ao carbono β carbonila de α -oxocetenos ditiocetais com a eliminação de um dos grupos tioalquil.¹⁴ Mehta e colaboradores¹⁵ testaram duas condições reacionais para a adição de reagente benzilcobre em α -oxoceteno ditiocetais. Os α -oxoceteno ditiocetais **19** sofreram adição no carbono β com $\text{R}^2\text{CH}_2\text{Cu(X)MgCl}$ dando produtos **20** com a configuração exclusiva *Z* (Esquema 9); nenhum vestígio do estereoisômero *E* ou da substituição do segundo grupo tioetil foi observado. Os autores constataram que na presença dos reagentes clorotrimetilsilano (TMSCl) e *N,N,N,N*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) houve um acréscimo no rendimento das reações.

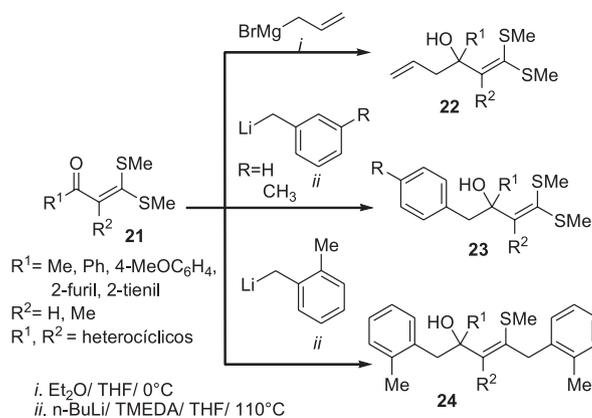


Esquema 9.

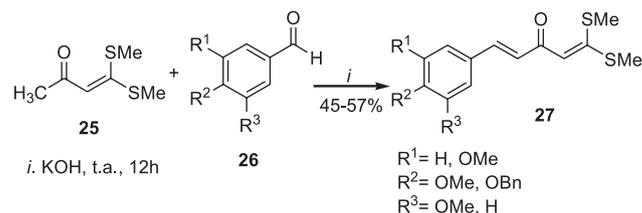
Yadav e colaboradores¹⁶ estudaram as reações de adição de compostos organo-magnésio e organo-lítio em α -oxocetenos ditiocetais **21** (Esquema 10). Mostraram que a reação dos organo-lítios preparados a partir do tolueno ($\text{R}=\text{H}$) e do *m*-xileno ($\text{R}=\text{CH}_3$) frente aos compostos **21** produziram apenas os produtos de adição à carbonila (produto **23**), do mesmo modo que a reação com o organo-magnésio (produto **22**). Já a reação com o *o*-xileno formou produto de adição do organo-lítio à carbonila e ao carbono β (produto **24**).

Reação de condensação aldólica em α -oxocetenos ditiocetais

Os α -oxoceteno ditiocetais aromáticos **27** foram obtidos com o intuito de estudar sua ação contra a leishmania.¹⁷ Apesar de possuírem atividade antileishmaniose moderada, são intermediários versáteis na síntese de uma variedade de novas moléculas. Os compostos **27** foram obtidos a partir da reação de condensação aldólica Claisen-Schmidt do enolato formado *in situ* (reação do 4,4-ditiometil-3-buten-2-ona **25** com KOH) com os benzaldeídos substituídos **26** (Esquema 11).



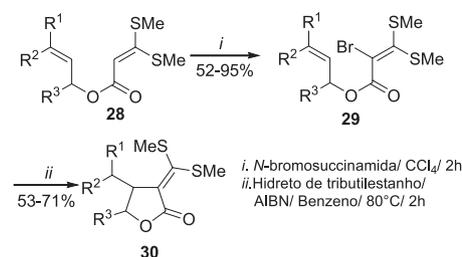
Esquema 10.



Esquema 11.

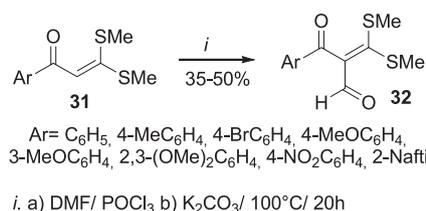
Reações de substituição eletrofílica no carbono α à carbonila

Yamamoto e colaboradores¹⁸ descreveram a adição de bromo ao carbono α carbonila de α -oxoceteno ditiocetais **28** isolando os α -bromo- β -oxoceteno ditiocetais **29** (Esquema 12). A reação dos compostos bromados com hidreto de tributilestanho e azobisisobutironitrila (AIBN) produz as lactonas **30** com rendimentos de moderados a bons.



Esquema 12.

Anabha e Asokan¹⁹ estudaram a reação de formilação no carbono α carbonila de α -oxoceteno ditiocetais. Tal procedimento foi realizado por meio da reação do arilceto ditioceteno **31** com reagente de Vilsmeier-Haack (DMF-POCl_3), formando o 2-aróil-3,3-ditiometil acrilaldeído **32** (Esquema 13).

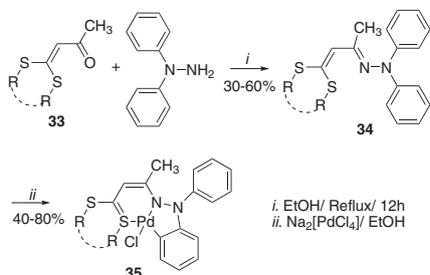


Esquema 13.

Adição-eliminação na carbonila

Ortega-Jiménez²⁰ e colaboradores sintetizaram complexos de paládio derivados do α -difênil-hidrazinoceteno ditiocetais **34**

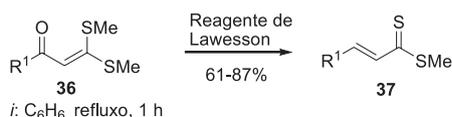
(Esquema 14). Os ligantes **34** foram obtidos através da reação entre os α -xoceteno ditioacetais **33** e *N,N*-difênil-hidrazina. Os compostos **34** quando em contato com $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$ formam os complexos ortopaládio **35** caracterizados por difração de raio-X. Os complexos **35** foram estudados em reações de transmetalção.



Esquema 14.

Formação de tiol ésteres

Nair e colaboradores²¹ sintetizaram tiol ésteres α,β -insaturados **37** a partir da reação entre os α -oxoceteno ditioacetais **36** com o reagente de Lawesson, obtendo bons rendimentos (Esquema 15). Tiol ésteres também podem ser sintetizados tendo como precursor α -hidroxiceteno ditioacetais e o reagente da Lawesson.



Esquema 15.

Síntese de compostos heterocíclicos a partir de α -oxoceteno ditioacetais

Os α -oxocetenos ditioacetais são excelentes precursores na síntese de heterociclos com potencial atividade biológica. Alguns exemplos são apresentados na Figura 4. Vários heterociclos contendo o átomo de enxofre têm sido usados como agente antibacteriano, agente antiviral e no combate ao câncer como, por exemplo, o oltipraz **38**, um representante da classe das 1,2-ditio-3-tionas, que tem se mostrado eficiente no tratamento do câncer de fígado;²² o tioconazol **40**, composto contendo um tiofeno em sua estrutura, possuindo atividade antifúngica;²³ a emtricitabina **42** (-FTC, Emtriva[®]) que é um antirretroviral que atua na inibição da enzima transcriptase reversa do HIV, impedindo a replicação viral;² o racivir consiste na mistura 1:1 do agente anti-HIV -FTC (emtricitabina) **42** e de seu enantiômero +FTC **41**, sendo mais ativo que os isômeros puros, inclusive apresentando ação contra o vírus da hepatite tipo B. O racivir atualmente

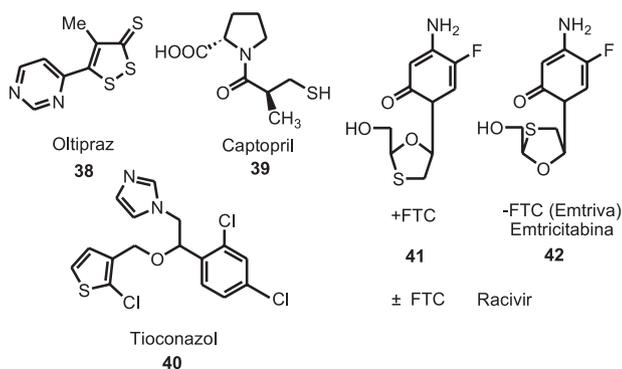


Figura 4. Heterociclos contendo enxofre com ação biológica comprovada

encontra-se em fase clínica II contra o vírus HIV.

Além dos heterociclos contendo enxofre serem importantes para o estudo farmacológico, o grupo tiol também apresenta importância na química medicinal. Por exemplo, o captopril **39** que é um potente hipertensivo atualmente em uso clínico.²⁴

Assim como as β -dialcoxivinil cetonas (*O,O*-acetais),²⁵ e os *N,O*-acetais (enaminonas),²⁶ os α -oxoceteno ditioacetais (*S,S*-acetais) são versáteis precursores para a síntese de diversos heterociclos de 5 e de 6 membros, conforme apresentados na Figura 5.

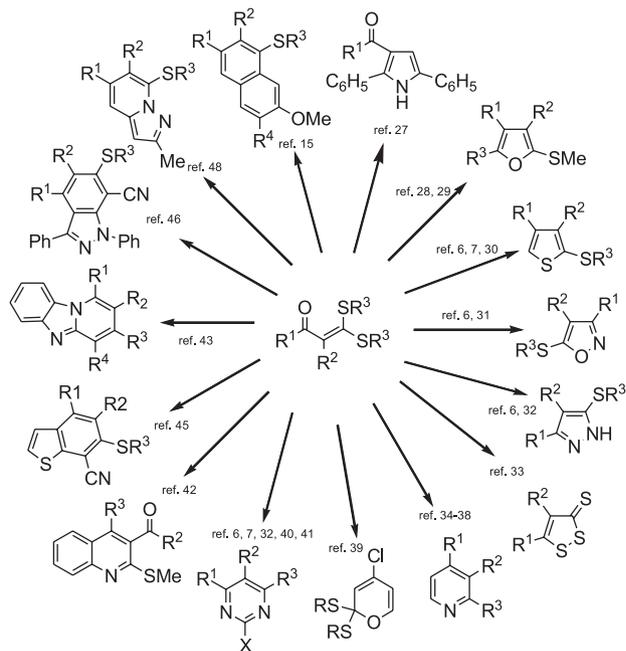
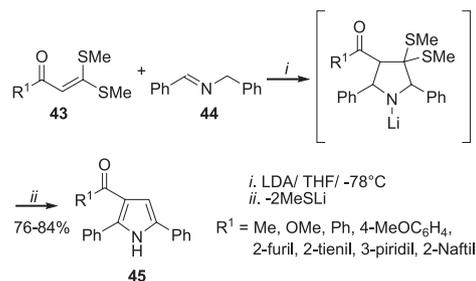


Figura 5. Compostos heterocíclicos derivados de α -oxoceteno ditioacetais

Síntese de anéis de cinco membros

Síntese de pirróis

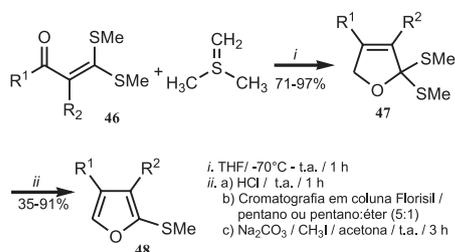
Balu e colaboradores²⁷ sintetizaram pirróis **45** através da cicloadição [3+2] de α -oxoceteno ditioacetais **43** com 1,3-difenil-2-azoalil-lítio **44** (Esquema 16). Os grupos tiometilas atuam como grupos abandonadores promovendo a aromatização do sistema.



Esquema 16.

Síntese de furanos

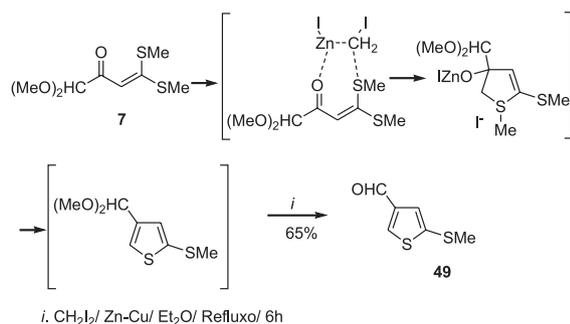
Okazaki e colaboradores²⁸ sintetizaram tiometilfuranos **48** pela reação de α -oxoceteno ditioacetais **46** com o metileto de dimetilsulfônio passando pelos intermediários 2,2-bis(tiometil)-2,5-di-hidrofurônios **47** (Esquema 17). Os tiometilfuranos **47** podem ser obtidos através de três metodologias: solução de HCl catalítico (condição a); cromatografia em coluna florissil (condição b); ou reação com iodeto de metila (condição c). Tiometilfuranos provenientes de α -oxoceteno ditioacetais também podem ser obtidos a partir da condensação de Darzen com o litiobromo acetato de etila em rendimentos moderados.²⁹



Esquema 17.

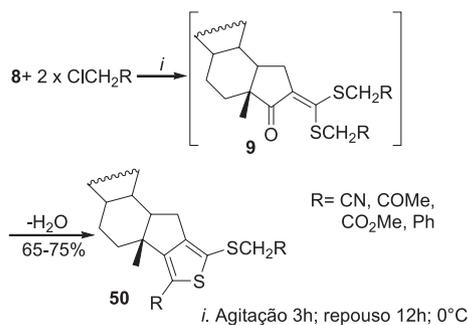
Síntese de tiofenos

Explorando o potencial sintético do composto **7**, o 2-(tiometil)tiofen-4-il]carbaldeído **49** foi obtido a partir de uma suspensão Zn-Cu em éter seco e cristais de iodo (Esquema 18),⁶ condições reacionais semelhante às utilizadas por Bhat e colaboradores³⁰ na síntese de uma gama de tiofenos derivados de α -oxoceteno ditiocetais.



Esquema 18.

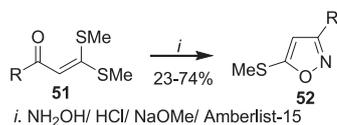
Abdelhaim e colaboradores⁷ sintetizaram tiofenos **50** a partir da ciclização intramolecular de α -oxocetenos ditiocetais **9** derivados do esteroide epiandrosterona (Esquema 19).



Esquema 19.

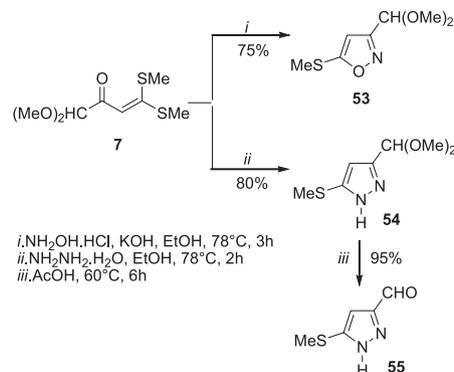
Síntese de isoxazóis e pirazóis

Banerjee e colaboradores³¹ sintetizaram tiometilisoxazóis **52** com atividade antiparasitária, através da reação de α -oxoceteno ditiocetais **51** com cloridrato de hidroxilamina (Esquema 20). A reação procede com o ataque do nitrogênio da hidroxilamina no carbono β e posterior ciclização intramolecular com o oxigênio da hidroxilamina atacando a carbonila dos α -oxoceteno ditiometilacetais, ocorrendo a ciclização e a eliminação de água. Os compostos apresentaram atividade contra *A. ceylanicum* e *N. dubius in vitro* e contra a *N. dubius in vivo*.



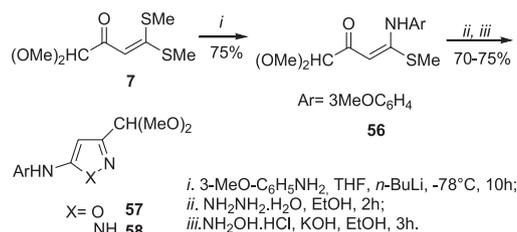
Esquema 20.

Mahata e colaboradores⁶ sintetizaram o 5-tiometilisoxazol **53** e o (3)5-tiometilpirazol **54** com o substituinte aldeído protegido na forma de acetal, a partir da reação entre o 4,4-ditiometil-1,1-dimetoxi-3-buten-2-ona **7** em etanol com cloridrato de hidroxilamina e hidrato de hidrazina, respectivamente (Esquema 21). A desproteção do acetal com ácido acético produz o [(3)5-tiometil-1H-pirazol-(5)3-il]carbaldeído **55** em ótimo rendimento.



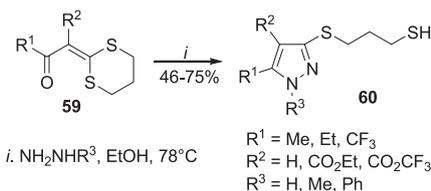
Esquema 21.

O tratamento do composto **7** com aminas levou à formação dos *N,S*-acetais (enaminonas) **56**. O 5-aminoisoxazol **57** e o 5-aminopirazol **58** foram obtidos através da reação da enaminona **56** com hidroxilamina e hidrazina, respectivamente (Esquema 22).⁶ As reações levaram à formação exclusiva dos aminoazóis com a eliminação de tiometanol.



Esquema 22.

Mellor e colaboradores,³² em 1997, sintetizaram 3-tiopirazóis **60** contendo o grupo mercapto a partir de reações do α -oxoceteno ditiocetal **59** com hidrazina, metil-hidrazina e fenil-hidrazina (Esquema 23).



Esquema 23.

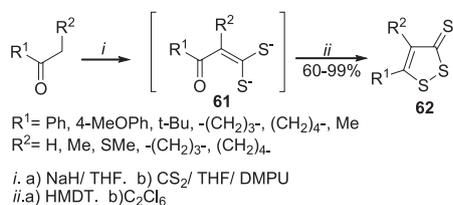
Síntese de ditioltionas

Curphey e colaboradores,³³ em 2000, sintetizaram ditioltionas **62** através dos diânion do ácido 3-oxoditiótico **61**. Os diânions foram convertidos com bons rendimentos em 1,2-ditiol-3-tionas **62** pela ação do hexametildissililano (HMDT) e oxidação com hexafluoroetano (Esquema 24).

Os autores³³ acreditam que a transformação de diânions em ditioltionas procede conforme a sequência de passos apresentada na Figura 6.

Síntese de oxazóis e imidazóis

Abdelhaim e colaboradores⁷ descreveram a obtenção dos heterociclos benzoxazol (X=O) **63** e benzoimidazol (X=NH) **64** através



Esquema 24.

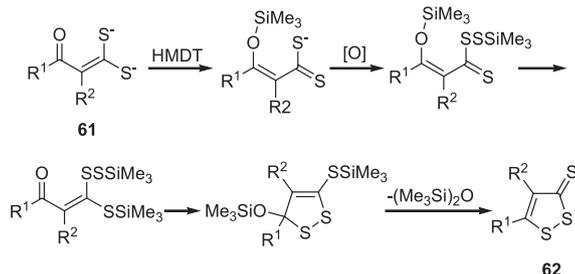
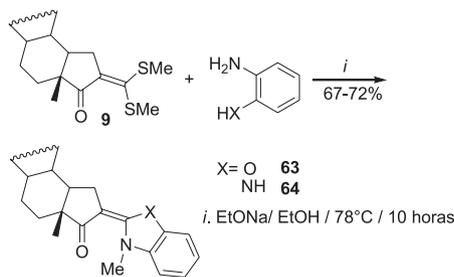


Figura 6. Provável mecanismo de formação de 1,2-ditiol-3-tionas

da reação do α -oxoceteno ditiometilacetilado **9** com *o*-aminofenol e *o*-fenilendiamina, respectivamente (Esquema 25). A reação procede pelo ataque inicial do nitrogênio do dinucleófilo ao carbono β à carbonila, seguida da eliminação de uma molécula de tiometanol. Novo ataque do oxigênio ou nitrogênio do dinucleófilo ao carbono β seguido de uma nova eliminação de um grupo tiometanol, produz os heterociclos **63** e **64**.

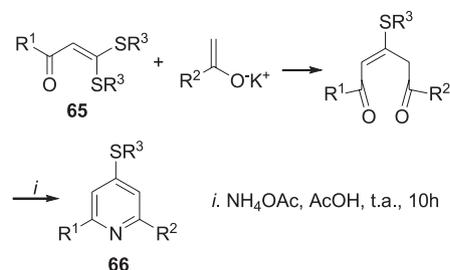


Esquema 25.

Síntese de anéis de seis membros

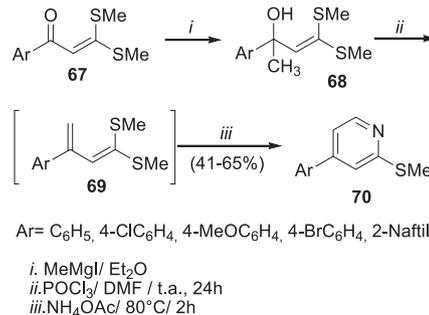
Síntese de piridinas

Potts e colaboradores³⁴ estudaram a reação de α -oxoceteno ditiacetais com os enolatos de cetonas e posterior tratamento do intermediário com acetato de amônia e ácido acético para formar as 4-tioalquilpiridinas **66** (Esquema 26). Piridinas também foram obtidas através da reação dos α -oxoceteno ditiacetais com o enol da acetonitrila (gerado *in situ* com *n*-butil-lítio).³⁵ Em condições reacionais semelhantes, piridinas 2,6-dissubstituídas³⁶ e oligopiridinas também foram sintetizadas.³⁷



Esquema 26.

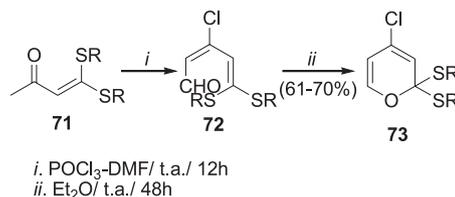
Thomas e Asokan³⁸ desenvolveram em 2002, a partir de α -oxoceteno ditiacetais, a síntese de 4-aryl-2-tiometilpiridinas **70** tendo como precursor as 4,4-ditiometil-1-aryl-3-propen-1-onas **67** (Esquema 27). O intermediário α -hidroxoceteno ditiometilacetilado **68** é sintetizado a partir da reação de adição à carbonila do composto **67** com o reagente de Grignard (preparado *in situ* com iodeto de metila e magnésio). Posteriormente, ocorre a desidratação do intermediário **68** induzido pela presença do reagente de Vilsmeier levando à formação *in situ* do 1,1-ditiometil-3-aryl-1,3-butadieno **69** que reage com o sal de iminoclorometileno na presença de acetato de amônio para formar as 2-tiometilpiridinas substituídas **70**.



Esquema 27.

Síntese de piranos

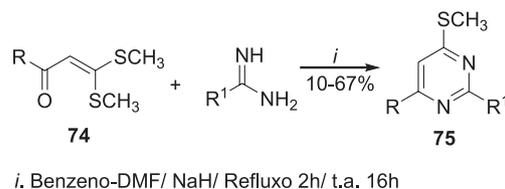
Liu e colaboradores³⁹ sintetizaram di-hidropiranos pela reação de α -oxoceteno ditiacetais com POCl₃-DMF, passando pelo intermediário **72** e posterior ciclização intramolecular à temperatura ambiente por 48 h, formando os di-hidropiranos **73**, com rendimento de 61-70% (Esquema 28).



Esquema 28.

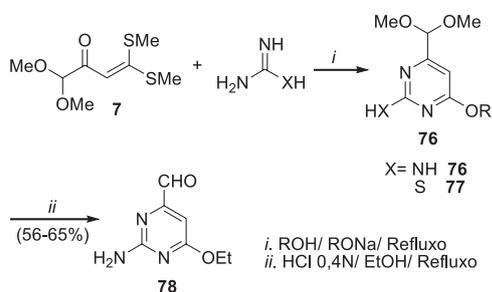
Síntese de pirimidinas

Potts e colaboradores⁴⁰ obtiveram pirimidinas **75** através da reação do α -oxoceteno ditiacetilado **74** com carboxiamidina em solução de benzeno e DMF na presença de hidreto de sódio, com rendimentos de moderados a bons (Esquema 29). A carboxiamidina geralmente é usada em forma de sal e a amidina livre, necessária para a reação, foi obtida através da adição de hidreto de sódio.



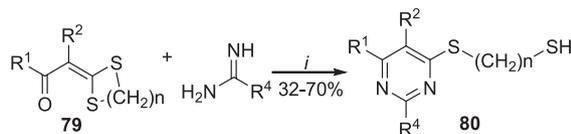
Esquema 29.

O trabalho de Mahata e colaboradores⁶ apresenta também a síntese da 2-aminopirimidina **75** em duas etapas. Primeiramente o precursor **7** reage com a guanidina ou a tiourea para formar a 2-aminopirimidina **76** ou a 2-mercaptopirimidina **77**, respectivamente. A reação da 2-amino-4-alcoxi-6-(dimetoximetil)pirimidina **76** com solução de ácido clorídrico regenera o grupo aldeído formando a [(2-amino-4-etoxi)pirimidin-6-il]carbaldeído **78** (Esquema 30).



Esquema 30.

Mellor e colaboradores,³² em 1997, sintetizaram 4-tiopirimidinas **80** contendo o grupo mercapto a partir de reações do α -oxoceteno ditiocetal **79** com hidrazinas, guanidinas e tioureia (Esquema 31).



i. K₂CO₃, xileno, 140°C, 4h

n = 2, 3

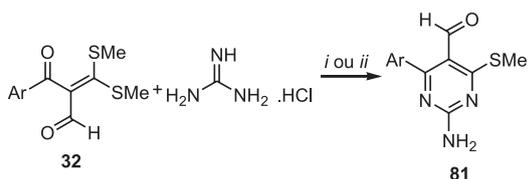
R¹ = Me, Et, CF₃

R² = H, CO₂Et, CO₂CF₃

R⁴ = SH, NHEt, NMe₂, NEt₂

Esquema 31.

Mathews e colaboradores⁴¹ promoveram a síntese de 2-amino-6-aryl-4-(tiometil)pirimidin-5-il carbaldeído **81** a partir do α -oxoceteno ditiocetal **32** e guanidina (Esquema 32). A formação das pirimidinas **81** mostrou ser dependente do solvente utilizado. As reações tendo acetonitrila como solvente apresentaram rendimentos superiores (70-82%) quando comparadas àquelas reações em que a dimetilformamida foi o solvente (40-54%). Embora as reações com DMF apresentassem rendimentos baixos, os autores concluíram que a técnica é limpa e simples para obter as carbaldeítopirimidinas.



i. K₂CO₃/ DMF/ 100°C/ 20h (40-54%)

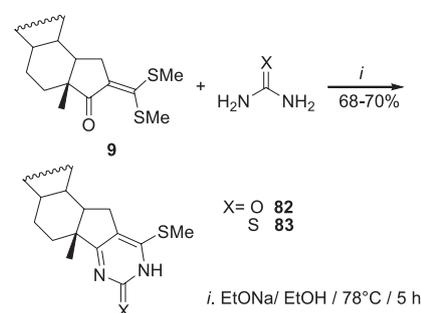
ii. K₂CO₃ / CH₃CN/ 100°C/ 20h (70-82%)

Esquema 32.

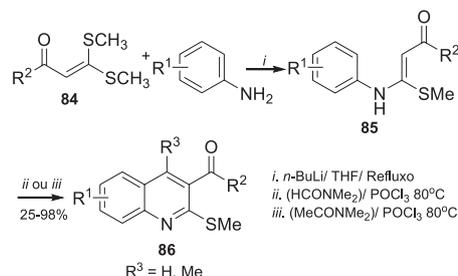
Abdelhaim e colaboradores⁷ descreveram a obtenção dos heterociclos pirimidinona **82** e tiopirimidinona **83** através da reação do α -oxoceteno ditiometilacetal **9** com ureia e tioureia, respectivamente (Esquema 33). Além do estudo de síntese, descreveram a atividade antimicrobiana dos compostos sintetizados.

Síntese de quinolinas

Os α -oxoceteno-*N,S*-arilaminoacetais (enaminonas) **85** foram sintetizados pela reação de anilinas substituídas com os α -oxoceteno-*S,S*-ditiometilacetais **84**.⁴² As enaminonas **85** reagiram com solução do reagente de Vielsmeier (dimetilformamida-POCl₃ ou dimetilacetamida-POCl₃) através de uma ciclização intramolecular com eliminação de água, obtendo-se as 2-tiometilquinolinas **86** com rendimento de 25-98% (Esquema 34). Além disso, os α -oxoceteno ditiocetais **84** reagiram com a *o*-fenilenodiamina, a *m*-fenilenodiamina e o 1,5-diaminonaftaleno para produzir aminoquinolinas.



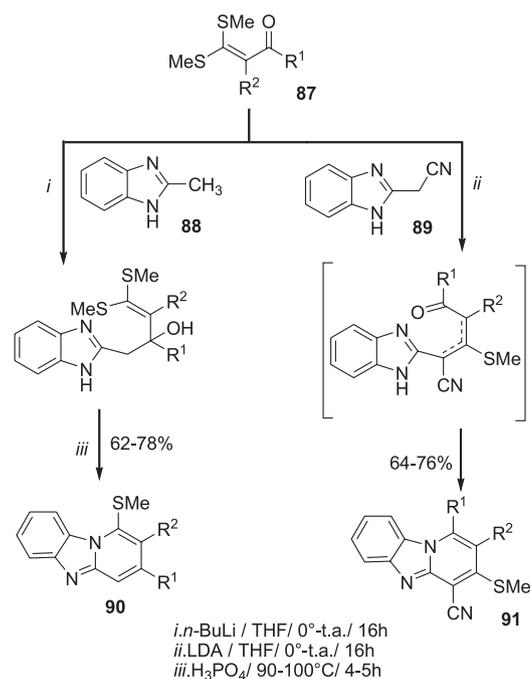
Esquema 33.



Esquema 34.

Síntese de heterociclos condensados

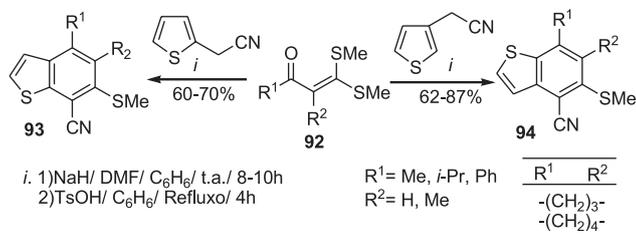
Panda e colaboradores⁴³ sintetizaram pirido[1,2-*a*]benzoimidazóis **90** e **91** envolvendo a ciclocondensação dos ânions do 2-metilbenzoimidazol e do 2-cianometilbenzoimidazol com uma variedade de α -oxoceteno ditiocetais **87**. O ânion derivado do 2-metilbenzoimidazol **88** promoveu adição regioseletiva, atacando a carbonila do α -oxoceteno ditiocetais **87**. Já na reação do anion derivado do 2-cianometilbenzoimidazol **89** com os α -oxoceteno ditiocetais **87** a adição ocorreu seletivamente no carbono β à carbonila (Esquema 35). Piridoindóis também foram sintetizados através da reação do enolato do 1-metil-2-oxoindol com α -oxoceteno ditiocetais com rendimentos moderados a bons.⁴⁴



Esquema 35.

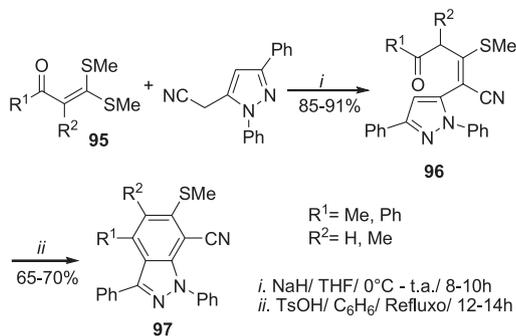
Suresh e colaboradores,⁴⁵ em 2000, sintetizaram os benzotiofenos **93** e **94** através da reação entre 2-tiofenoacetona e 3-tiofenoace-

tonitrila, respectivamente (Esquema 36). A reação se dá pela perda do próton α ao grupo ciano, dos 3- ou 2-tiofenoacetnitrila, gerando um nucleófilo que ataca o carbono β do α -oxoceteno ditiometilacetais **92** que, por posterior ciclização intramolecular e eliminação de um grupo tiometanol, produz os benzotiofenos **93** e **94**.



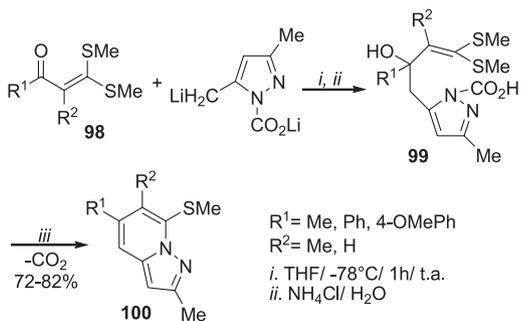
Esquema 36.

Peruncheralathan e colaboradores⁴⁶ sintetizaram os tiometilindazóis **97** em duas etapas, por meio de uma reação envolvendo a adição do 1,3-difenil-5-cianometilpirazol aos α -oxocetenos ditiometilacetais **95** (Esquema 37). Os indazóis **97** foram obtidos através da reação de ciclização intramolecular promovida pela reação do intermediário **96** com o ácido *p*-toluenossulfônico. O enolato derivado do 4-cianometil-2-feniltiazol também foi utilizado como precursor para a síntese de tioalquilbenzotiazóis apresentando rendimentos moderados.⁴⁷



Esquema 37.

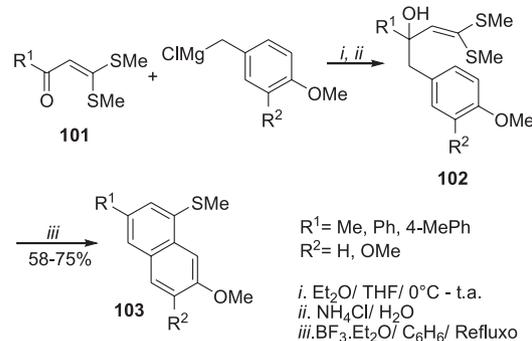
Kishore e colaboradores,⁴⁸ em 1999, promoveram a síntese de pirazolo[1,5-*a*]piridinas **100** através da reação do lítio pirazol-2-carboxilato formado *in situ* com o α -oxoceteno ditiometilacetais **98**. O reagente organometálico adiciona-se à carbonila dos α -oxoceteno ditiometilacetais formando o intermediário **99**, que sofre ciclização intramolecular com eliminação de CO_2 e MeSH, seguida de desidratação para formar o pirazolo[1,5-*a*]piridina **100** em bons rendimentos (Esquema 38). Benzóisoxazóis foram sintetizados de maneira semelhante, tendo como precursor o 5-litiometil-3-metilisoxazol (gerado *in situ*).⁴⁹



Esquema 38.

Balu e colaboradores⁵⁰ realizaram a reação de anelacão de naftalenos partindo dos α -oxoceteno ditiometilacetais com a eliminação

de ambos os grupos tioalquilas. O trabalho realizado por Mehta e colaboradores¹⁵ proporcionou a manutenção de um dos grupos tiometil no naftaleno. A reação de α -oxoceteno ditiometilacetais **101** com os reagentes de Grignard cloreto de 4-metoxibenzilmagnésio ($R^2=\text{H}$) e cloreto de 3,4-dimetoxibenzilmagnésio ($R^2=\text{OMe}$) formou os α -tiometilnaftalenos **103** (Esquema 39).



Esquema 39.

CONCLUSÃO

Esta revisão mostrou a importância de α -oxoceteno ditiometilacetais como intermediários em síntese orgânica, tanto por sua variedade de centros reativos como pela sua utilização como precursor na síntese de compostos heterocíclicos funcionalizados. As reações envolvem bons rendimentos e procedimentos experimentais relativamente simples, priorizando técnicas que permitem a introdução direta de átomos de enxofre na estrutura dos compostos. A presença de grupos tioalquil, tioaril ou do átomo de enxofre na estrutura desses heterociclos pode acrescentar uma variação no potencial biológico destes compostos.

REFERÊNCIAS

- Konaklieva, M. I.; Plotkin, B. J.; *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* **2006**, *1*, 177.
- Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Vellaco Jr., W. T.; *Quim. Nova* **2008**, *31*, 2111.
- Peruncheralathan, S.; Khan, T. A.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10030; Munday, R.; Munday, C. M.; *Carcinogenesis* **2004**, *25*, 1721.
- Hojo, M.; Masuda, R.; *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 963.
- Ali, S. M.; Tanimoto, S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 684.
- Mahata, P. K.; Syam Kumar, U. K.; Sriram, V.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2631.
- Abdelhalim, M. M.; El-Saidi, M. M. T.; Rabie, S. T.; Elmegeed, G. A.; *Steroids* **2007**, *72*, 459.
- Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. Z.; Moura, S.; Sinhorin, A. P.; Cunico, W.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; Flores, A. C. F.; *Synthesis* **2003**, 2353.
- Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 89; Ferraz, H. M. C.; Gonçalves, E. R. S.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 957.
- Masson, S.; Thuillier, A.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4085.
- Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1509.
- Gammill, R. B.; Sobieray, D. M.; Gold, P. M.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3555.
- Yadav, K. M.; Suresh, J. R.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4679.
- Dieter, R. K.; Silks, L. A.; Fishpaugh, J. A.; Kastner, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4679.
- Mehta, B. K.; Nandi, S.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12843.

16. Yadav, K. M.; Mohanta, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14049.
17. Pandey, S.; Suryawanshi, S. N.; Gupta, S.; Srivastava, V. M. L.; *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 751.
18. Yamamoto, M.; Furusawa, A.; Iwasa, S.; Kohmoto, S.; Yamada, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 1550.
19. Anabha, E. R.; Asokan, C. V.; *Synthesis* **2006**, 151.
20. Ortega-Jiménez, F.; López-Cortés, J. G.; Ortega-Alfaro, M. C.; Toscano, A.; Penieres, G.; Quijada, R.; Alvarez, C.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 454.
21. Nair, S. K.; Jose, A. M.; Asokan, C. V.; *Synthesis* **2005**, 1261.
22. Wang, J.-S.; Shen, X.; He, X.; Zhu, Y.-R.; Zhang, B.-C.; Wang, J.-B.; Qian, G.-S.; Kuang, S.-Y.; Zarba, A.; Egner, P. A.; Jacobson, L. P.; Munoz, A.; Helzlsouer, K. J.; Groopman, J. D.; Kensler, T. W.; *Natl. Cancer Inst.* **1999**, *91*, 347.
23. Chevreuil, F.; Landreau, A.; Seraphin, D.; Larcher, G.; Bouchara, J.-P.; Richomme, P.; *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2006**, *21*, 293.
24. Ondetti, M. A.; Rubin, B.; Cushman, D. W.; *Science* **1977**, *196*, 441.
25. Martins, M. A. P.; Pereira, C. M. P.; Zimmermann, N. E. Z.; Cunico, W.; Moura, S.; Beck, P.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 261.
26. Martins, M. A. P.; Cunico, W.; Brondani, S.; Peres, R. L.; Zimmermann, N.; Rosa, F. A.; Fiss, G. F.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G.; *Synthesis* **2006**, 1485.
27. Balu, M. P.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 6771.
28. Okazaki, R.; Negishi, Y.; Inamoto, N.; *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3819.
29. Datta, A.; Pooranchand, D.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7631.
30. Bhat, L.; Thomas, A.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10377.
31. Banerjee, A. K.; Bandyopadhyay, S.; Gayen, A. K.; Sengupta, T.; Das, A. K.; Chatterjee, G. K.; Chaudhuri, S. K.; *Arzneimittel-Forschung (Drug Res.)* **1994**, *44*, 863.
32. Mellor, J. M.; Schofield, S. R.; Korn, S. R.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17163.
33. Curphey, T. J.; Libby, A. H.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6977.
34. Potts, K. T.; Winslow, P. A.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5405.
35. Gupta, A. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3703.
36. Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3027.
37. Potts, K. T.; Raiford, K. A. G.; Keshavarz-K., M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2793.
38. Thomas, A. D.; Asokan, C. V.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2273.
39. Liu, Y.; Dong, D.; Liu, Q.; Qi, Y.; Wang, Z.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 28.
40. Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4841.
41. Mathews, A.; Asokan, C. V.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7845.
42. Mahata, P. K.; Venkatesh, C.; Syam Kumar, U. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3966.
43. Panda, K.; Suresh, J. R.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3498.
44. Barun, O.; Patra, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3797.
45. Suresh, J. R.; Barun, O.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8153.
46. Peruncheralathan, S.; Khan, T. A.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3457.
47. Hegde, V. S.; Kolavi, G. D.; Khazi, I. A. M.; *Synthetic Commun.* **2006**, *36*, 2983.
48. Kishore, K.; Reddy, K. R.; Suresh, J. R.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7645.
49. Pooranchand, D.; Satyanarayana, J.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Synthesis* **1993**, 241.
50. Balu, M. P.; Singh, G.; Ila, H.; Junjappa, H.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 117.