SÍNTESE DA HOMODOPA VIA REAÇÃO RADICALAR UTILIZANDO O PAR BIMETÁLICO Zn/CuI.

Amaruza Damiana de Souza

Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF

Campos dos Goytacazes/RJ

Agosto de 2006

SÍNTESE DA HOMODOPA VIA REAÇÃO RADICALAR UTILIZANDO O PAR BIMETÁLICO Zn/CuI.

Amaruza Damiana de Souza

Monografia apresentada ao Laboratório de Ciências Químicas do Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro para a obtenção do Grau de Licenciado em Química.
Orientador: Prof. Dr. Edmilson José Maria – UENF
Co-orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos

Campos dos Goytacazes/RJ

Agosto de 2006

SÍNTESE DA HOMODOPA VIA REAÇÃO RADICALAR UTILIZANDO O PAR BIMETÁLICO Zn/CuI

Amaruza Damiana de Souza

Monografia apresentada ao Laboratório de Ciências Químicas do Centro de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro para a obtenção do Grau de Licenciado em Química.

Aprovada em agosto de 2006.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro Matos - UENF

Prof. Dr. Gabriel Henrique da Silva – UENF

Prof. Dr. Edmilson José Maria – UENF
(Orientador)

Campos dos Goytacazes/RJ

Agosto de 2006

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus por me dar força para superar todos os obstáculos em minha vida e por tudo que ele tem me proporcionado.

Agradeço à minha mãe, por ter me proporcionado chegar até aqui com seu exemplo de força e coragem.

Agradeço à minha filha, presente de Deus, por me dar mais um motivo para continuar a minha jornada.

Agradeço ao meu grande amor, que soube ter serenidade nos momentos de tribulação e por me apoiar sempre.

Agradeço aos meus amigos, principalmente os da UENF que contribuíram (in)diretamente para o meu avanço rumo ao sucesso.

Agradeço ao professor Alexandre Moura Stumbo pelo incentivo à vida científica que muito contribuiu para minha formação acadêmica.

Agradeço a todos os professores da UENF e também aqueles por quem eu já passei em outras instituições.

Agradeço ao meu orientador Edmilson José Maria pelos ensinamentos, compreensão e pelo desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço aos amigos Angélica, Júlio César, Fernanda, Carla, Ana Cristina e Thiago, sem vocês, eu não teria chegado até aqui.

Para que não continuemos crianças ao sabor das ondas, agitados por qualquer sopro de doutrina, ao capricho da malignidade dos homens e de seus artifícios enganadores. Efe 4,14

RESUMO

O presente trabalho trata da síntese da homodopa, um agente anti-parkinsoniano e anti-hipertensivo, via reação radicalar em presença do par bimetálico Zn/CuI.

A doença de Parkinson ocorre quando certos neurônios morrem ou perdem a capacidade de atuar no controle dos movimentos do corpo. É causada pela diminuição dos neurônios produtores de dopamina, substância que permite a comunicação entre células nervosas. Como consequência, a pessoa com Parkinson pode apresentar tremores, rigidez dos músculos, dificuldade de caminhar, dificuldade de se equilibrar e de engolir. Como esses neurônios morrem lentamente, esses sintomas são progressivos no decorrer de anos.

O acoplamento carbono-carbono via radicalar ocorre em condições neutras e tem se tornado de grande interesse devido sua versatilidade em trabalhar com moléculas altamente polifuncionalizadas, com rendimentos satisfatórios.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **6**

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA **8**

2.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE REAÇÕES RADICALARES 8
2.2 EXEMPLO DE REAÇÕES RADICALARES 9
2.2.1 Estabilização dos radicais por perda de uma molécula *9*
2.2.2 Acoplamento radicalar *12*
2.2.3 Radicais formados por redução *12*
2.2.4 Radicais formados por oxidação *13*
2.3 GERAÇÃO DE RADICAIS POR INTERAÇÃO DE HALOGENETOS DE ALQUILA COM UM DOADOR MONOELETRÔNICO; REAÇÃO DE ADIÇÃO SOBRE AS OLEFINAS ELETRÓFILAS. 17
2.3.1 O magnésio: *17*
2.3.2 O iodeto de samário SmI_2 ..... *20*
2.4 REAÇÃO DE LUCHE ET AL 27

3 OBJETIVOS **32**

4 METODOLOGIA **33**

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS **35**

5.1 SÍNTESE DO ÁLCOOL-4-HIDROXI-3-METOXI-BENZÍLICO **2** 36
5.2 SÍNTESE DO 4-HIDROXI-3-METOXI-IODETO DE BENZILA **3** 36
5.3 SÍNTESE DE 4-HIDROXI-3-METOXI-2'-CIANO-ETIL-BENZENO **4** 36

6 MATERIAIS E MÉTODOS **37**

7 PARTE EXPERIMENTAL **38**

8 CONCLUSÃO **41**

9 ESPECTROS/ ANÁLISES **42**

REFERÊNCIAS **51**

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central é dividido em autonômico e somático. No primeiro a ação independe da vontade do ser vivo (ex.: batimentos cardíacos, digestão), no segundo está relacionada com as funções controladas pela consciência (ex.: locomoção e respiração) (ATLAS, 2001).

O sistema nervoso autonômico divide-se em simpático e parassimpático, atuando nos movimentos de contração e relaxamento, indiscriminadamente.

O sistema parassimpático é controlado por uma substância (neurotransmissor) chamada acetilcolina e o sistema simpático é controlado por uma substância (neurotransmissor) chamada dopamina. O organismo de uma pessoa normal deve funcionar em um equilíbrio entre a produção dos neurotransmissores acetilcolina e dopamina, se houver diminuição da produção de dopamina caracteriza-se a síndrome conhecida por Doença de Parkinson ou Mal de Parkinson (WILMORE; COSTILL, 2001).

Esta é uma doença que ocorre quando certos neurônios morrem ou perdem a capacidade de atuar no controle dos movimentos do corpo. É causada pela diminuição dos neurônios produtores de dopamina, substância que permite a comunicação entre células nervosas. Como consequência, a pessoa com Parkinson pode apresentar tremores, rigidez dos músculos, dificuldade de caminhar, dificuldade de se equilibrar e de engolir. Como esses neurônios morrem lentamente, esses sintomas são progressivos no decorrer de anos (MACHADO; HAERTEL, 2005).

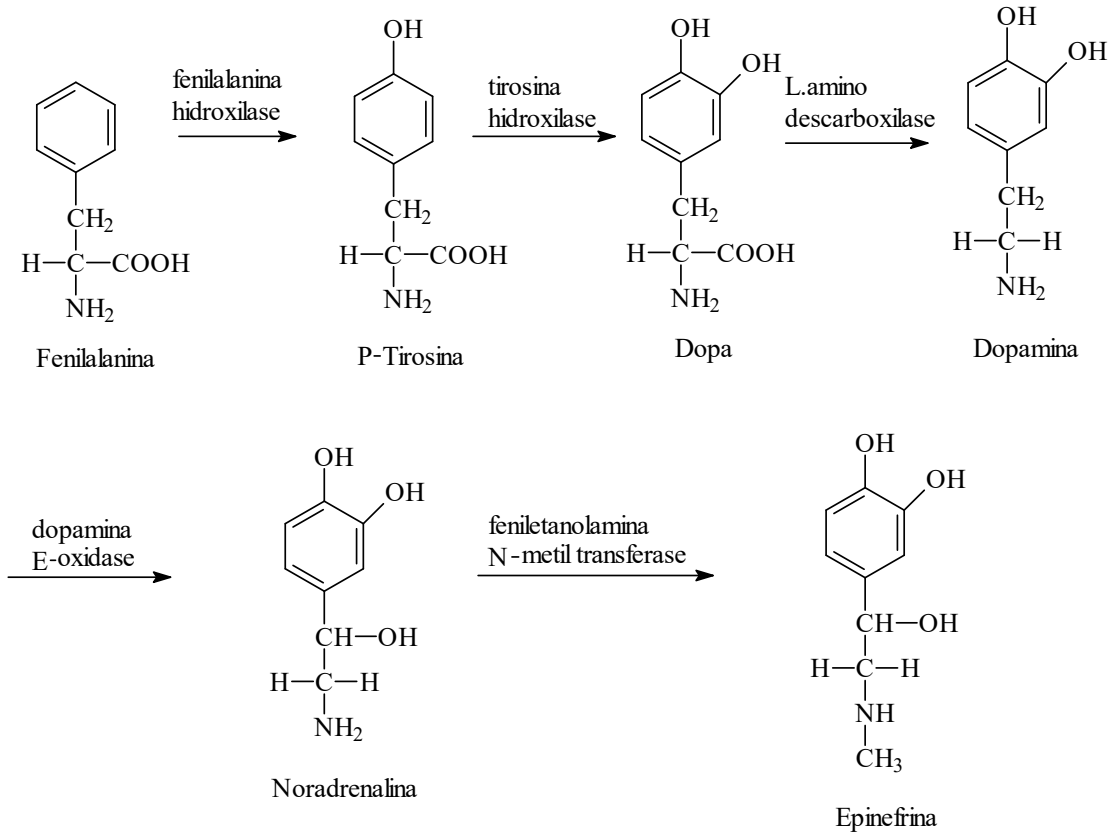
Não se sabe exatamente por que essas células morrem. Algumas teorias dizem que isso pode ser provocado pela utilização de medicamentos/drogas neurolépticas. Outras afirmam que a doença pode ter uma característica hereditária, sendo geneticamente determinada. Existem outras teorias, mas nenhuma foi confirmada (JANKOVIV, 2001).

Abaixo verifica-se a ação dos efeitos simpáticos e parassimpáticos cuja participação da dopamina é fundamental.

Efeitos autonômicos diretos da atividade nervosa sobre alguns órgãos:

ÓRGÃO	SIMPÁTICO	PARASSIMPÁTICO
Bexiga	Relaxa	Contrai
Esfíncter	Contrai	Relaxa
Músculo liso bronquiolar	Relaxa	Contrai

Biossíntese das catecolaminas envolvidas nos processos neurológicos:



O interesse recente em aminas biogênicas e aminoácidos tem sido evidenciado pela introdução da Dopa e α-metil-dopa como agentes anti-Parkinsoniano e anti-hipertensivo, respectivamente.

O presente trabalho trata da síntese da homodopa, um promissor agente anti-parkinsoniano e anti-hipertensivo por uma via radicalar inédita, utilizando o par bimetálico Zn/CuI.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Considerações gerais sobre reações radicalares

A reação radicalar é uma reação em cadeia que pode ser subdividida em três etapas: iniciação, propagação e terminação.

A etapa de iniciação é aquela em que a clivagem homolítica ocorre por meio da luz, calor ou pequenas quantidades de peróxidos, azocompostos, alquilnitratos, eletrólise e outros métodos.

$$Cl_2 \xrightarrow{calor} {}_2\,Cl^-$$

$$ROOR \longrightarrow {}_2RO^-$$

$$\underset{\underset{O}{\|}}{RC}-OO\underset{\underset{O}{\|}}{CR} \longrightarrow {}_2\dot{R} + 2\,CO_2$$

$$R-N=N-R \longrightarrow {}_2R^{\bullet} + N_2$$

$$RO-NO_2 \longrightarrow R\dot{O} + NO_2$$

$$RCO_2^- \xrightarrow{-\,e^-} RCO_2^{\bullet} \longrightarrow R^{\bullet} + CO_2$$

Um quantum de luz ou qualquer outra forma de energia radiante possui uma frequência apropriada para iniciar o processo, a luz incidente pode ser absorvida e a ligação quebra-se, formando dois radicais.

$$P\text{--}P + x\ kcal \xrightarrow{hv} 2P^{\bullet}$$

A fase de propagação será aquela em que $P^{\bullet}$ ataca a molécula A—B, gerando $B^{\bullet}$.

O radical $B^{\bullet}$ é a fase dita de propagação que pode se repetir várias vezes. O esquema geral é mostrado abaixo (CADOGAN; HEY, 1954):

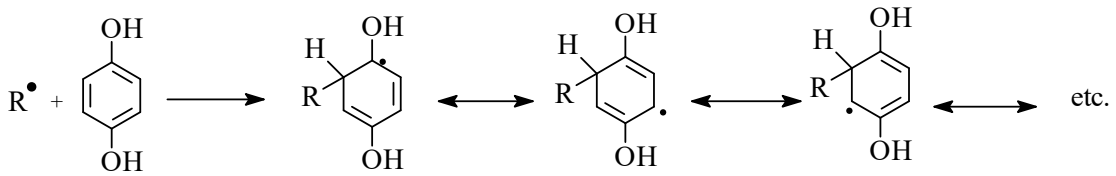
$$P^{\bullet} + A-B \longrightarrow P-A + B^{\bullet}$$

$$B^{\bullet} + C-D \longrightarrow B-C + D^{\bullet}$$

$$D^{\bullet} + A-B \longrightarrow D-A + B^{\bullet}$$

A cadeia termina, seja por acoplamento de dois radicais, seja pela formação de radicais estáveis.

Um certo número de compostos (ditos inibidores radicalares), em particular os fenóis e as aminas aromáticas (ALTWICKER, 1967), são susceptíveis de finalizar a reação em cadeia pela formação de radicais livres fortemente deslocalizados e, por conseguinte, muito pouco reativos. É o caso, dentre outros da hidroquinona (ALTWICKER, 1967).



Esquema 1 - formação de inibição radicalar pela hidroquinona.

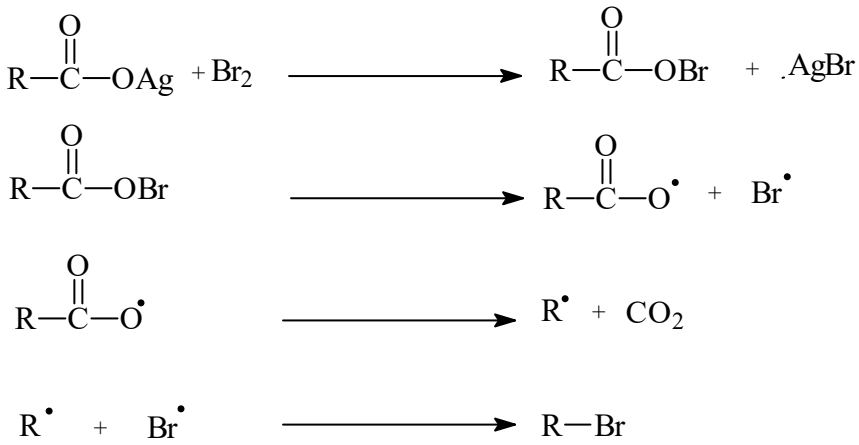
2.2 Exemplo de reações radicalares

Uma vez formados os radicais podem conduzir a diferentes tipos de reações: eles podem estabilizar-se perdendo uma molécula, dimerizar, acoplar-se com outro radical ou ainda adicionar-se a uma olefina.

2.2.1 Estabilização dos radicais por perda de uma molécula

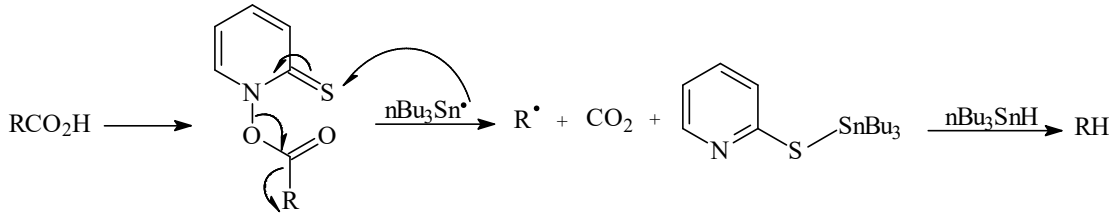
Os radicais livres podem clivar-se resultando em uma entidade estável e novos radicais. Esta clivagem ocorre logo que o radical comporta um elétron não emparelhado sobre um heteroátomo ao invés de um átomo de carbono.

Os sais de prata de ácidos carboxílicos, tratados com bromo conduzem a um hipobrometo de acila que se cliva de uma maneira homolítica com perda de CO_2; o comportamento dos radicais presentes conduz a formação de um brometo de alquila (reação de Hans Diecker-Borodin) (CRISTAL; FIRTH, 1961).



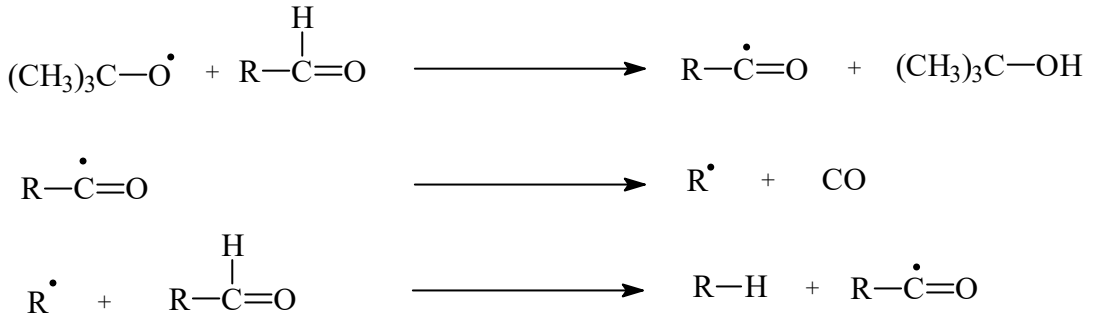
Esquema 2 - reação de Hans Diecker-Borodin

Um outro exemplo importante é o da descarboxilação de ácidos descritos por Barton et al (1983).



Esquema 3 - descarboxilação de ácidos

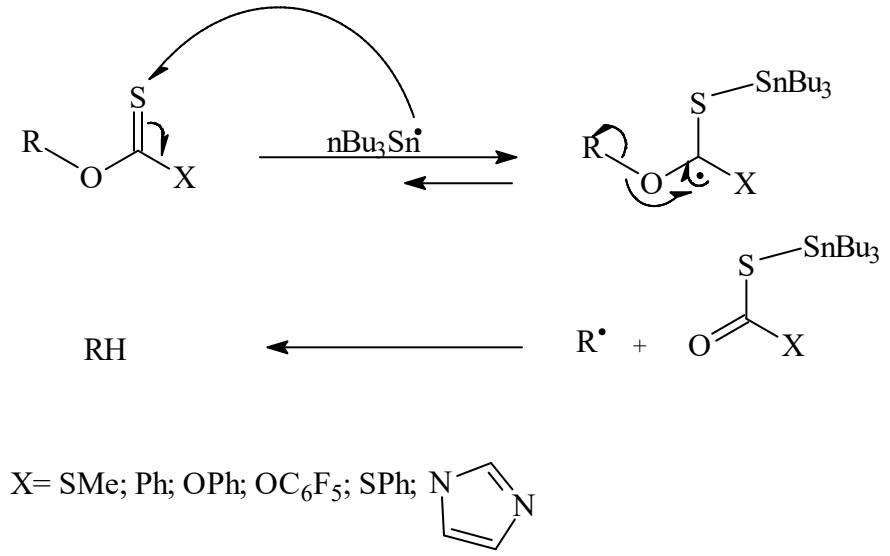
A clivagem radicalar permite a descarbonilação de aldeídos (WIJNEN, 1960) segundo o mecanismo abaixo:



Esquema 4 - descarbonilação de aldeídos

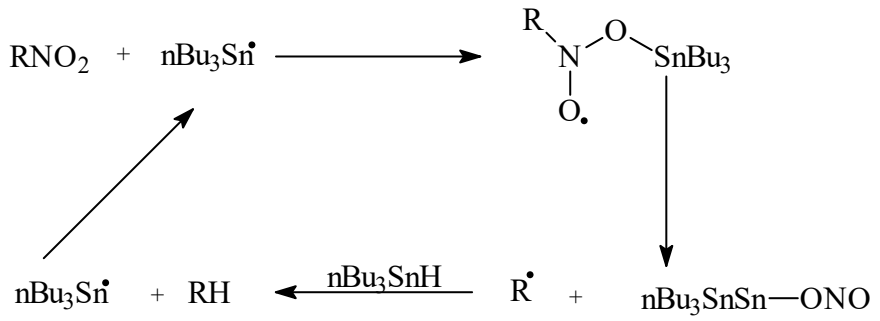
O deslocamento da função hidroxila por um hidrogênio se faz tradicionalmente formando o éster sulfônico que é tratado por $LiAlH_4$.

Um método mais suave consiste em preparar o derivado tiocarboxilado e tratá-lo com $_nBu_3SnH$:



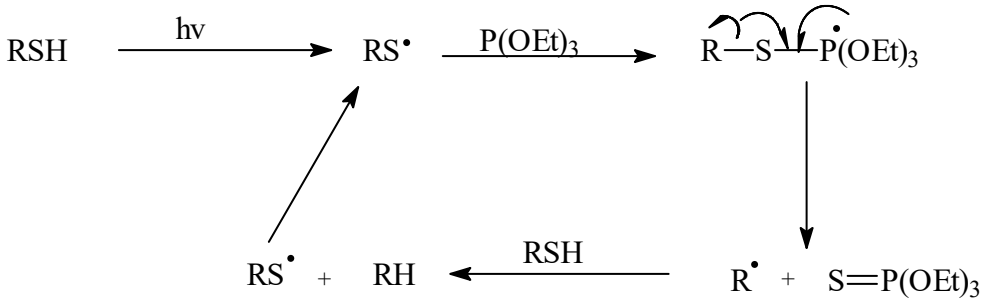
Esquema 5 - preparação do derivado tiocarboxilado

A reação de desnitração pode ser obtida diretamente pelo $_{n}Bu_3SnH$ segundo o esquema seguinte:



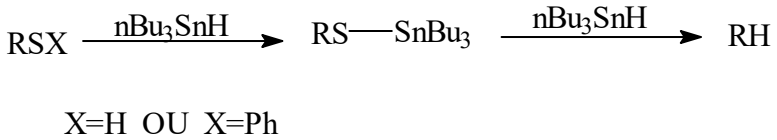
Esquema 6 - reação de desnitração

Um caso interessante é o da reação de dessulfurização que pode ser realizada de duas formas diferentes: a primeira forma consiste em tratar o radical $RS^{\bullet}$ por um trialquilfosfito.



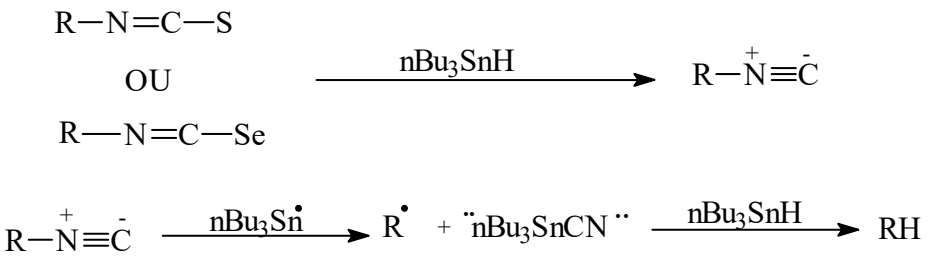
Esquema 7 - reação de dessulfurização (tratamento por trialquil fosfito)

A segunda forma consiste em tratar RSH diretamente pelo $_nBu_3SnH$ em presença de Al_3N.



Esquema 8 - reação de dessulfurização (tratamento pelo nBu_3SnH)

Enfim, podemos mencionar a reação de desaminação a partir do derivado isonitrila.



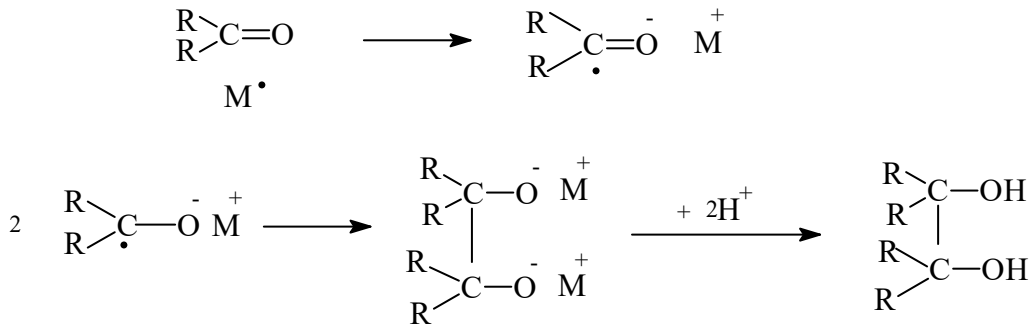
Esquema 9 - reação de desaminação a partir do derivado isonitrila

2.2.2 <u>Acoplamento radicalar</u>

Essas reações são observadas logo que um radical é gerado seja por redução de um centro eletrofílico, seja por oxidação de um sitio nucleofílico.

2.2.3 <u>Radicais formados por redução</u>

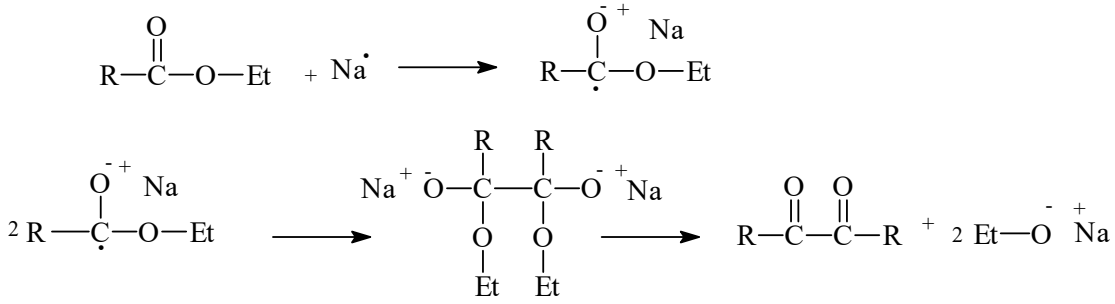
Das cetonas (MC CLELLAND, 1964)



Esquema 10 - radicais formados por redução das cetonas

Os íons radicais obtidos por ação de um metal redutor (Na, Mg, Zn, Al) sobre o derivado carbonilado, ou por eletrólise, são susceptíveis de dimerizar.

Dos ésteres (RÜCHARDT, 1970):

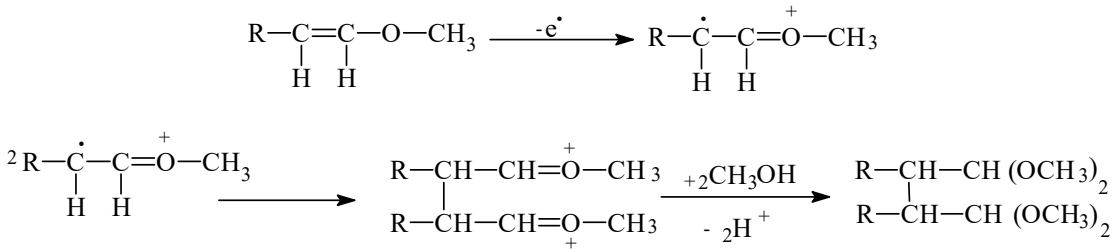


Esquema 11- radicais formados por redução dos ésteres

Os ésteres dão igualmente uma reação de acoplamento sob influência redutora do sódio.

2.2.4 Radicais formados por oxidação

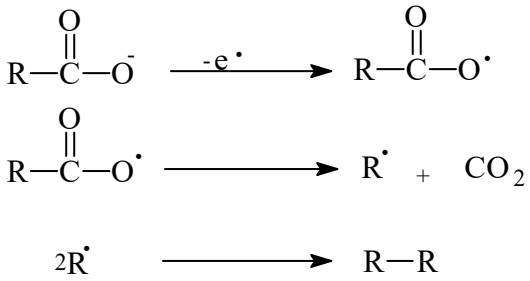
A oxidação eletrofílica dos enol ésteres em metanol fornece os acetais do succinaldeído, segundo o mecanismo seguinte:



Esquema12 - radicais formados por oxidação

No momento da eletrólise dos sais de ácido carboxílicos, produz-se uma oxidação anódica do ânion carboxilato com formação de radicais estáveis que perdem CO_2.

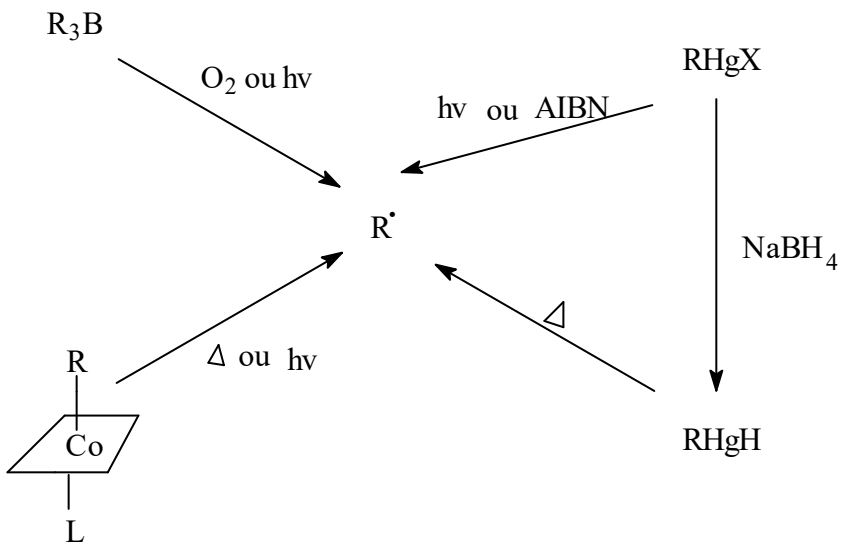
Os radicais alquilados formados dimerizam:



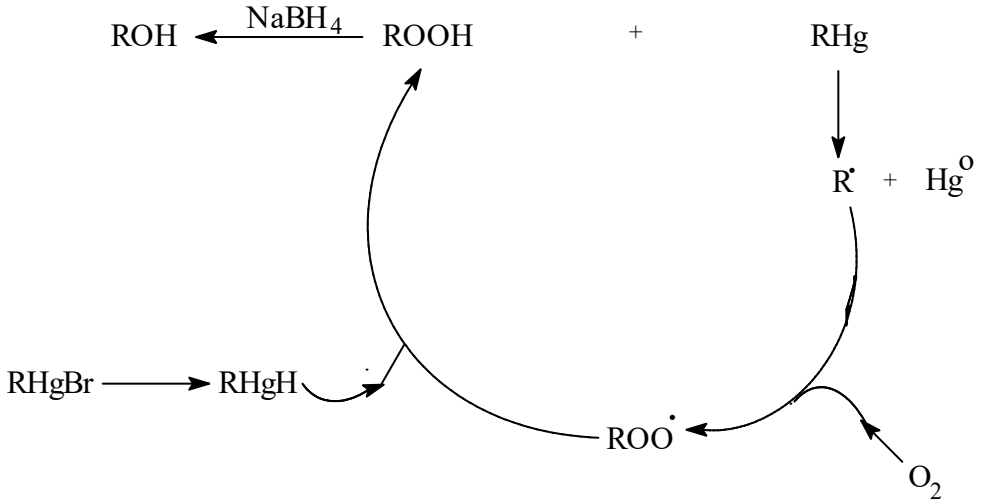
Esquema 13 - reação de Kolbe

Essa reação, dita de Kolbe (FINKELSTEIN; PETERSON, 1960), é utilizada em síntese.

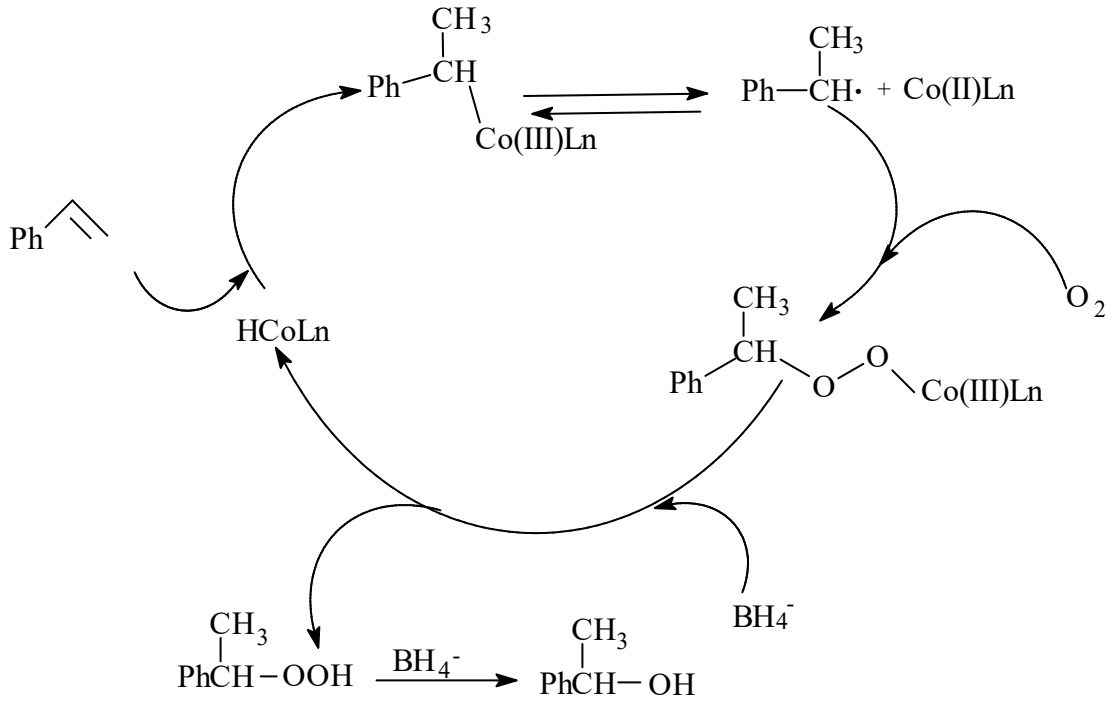
Os organoboranos (esquema 14), os organomercúricos (esquema 15) e os organocobálticos (esquema 16) podem gerar os radicais em condições particularmente suaves. Após a reação com uma molécula de oxigênio e redução pelo BH_4^-, esses radicais fornecem os álcoois correspondentes:



Esquema 14 - geração de radicais a partir de organometálicos

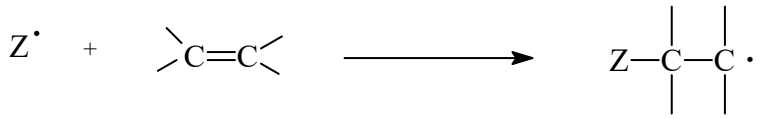


Esquema 15 - reação de formação de álcool a partir de organomercúricos



Esquema 16 - reação de formação de álcool a partir de organocobálticos.

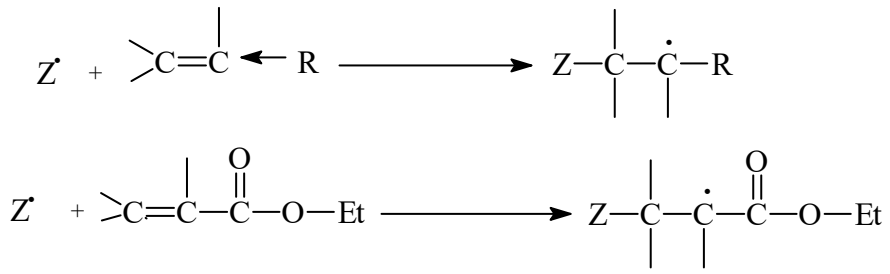
As reações de adição radicalar procedem, comumente por um mecanismo em Adição radicalar. Na cadeia, o ataque gera um radical carbonado



Esquema 17 - reação de adição radicalar por um mecanismo em cadeia

A facilidade do ataque varia de uma maneira importante com a estrutura: em alguns casos é difícil de estabelecer as correlações com os efeitos eletrônicos.

A orientação da adição é determinada pela estabilidade do radical formado.

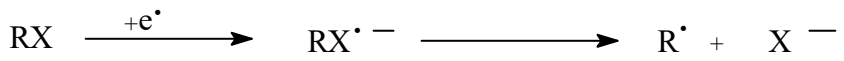


Esquema 18 - reação de adição radicalar estereoespecífica.

Do ponto de vista estereoquímico a adição radicalar é às vezes estereoespecífica e corresponde a uma adição trans (BOHM; ABELL, 1962).

2.3 Geração de radicais por interação de halogenetos de alquila com um doador monoeletrônico; reação de adição sobre as olefinas eletrófilas.

Uma outra aproximação consistiria na injeção de um elétron sobre uma molécula neutra conduzindo a um ânion radical que evoluirá para gerar um radical:



Esquema 19 - geração de um radical através da injeção de um elétron sobre uma molécula neutra.

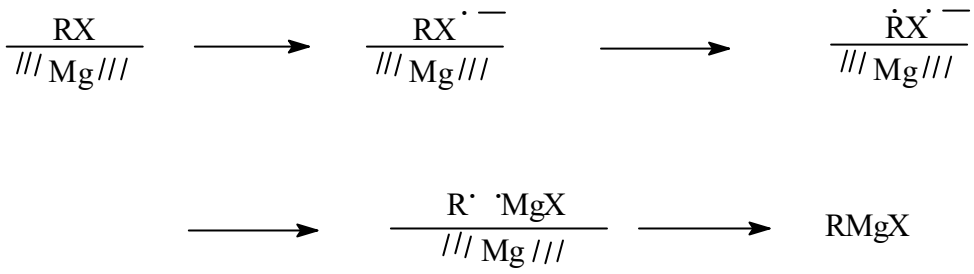
Dentre os doadores de elétrons, os metais constituem uma classe interessante e variada.

2.3.1 O magnésio:

Numerosos trabalhos têm sido efetuados para colocar em evidência os aspectos radicalares da reação de Grignard (WALBORSKY, 1990).

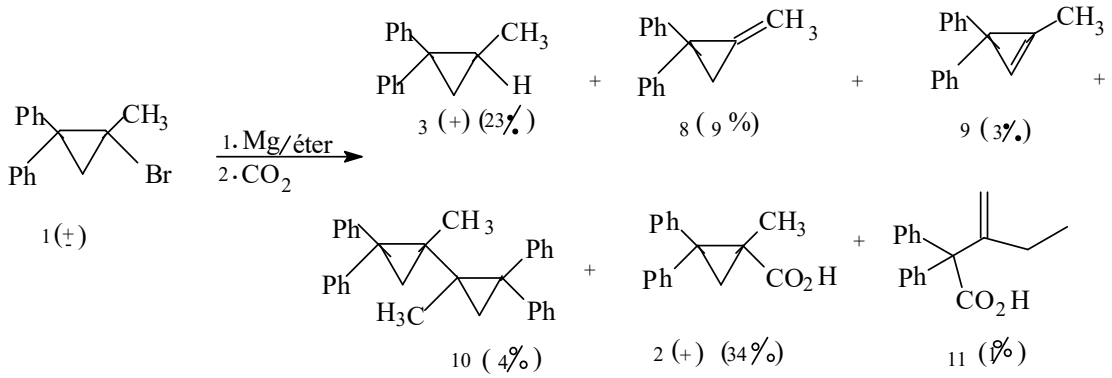
Garst (MOLANDER; KENNY, 1989) (esquema 20) tem sugerido que a transferência de um elétron tem lugar a partir da superfície do magnésio sobre o haleto de alquila (RX) para dar o ânion radical $RX^{\cdot-}$ que será rapidamente dissociado para doar $R^{\cdot}$ e X^{-} ; mas X^{-} se combina rapidamente com $Mg^{\cdot+}$ para formar o radical MgX. $R^{\cdot}$ pode reagir com MgX° para formar RMgX ou escapar da superfície do magnésio e uma vez

em solução, ele pode dimerizar, captar um H· ou retornar a superfície do magnésio para formar RMgX.

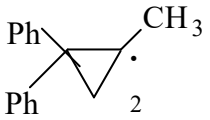


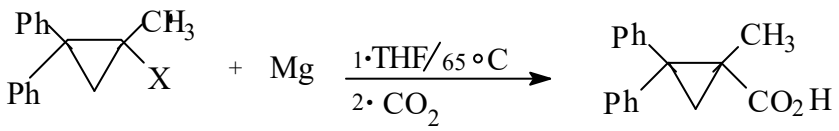
Esquema 20 - reação radicalar utilizando magnésio

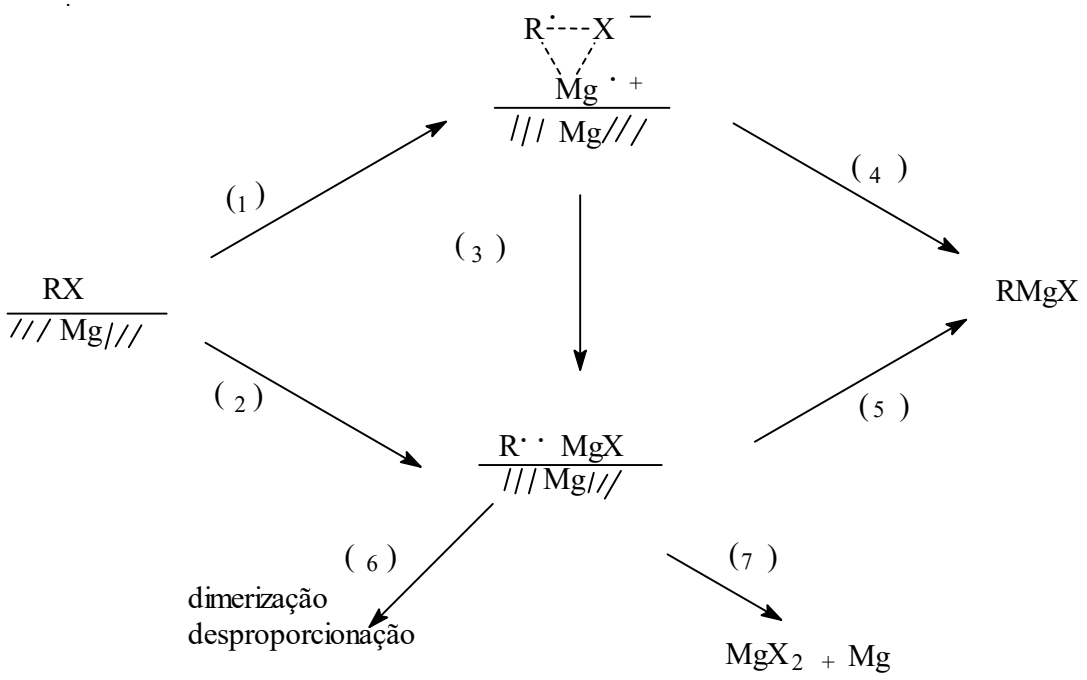
Walborsky (MOFFAT; VERHEYDEN, 1970) estudou as reações de halogenetos de 1-metil-2,2-difenilciclopropano oticamente ativos com o magnésio (esquema 20) e propôs um outro mecanismo (esquema 21).



Os produtos 3, 8, 9, e 10 são oriundos do radical 2







Esquema 21 - reações de halogenetos de 1-metil-2,2-difenilciclopropano com o magnésio

X	Tempo/h	Rendimento	Pureza Óptica
Cl	0,5	91	27
Cl	3,0	89	26
Br	0,5	70	19
Br	3,0	79	11
I	0,5	40	2
I	3,0	46	2

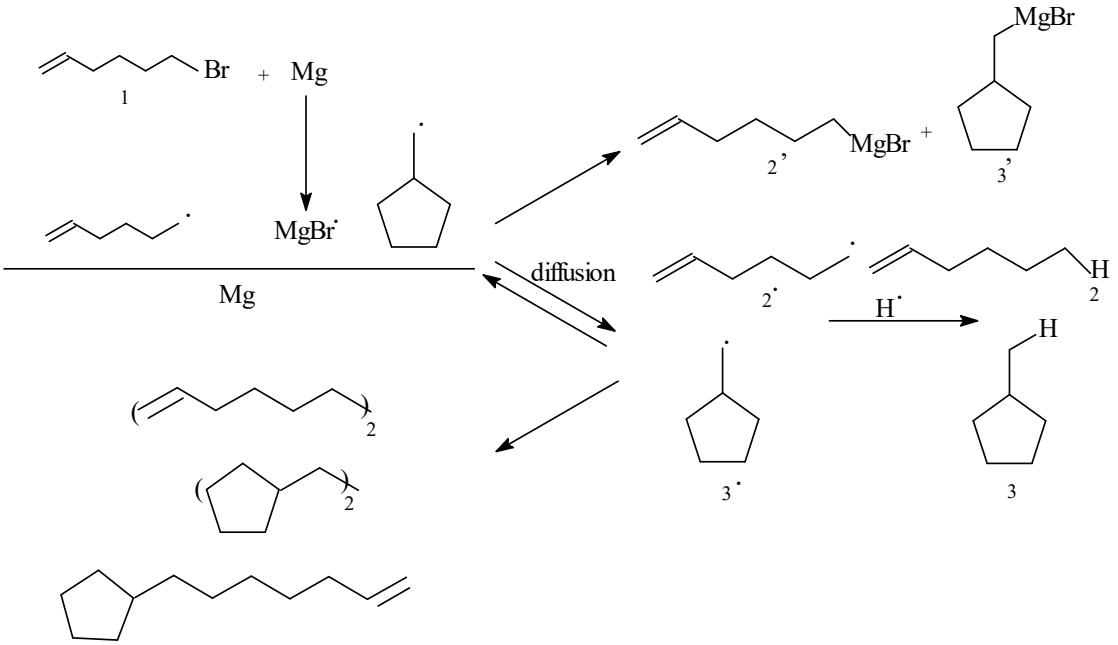
Tabela 1

O halogeneto de alquila (RX) pode reagir com o magnésio para formar $RX^{\cdot -}$ associado a $Mg^{\cdot +}$ (MOFFAT; VERHEYDEN, 1970). O intermediário assim formado pode fornecer o reagente de Grignard com retenção de configuração (CADOGAN; HEY, 1954), ou se dissociar para dar $R^{\cdot}$ e $^{\cdot}MgX$.

$R^{\cdot}$ pode formar o reagente de Grignard, mas com perda de atividade óptica (MC CLELLAND, 1964). Ele pode também dimerizar, polimerizar ou atacar o solvente ou um outro produto (RÜCHARDT, 1970).

A dupla R¨MgX pode se formar diretamente a partir de RX (via 2). A passagem para a via 1 ou 2 depende da força de ligação carbono – halogênio (Cl>Br>I) (INANAGA; ISHIKAWA; YAMAGUCHI, 1987).

Bodewitz et al (BLOMBERG; BICKELHAUPT; BODEWITZ, 1975) (confirmaram o mecanismo proposto por Walborsky. Eles reagiram o 6-bromo-1-hexeno 1 com magnésio e obtiveram os produtos abaixo, do radical 2° que conduziu a proposta do esquema seguinte:



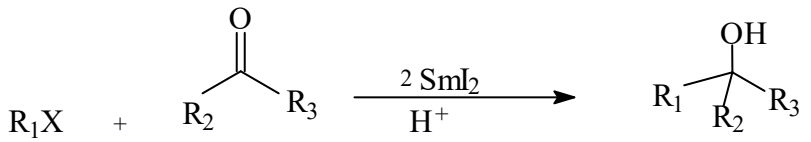
Esquema 22 - reação do 6-bromo-1-hexeno com o magnésio

O radical, uma vez gerado pode difundir na superfície do magnésio e sofrer uma ciclização radicalar para fornecer o radical 3•. Os radicais 2• e 3• podem retornar sobre a superfície do magnésio e reagir com MgBr para formar os reagentes de Grignard 2' e 3'.

Eles podem também se acoplar entre eles para fornecer o composto 4,5 e 6, ou captar um H° do solvente para fornecer o produto 2 e 3.

2.3.2 O iodeto de samário SmI_2

O diiodeto de samário é utilizado como redutor de grupos funcionais e das ligações π. Nos temos examinado o mecanismo de acoplamento redutor bimolecular do halogeneto e das carbonilas.

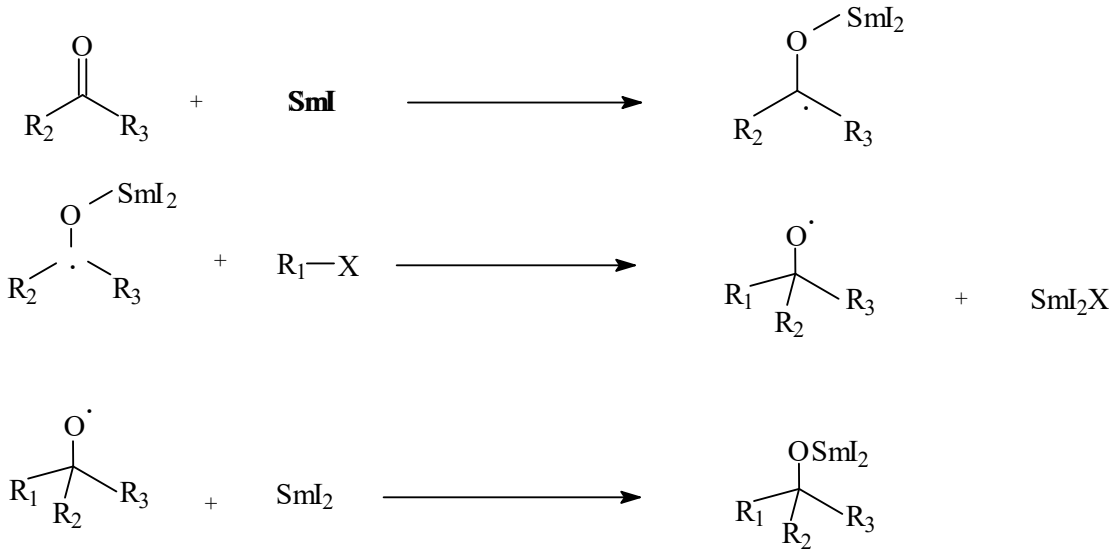


Esquema 23 - redução de grupos funcionais utilizando SmI_2

Distinguimos dois tipos de reações segundo a ordem de adição dos reativos; de uma parte a reação do tipo Barbier que consiste em juntar simultaneamente SmI_2 e halogeneto sobre a carbonila, de outro lado a reação do tipo Grignard para aquele tratado com halogeneto pelo SmI_2, antes de juntar o intermediário formado sobre a carbonila.

Kagan (1990) considerou 4 mecanismos possíveis para o Sm-Barbier representado respectivamente pelos esquemas 24,25,26 e 27.

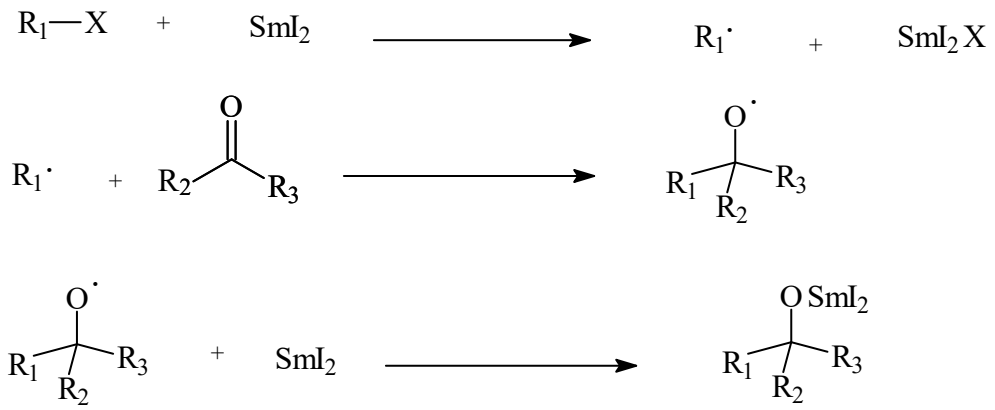
Mecanismo 1: substituição do tipo Sn2



Esquema 24 - mecanismo de substituição do tipo Sn2

Ele levaria primeiro a redução da cetona em cetila seguida por uma SN_2 para dar um radical alcoxi na qual a redução conduziria a um alcoolato de samário como produto.

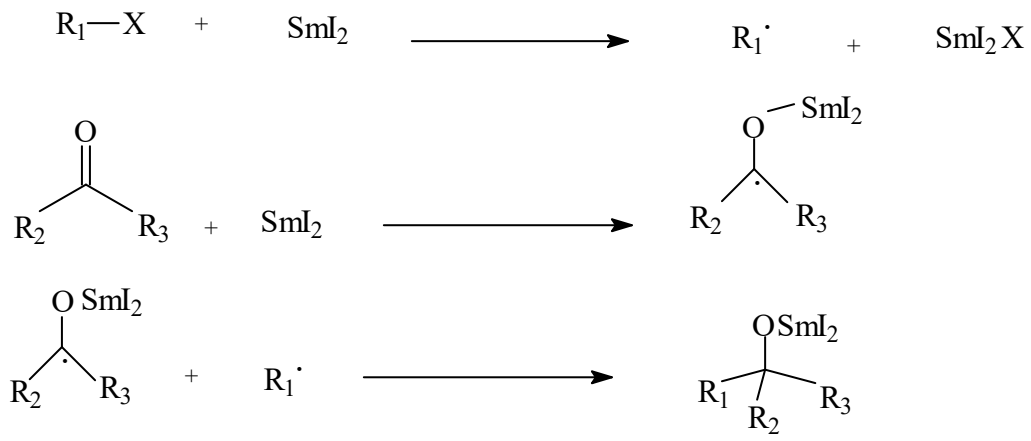
Mecanismo 2 – adição radicalar



Esquema 25 - mecanismo de adição radicalar

A redução do halogeneto em radical é seguida pela adição deste radical sobre a carbonila. A última etapa é a da redução do radical alcoxi.

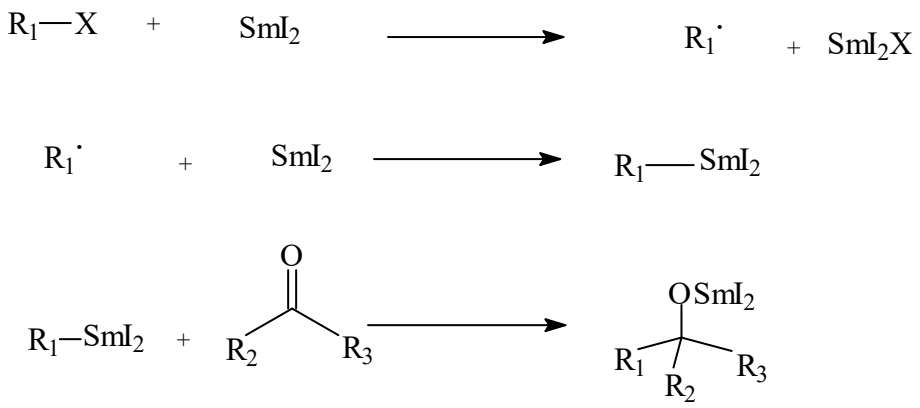
Mecanismo 3 - acoplamento radical –cetila



Esquema 26 - mecanismo de acoplamento radical-cetila

A redução do halogeneto em radical e da cetona em cetila seria seguida do acoplamento dos reagentes intermediários.

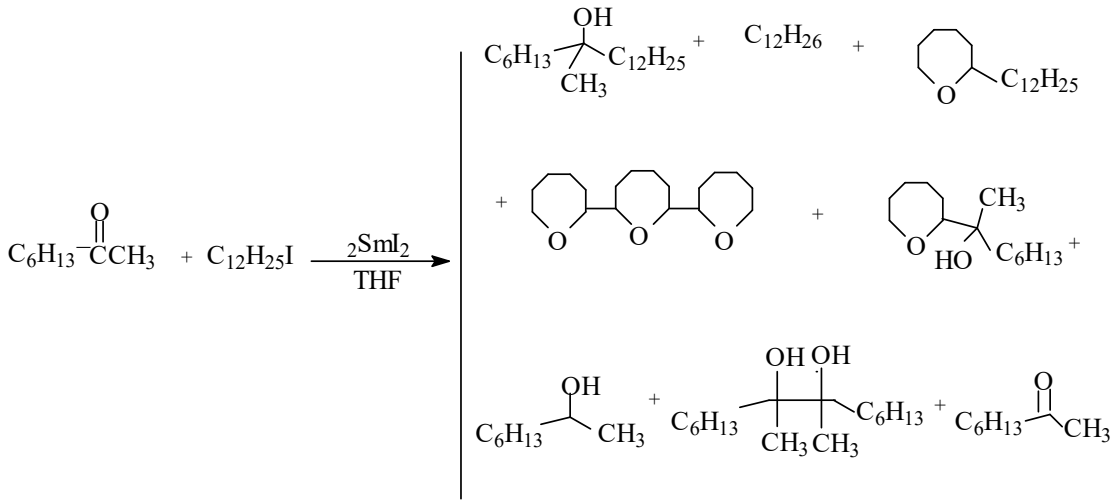
Mecanismo 4- adição organometálica.



Esquema 27 - mecanismo de adição organometálica

O halogeneto seria primeiramente reduzido em radical depois em organosamário enfim uma adição 1,2 desse composto organometálico sobre a cetona conduziria a um alcoolato de samário como produto da reação.

A substituição SN_2 deverá conduzir a uma inversão. O mecanismo 1 foi rapidamente abandonado porque a utilização de halogenetos opticamente ativos conduz a uma racemização completa. A formação de espécies radicalares é evidente, tanto que Kagan (1990) pôde isolar os produtos abaixo de radicais.

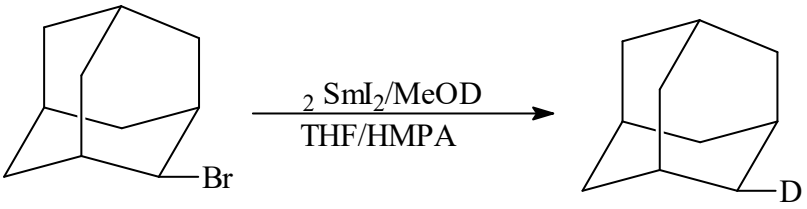


Esquema 28 - formação de espécies radicalares utilizando halogenetos opticamente ativos

O mecanismo 2 foi rejeitado pois ele mostra a passagem pelo radical alcoxi (muito instável) onde deveríamos obter os produtos de rearranjo que não são observados. O que resta escolher entre os dois mecanismos: 3 e 4.

Inanaga (1987) e Molander (1989) reduziram os halogenetos com SmI_2 na presença de metanol deuterado.

A obtenção de produtos deuterados sugere um mecanismo organometálico pelo samário Grignard.



Esquema 29 - redução de halogenetos com SmI_2 em presença de metanol deuterado

Curran (1992) observou que o acoplamento redutor entre halogenetos e cetonas conduz as mesmas proporções de isômeros que podemos esperar segundo Barbier ou segundo Grinard. Deste modo, supõe-se a passagem pelo mesmo intermediário organometálico.

Nota-se que Curran optou pelo mecanismo organometálico (mecanismo 4) para Sm-Grinard e o Sm-Barbier no caso de acoplamento intermolecular.

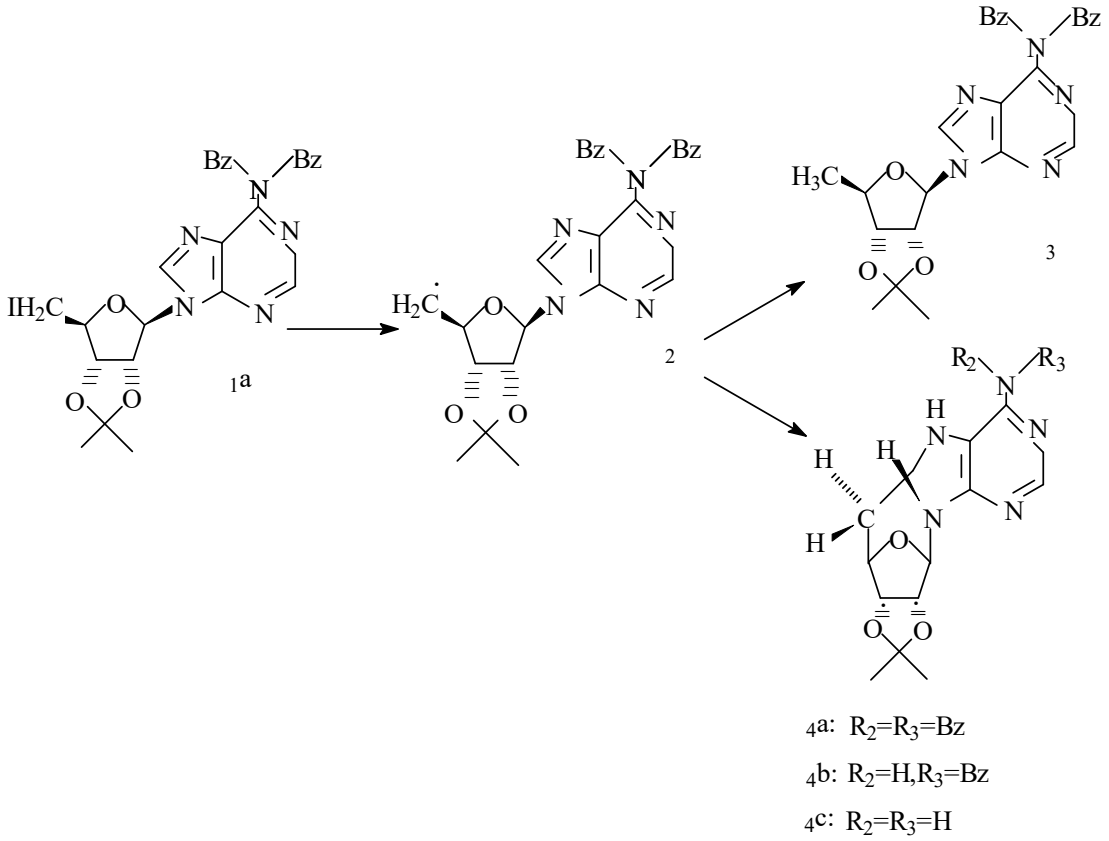
2.3.3 O zinco

Gaudemer et al (1980) constataram que o tratamento pelo zinco em DMF do derivado 1a permitiu a obtenção somente do composto 4a tendo o carbono C-8 a configuração R com um rendimento variando entre 40 e 70%. Quando o DMF foi substituído pela piridina, a reação conduziu a um rendimento reprodutível de 80%, tendo uma mistura de produtos 4a, 4b e 4c, tendo 4a como majoritário.

Gaudemer et al (1980) obtiveram os resultados semelhantes pela ação dos reativos organometálicos sobre o derivado 1 a, fazendo reagir hidreto de tri-butil estanho na presença de AIBN sobre o derivado obtido dos nucleosídeos 4a e 4c, assim como o derivado 5´-desoxi 3 .

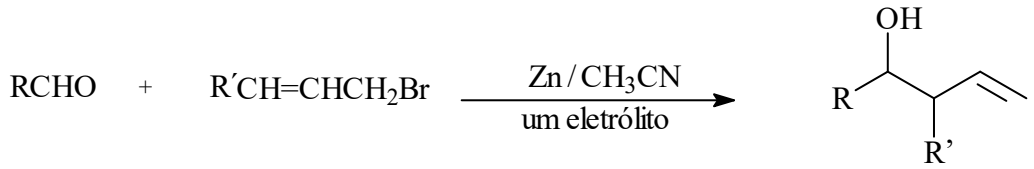
Os compostos 4a e 4c são igualmente formados em pequenas quantidades quando tratou-se o composto 1a respectivamente pela piridinacobaloxina(II) $PyCo(DMG)_2$ e pelo complexo de Cromo (II) $Cr(etilenodiamina)_2^{2+}$, 2 ClO_4^{6-}.

Esses reativos organometálicos são conhecidos por induzir uma quebra homolítica da ligação halogeno-carbono, os autores consideram que os compostos 4a e 4c derivam da utilização do radical 2.



Esquema 30

Posteriormente Ohmore et al (1992) estudaram uma reação do tipo Barbier tratando o benzaldeído (1 a; R=Ph) e o brometo de alila pelo zinco em pó na presença e na ausência de sais. (tabela 2).

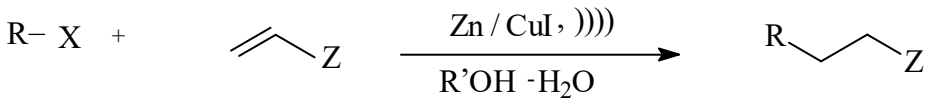


	Eletrólito		Rd^{+} 2 a °/o
	Cation	Anion	
1	Não	Não	4
2	Li^{+}	ClO_4^{-}	23
3	Na^{+}	ClO_4^{-}	21
4	Mg^{2+}	ClO_4^{-}	10
5	Et_4N^{+}	ClO_4^{-}	7
6	Bu_4N^{+}	ClO_4^{-}	26
7	Py^{+}	ClO_4^{-}	95

Esquema 31 - tratamento do benzaldeído e do brometo de alila pelo zinco

Observa-se que a formação do derivado 2a (R=ph,R´=H) é favorecida pela presença do perclorato de Li^{+}, Na^{+}, Mg^{+2} ou R_4N^{+}, mas que o rendimento é satisfatório. Por outro lado, a utilização de perclorato de piridina permite a obtenção de 2a com um bom rendimento. Dois mecanismos podem ser propostos. Em um caso, ele se deve ao ataque nucleofílico do composto alil-zinco sobre o carbono aldeídico. Outra suposição seria o acoplamento do radical alilíco com a carbonila com o radical cetila gerado pela redução do aldeído.

Os produtos obtidos após a reação de alilação não podem ser formados via um ataque nucleofílico, pois o composto alil zinco seria protonado antes de atacar o carbono aldeídico na presença de sais de piridina, bons doadores de prótons. Um acoplamento radical-radical pode também ser excluído pelo fato do benzaldeído não ser reduzido sob essas condições de reação para dar o álcool e o pinacol correspondente. O mecanismo escolhido é aquele da adição do radical alilico sobre a carbonila. Por outro lado Luche colocou em prática a reação seguinte:



Esquema 32 - reação de Luche

No curso dela, sob ultrassom, um halogeneto de alquila foi tratado pelo par Zn/CuI na presença de uma olefina eletrodeficiente.

No primeiro momento Luche (1988) se interessou pela alquilação de α-enonas e de α-enals (ALTWICKER, 1967). Após os resultados obtidos (tabela 2) constatamos que:

- Os halogenetos terciários reagem melhor que os secundários e estes melhor que os primários.
- Os iodetos fornecem um melhor rendimento que os brometos. (tabela 3).

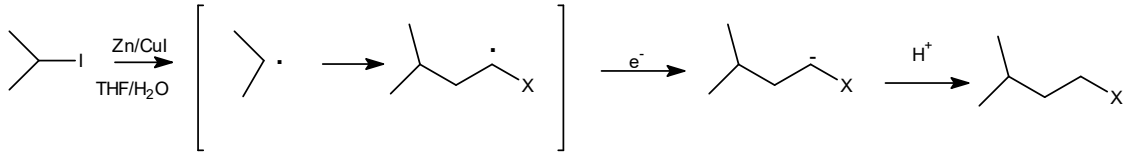
olefina	halogeneto	Produto da reação	Rdt %
$n\text{-}C_3H_7$ ⟋⟍ CHO	$n\text{-}C_4H_9\text{-}Br$	$n\text{-}C_3H_7$, $n\text{-}C_4H_9$ ⟍⟋ COH	traços
	$n\text{-}C_4H_9\text{-}I$	. .	45
	$i\text{-}C_3H_7\text{-}Br$	$n\text{-}C_3H_7$, $n\text{-}C_3H_7$ ⟍⟋ COH	42
	$i\text{-}C_3H_7\text{-}I$		70
	$t\text{-}C_4H_9\text{-}Br$	$n\text{-}C_3H_7$, $n\text{-}C_4H_9$ ⟍⟋ COH	76

Tabela 2

2.4 Reação de Luche et al

A reação de acoplamento carbono-carbono, descrita por Luche et al. (1988) consiste na alquilação de uma variedade de olefinas eletrodeficientes. Essas reações ocorrem quando uma suspensão de Zn/CuI, em uma solução etanol-água, é ultrassonorizada a 38 KHz. As condições descritas pelos autores sugerem que essas reações parecem seguir um mecanismo puramente iônico, via uma espécie

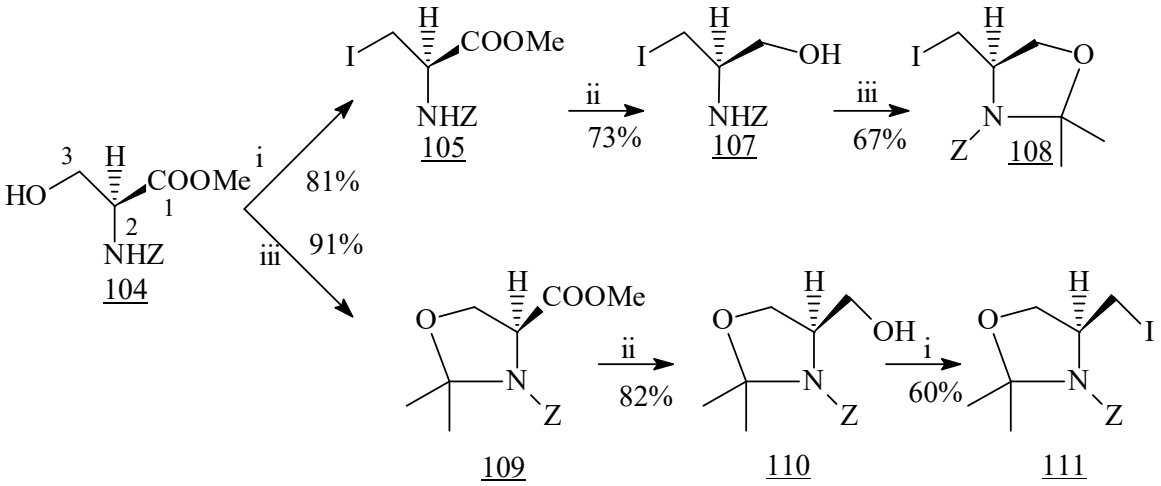
organometálica intermediária. Entretanto, vários argumentos em favor de uma trajetória radicalar, têm sido descritos por Erdmann et al (1992).



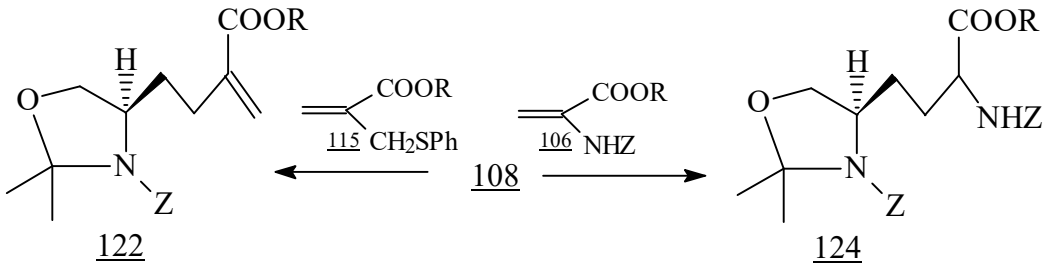
Esquema 33 – reação de acoplamento carbono - carbono

Fourrey et al (1992) observaram que a catálise por ondas ultrassônicas pode ser substituída por agitação mecânica com resultados, satisfatoriamente, reprodutíveis. O estudo das reações radicalares, promovidas com o uso de aminoácidos, proporcionou a síntese de diversos produtos de cadeia longa, necessários à formação da cadeia lateral de análogos da sinefungina.

Convenientemente uma estratégia progressiva tem sido utilizada com a manipulação do sistema serina, protegido, pela mudança do estado de oxidação do grupo carbonila, para conduzir às iodo-oxazolidinas de configurações L e D. Estas, por sua vez, são condensadas às olefinas eletrodeficientes, como demonstra o esquema 34.



i : iodeto de metiltrifenoxifosfonio, DMF; ta; ii: $NaBH_4$ LiCl, THF, ta, 5h
iii : 2,2-dimetoxipropano, TsOH, benzeno, refluxo, 30 min.



Esquema 34

A D-serina é um material de partida, substancialmente mais caro que seu isômero L. O álcool intermediário 104 foi iodado pela reação com o iodeto de metiltrifenoxifosfônio para produzir a 3-desoxi-3-iodo-L-serina 105, com um rendimento de 81%. A redução do grupo carbonila de 105, pela ação do boroidreto de lítio em THF e metanol anidro, forneceu o 3-iodo-propan-1-ol-L-serina 107, com 73% de rendimento. Este último foi submetido à uma reação de proteção com o 2,2-dimetoxipropano, catalisada pelo ácido-p-toluenosulfônico monohidratado, produziu a iodo-oxazolidina da L-serina 108, com rendimento de 67%.

Altera-se as ordens das etapas, forma-se a correspondente iodo oxazolidina da D-serina 111.

A vantagem deste procedimento é a obtenção de uma via de acesso para ambas as configurações D e L dos aminoácidos, mantendo-se o grupo protetor carboxibenzila.

O derivado iodo-oxazolidina 108 é condensado à olefinas eletrodeficientes através de reações radicalares produzindo aminoácidos oticamente ativos.

Dois métodos, em geral, são utilizados para a adição dos reagentes:

Método “A”:

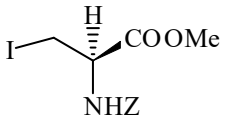
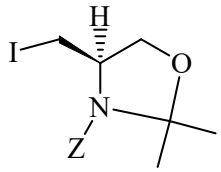
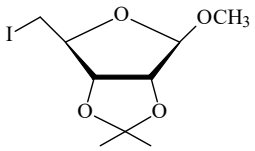
Ao par bimetálico Zn/CuI, sob agitação vigorosa em um agitador mecânico para tubos de ensaios e sob atmosfera de argônio, adiciona-se THF/água, (8:2). A esta mistura junta-se uma solução do derivado iodado (1eq) e uma olefina (5eq), em THF, por um período de sessenta minutos. A reação é acompanhada por CCDS e, ao final de seis horas, a mistura é filtrada em celite, e extraída com acetato de etila, evaporada, sob pressão reduzida e, em seguida purificada por cromatografia em coluna de sílica gel.

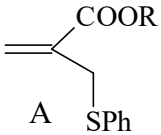
Método “B”:

Utilizou-se o mesmo procedimento inicial e em seguida, junta-se uma solução de uma olefina (3eq) em THF e a mistura reacional é deixada, reagir sob agitação, por

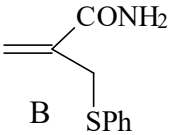
cinco minutos. Logo após, adiciona-se o derivado iodado (1eq) por um período de sessenta minutos. A reação é acompanhada por CCDS e ao final de seis horas, elaborada pelos métodos idênticos aos descritos em A.

TABELA 4: COMPARAÇÃO ENTRE OS MÉTODOS A E B, UTILIZADOS PARA AS REAÇÕES DE ADIÇÃO RADICALAR ENTRE IODETOS PRIMÁRIOS E OLEFINAS ELETRODEFICIENTES

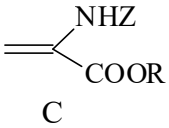
IODETO	OLEFINAS	PRODUTOS	MÉTODO A (%)	MÉTODO B (%)
 105	A B C	119 120 121	35 32 40	50 45 60
 108	A B C	122 123 124	38 33 40	55 50 65
 118	A B C	125 126 127	35 32 39	53 46 67


A

115

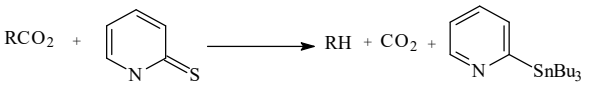
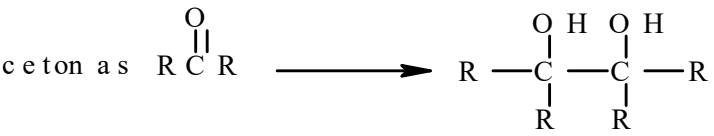
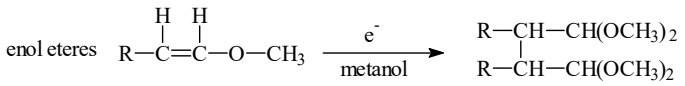

B

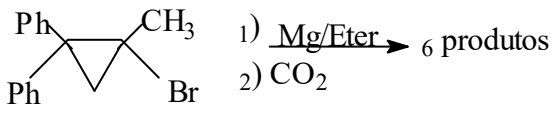
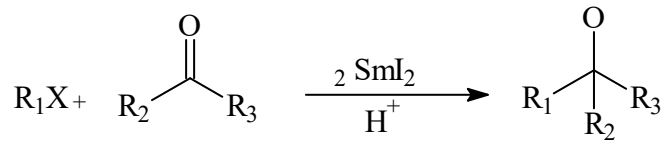
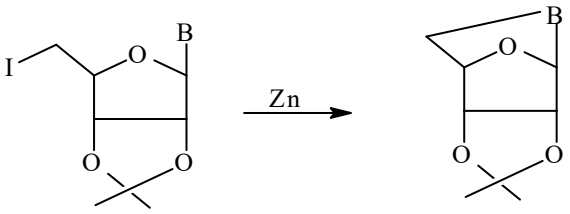
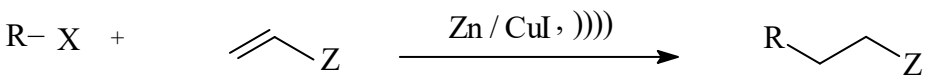
116


C

106

Correlação das reações radicalares com variação de metais e seus respectivos autores:

TIPO DE REAÇÃO	METAIS	AUTORES
Descarboxilação		
$RCO_2Ag + Br_2 \longrightarrow RBr + CO_2 + AgBr$	Ag	Huns Diecker Borodin
	nBu_3SnH	Barton
$RNO_2 \xrightarrow{nBu_3SnH} RH$ Desnitração	nBu_3SnH	Cadogan
$RSH \xrightarrow{nBu_3SnH} RH$ Dessulfuração	nBu_3SnH	
$RNCS \xrightarrow{nBu_3SnH} RH$ Desaminação	nBu_3SnH	
Descarbonilação		
$(CH_3)_3—CO^{\bullet} + RCHO \xrightarrow{LiAlH_4} RH + RC^{\bullet}=O$	$LiAlH_4$	
Redução		
cetonas 	Na, Mg, Zn ou Al	Clelland
eteres $R—C(=O)—OR \longrightarrow R—C(=O)—C(=O)—R + EtO^-Na^+$	Na, Mg, Zn ou Al	Rüchard
Oxidação		
enol eteres 		
Eletrólise		
$RCO_2^- \longrightarrow R^{\bullet} + CO_2$ $2R^{\bullet} \longrightarrow R—R$	eletrólise	Kolbe
Oxidação		
$RCoL$ ou $RHgH \longrightarrow R^{\bullet} \xrightarrow[BH_4]{O_2} ROH$	Co e Hg	
Adição: halogenetos de alquila sobre olefinas		
$RX \xrightarrow{e^-} RX^{\bullet -} \longrightarrow R^{\bullet} + X^- + Mg \longrightarrow RMgX$	Mg	Grignard

	Mg	Walborsky
Redução		
		Kagan Barbier
Ciclização		
	Zn	Gaudemer
Adição radicalar/Ultrassom		
	Zn/CuI	Luche

3 OBJETIVOS

Sintetizar e caracterizar homólogos de L-Dopa e Dopamina.

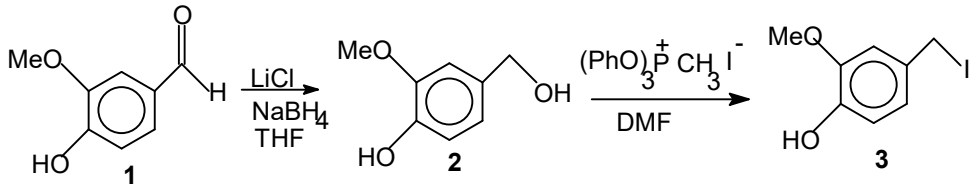
4 METODOLOGIA

Pretende-se sintetizar homólogos do L-Dopa (enatiomericamente puros) e Dopamina via reação de acoplamento radicalar SN2', em presença do par bimetálico Zn/CuI. O análogo protegido da homodopa **4** poderia ser obtido através da reação de acoplamento radicalar entre o derivado iodado da vanilina **3** (parte aromática) e o acetamido acrilato de metila **8** (parte alifática).

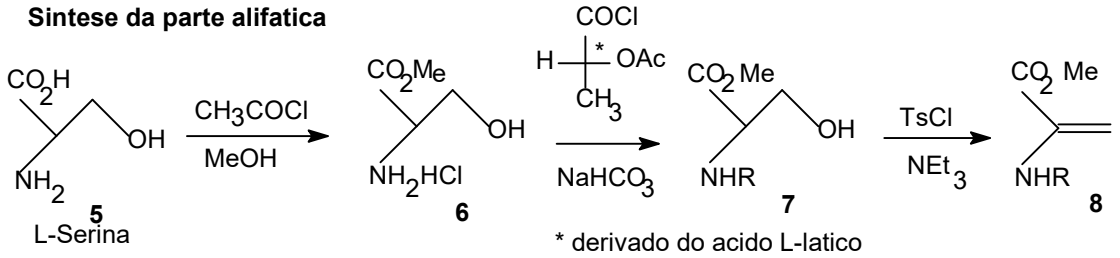
O derivado iodado da vanilina **3** (parte aromática) pode ser obtido em duas etapas tendo a vanilina como material de partida. Esta última foi submetida à reação de redução do grupamento aldeído através da reação com cloreto de lítio e borohidreto de sódio, seguida de posterior adição de metanol para obtenção do álcool **2**. O álcool derivado da vanilina **2** poderia ser submetido a uma reação de halogenação, utilizando iodeto de metil trifenoxi-fosfônio (método de Moffatt), para obtenção de **3**.

A síntese da parte alifática poderia ser realizada tendo a L-serina **5** como material de partida. Esta seria submetida à reação de esterificação da carboxila em presença de ácido clorídrico e metanol, para a formação do cloridrato da L-serina **6**. Este último poderia ser submetido à reação de proteção do grupamento amino, após neutralização, em presença de anidrido acético em piridina, para formação do intermediário **7**. A olefina **8** poderia ser obtida através da reação de substituição nucleofílica do grupamento hidroxila por um grupamento tosila, seguida de beta eliminação, em presença de trietilamina e aquecimento.

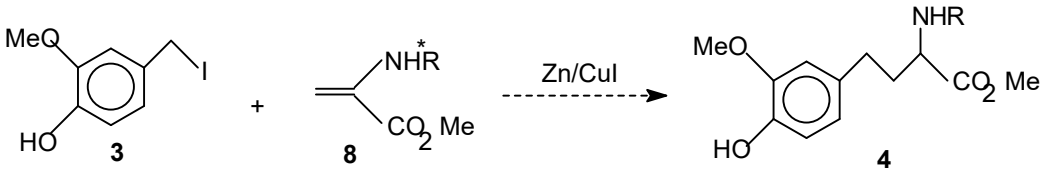
Sintese da parte aromatica



Sintese da parte alifatica



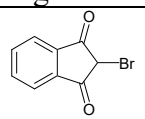
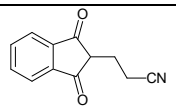
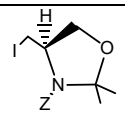
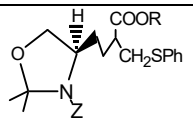
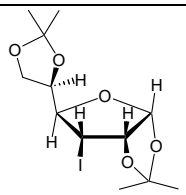
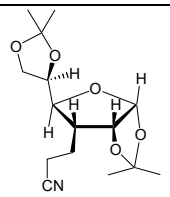
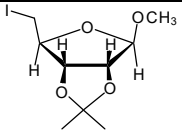
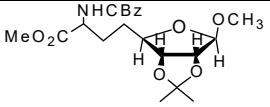
Acoplamento radicalar



5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Durante alguns anos vários procedimentos de síntese baseados na adição conjugada organometálica (Zn/Cu) de espécies radicalares para olefinas eletrodeficientes têm sido propostos e explorados (ALTWICKER, 1967).

Conforme mostrado na tabela abaixo (tabela 5) esta reação apresenta resultados satisfatórios, sendo proveitosa para moléculas polifuncionalizadas.

Reagentes	Produto	Rend.
		47
		55
		30
		67

Procedimento Geral: Ao par bimetálico Zn/CuI sob agitação vigorosa em um agitador mecânico para tubos de ensaio e sob atmosfera de argônio, adiciona-se uma mistura de THF/H_2O (8:2). Em seguida, junta-se uma solução de olefina (3 eq.); em THF, e a mistura reacional é deixada, reagir sob agitação por 5 minutos. Logo após, adiciona-se o derivado iodado (1eq.) por adição lenta por um período de sessenta minutos.

5.1 Síntese do álcool-4-hidroxi-3-metoxi-benzílico **2**

A síntese do derivado hidroxilado da vanilina foi efetuada utilizando reagentes estereoespecíficos para a conversão da carbonila ao derivado hidroxilado **2**, como cloreto de lítio e boroidreto de sódio, seguida de posterior adição de metanol.

A confirmação da estrutura do produto 2 foi obtida através da análise de seu espectro de RMN^{1}H (fig. 8, pág. 49) que comparado ao material de partida apresentou deslocamento do sinal de absorção originalmente a δ 9,82 correspondente ao próton do aldeídico, para 4,48 do álcool benzílico resultante da redução da carbonila.

5.2 Síntese do 4-hidroxi-3-metoxi-iodeto de benzila **3**

Dentre os vários métodos de halogenação de álcoois primários e secundários, em uma única etapa, aquele que utiliza os haletos de fosfônio tem sido muito empregado (MOFFAT; VERHEYDEN, 1970).

O álcool **2**, foi transformado no correspondente derivado iodado **3** através da iodação utilizando o iodeto de metil-trifenoxifosfômio (reagente de Moffatt).

A estrutura do produto foi confirmada por seu espectro de RMN ^{1}H (fig. 9, pág. 50) que apresentou deslocamento do sinal de absorção originalmente a δ 4,48 correspondente ao CH_2 ligado a hidroxila, para 3,70 do composto iodado **3** resultante da halogenação do álcool **2.**

5.3 Síntese de 4-hidroxi-3-metoxi-2'-ciano-etil-benzeno **4**

A reação de adição radicalar, junção da parte aromática com a parte alifática, foi primeiramente testada com modelos utilizando materiais comerciais disponíveis em nosso laboratório.

O acetamido acrilato de metila, produto comercial disponível em nosso laboratório, tem sido utilizado como "armadilha" para o radical que se forma na reação de alquilação de **10**.

O haleto de alquila **3** em solução etérea foi adicionado a uma mistura composta do par bimetálico Zn/CuI em THF/H_2O e da olefina **9** obtendo-se **10** com 60% de rendimento.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizou-se como eluentes para as cromatografias CCD e em colunas, hexano e acetato de etila em proporções variadas.

O acompanhamento das reações e purificações das substâncias obtidas foi realizado por CCD utilizando cromatofolhas de alumínio MERCK com gel de sílica 60 GF_{254} como fase estacionária. As placas foram reveladas utilizando-se: luz ultravioleta; atmosfera de iodo; solução alcoólica de ácido sulfúrico (H_2SO_4) a 40%, com posterior aquecimento.

As purificações dos compostos foram feitas por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel MERCK 60 (0,063-0,200 mm).

Os solventes foram evaporados em evaporador rotatório FISATOM à pressão reduzida.

Os espectros de RMN do ^1H dos compostos foram obtidos em espectrômetro JEOL (LCQUI-UENF) 400 MHz, utilizando Clorofórmio deuterado e metanol deuterado como solventes e TMS como referência. Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As análises de infravermelho foram realizadas em um espectrômetro SHIMADZU modelo FTIR 8300 (LCQUI-UENF).

As análises de cromatografia gasosa e espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo gasoso acoplado com espectrômetro de massas (CG-EM) de marca SHIMADZU modelo QP5050A (LCQUI-UENF).

7 PARTE EXPERIMENTAL

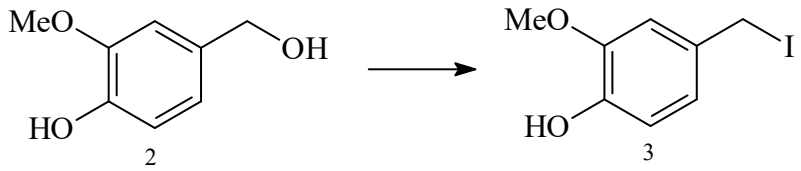
Síntese do álcool-4-hidroxi-3-metoxi-benzílico 2

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 1,001g (6,6 mmol) de vanilina **1**, 0,6g (15,8 mmol) de borohidreto de sódio em 4,0mL de tetrahidrofurano e 10mL de álcool metílico. A mistura foi colocada sob agitação constante, em banho de gelo. Acompanhou-se o prosseguimento da reação por cromatografia em camada fina, até o desaparecimento do material de partida.

Após três horas de reação, evaporou-se o solvente a secura em evaporador rotatório. Procedeu-se a purificação do material obtido por cromatografia em coluna suportada em sílica gel, utilizando como eluente acetato de etila e Hexano (2:8). Obtendo-se rendimento de 53%. Procedeu-se as análises do álcool-4hidroxi-3-metoxi-benzílico **2**.

RMN ^{1}H 400 MHz (metanol deuterado, 25°C), δ(ppm): 3,969 (s, OCH_3); 4,485 (s, CH_2OH); 6,754 (s, H_1 e H_4); 7,034 (s, H_5).

<u>Síntese do 4-hidroxi-3-metoxi-iodeto de benzila 3</u>

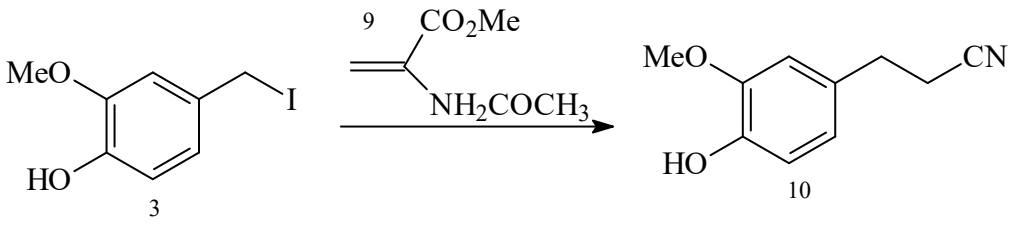


Em um balão de fundo redondo adicionou-se 0,100g (0,66 mmol) do álcool **2**, 3,026g do reagente de Moffat e 16mL de dimetilformamida. A mistura reacional foi colocada sob agitação constante à temperatura de refluxo (90 °C). Acompanhou-se o prosseguimento da reação por cromatografia em camada fina até o desaparecimento do material de partida.

Após oito horas de reação, o material foi colocado em placa de Petri a temperatura ambiente até secura. Procedeu-se a purificação do material obtido por cromatografia em coluna suportada em sílica gel, utilizando como eluente acetato de etila e Hexano (3:7) em variadas proporções. Obtendo-se rendimento de 40%. Procedeu-se as análises físicas de **3.**

O fato de o reagente de Moffatt ser muito instável prejudicou a elaboração e a purificação da reação, consequentemente o rendimento da reação também foi reduzido.

Síntese de 4-hidroxi-3-metoxi-2'-ciano-etil-benzeno 4



Em um tubo de ensaio, adicionou-se 0,0200g (0,3 mmol) de zinco em pó, 0,200g(1,04 mmol) de Iodeto de cobre (CuI), e 1mL de uma mistura de THF/H_2O em uma proporção de 8:2 respectivamente. Deixou em agitação por 5 minutos em agitador para tubos de ensaio. Em seguida, utilizando uma seringa, adicionou-se 3mL de acrilonitrila. O derivado iodado **3** dissolvido em THF (1mL) foi adicionado ao tubo em agitação por meio de uma seringa em 4 porções no período de 40 minutos. A mistura reacional foi deixada sob agitação constante. Acompanhou-se o prosseguimento da reação por cromatografia em camada fina. Após quatro horas de reação o material foi lavado com acetato de etila, filtrado utilizando celite e deixado secar a temperatura ambiente.

O rendimento desta reação não pôde ser avaliado, pois o material após a purificação não foi significativo, sendo insuficiente para fazer as análises.

Preparo do Reagente de Moffatt $(C_6H_5O)_3P^+CHI^-$

- Trifenilfosfito $P(PhO)_3$
- Iodeto de metila (CH_3I)

Em um balão de 250mL com barra magnética adicionou-se 17mL de trifenilfosfito e 8 mL de iodeto de metila.

Sob refluxo, fez-se a agitação a 90°C em banho de óleo. Aumentou a temperatura para 125°C, deixando por 8 horas.

Diminuiu-se a temperatura para 70-85°C e elevou-se rapidamente para 115°C. manteve-se por 14 horas essa temperatura.

Resfriou-se em banho de gelo até formar um sólido marrom.

Quebrou-se o sólido, adicionou-se éter seco. Lavou-se com éter e acetato de etila por várias vezes.

Filtrou-se os cristais e armazenou-se a seco.

O cristal apresentou-se um pó amarelo claro. Este foi mantido no congelador.

8 CONCLUSÃO

Concluímos com o trabalho apresentado que a reação de acoplamento radicalar, utilizando o par bimetálico Zn/CuI é promissora na síntese de análogos de L-Dopa.

Ressaltamos a importância da continuidade deste trabalho na busca de melhores condições reacionais a fim de otimizar o rendimento das etapas chave, como o derivado iodado e a reação de acoplamento.

Este trabalho resultou na síntese de três substâncias, das quais, uma via radicalar é inédita.

9 ESPECTROS/ ANÁLISES

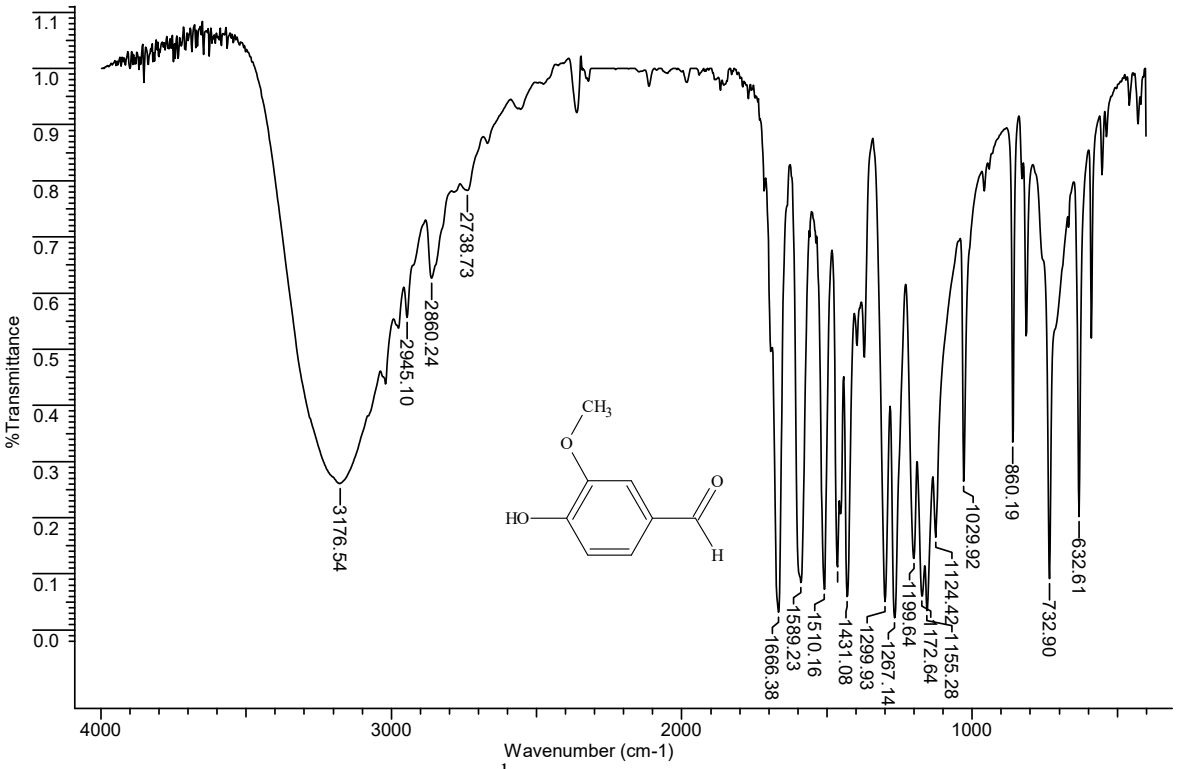


Figura 1 - Espectro IV, (KBr, $\lambda_{máx}$ cm^{-1}) da Vanilina

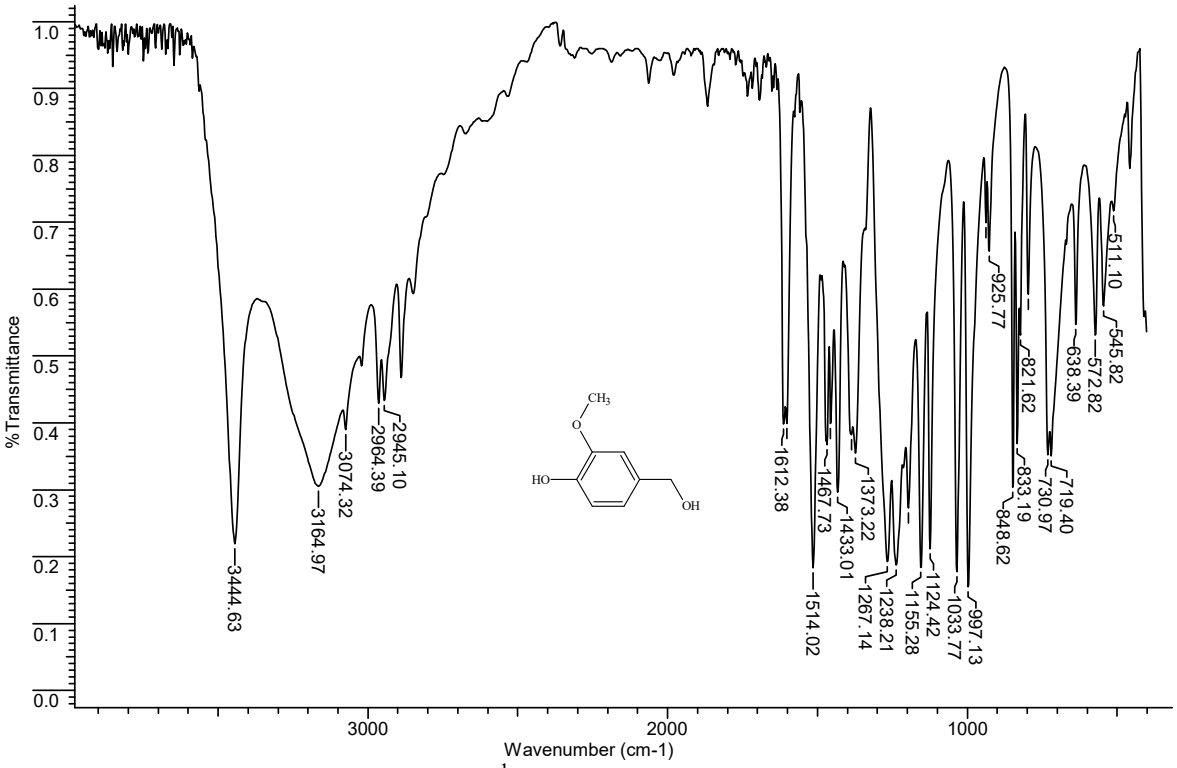


Figura 2 - Espectro IV, (KBr, $\lambda_{máx}$ cm^{-1}) do álcool derivado da Vanilina.

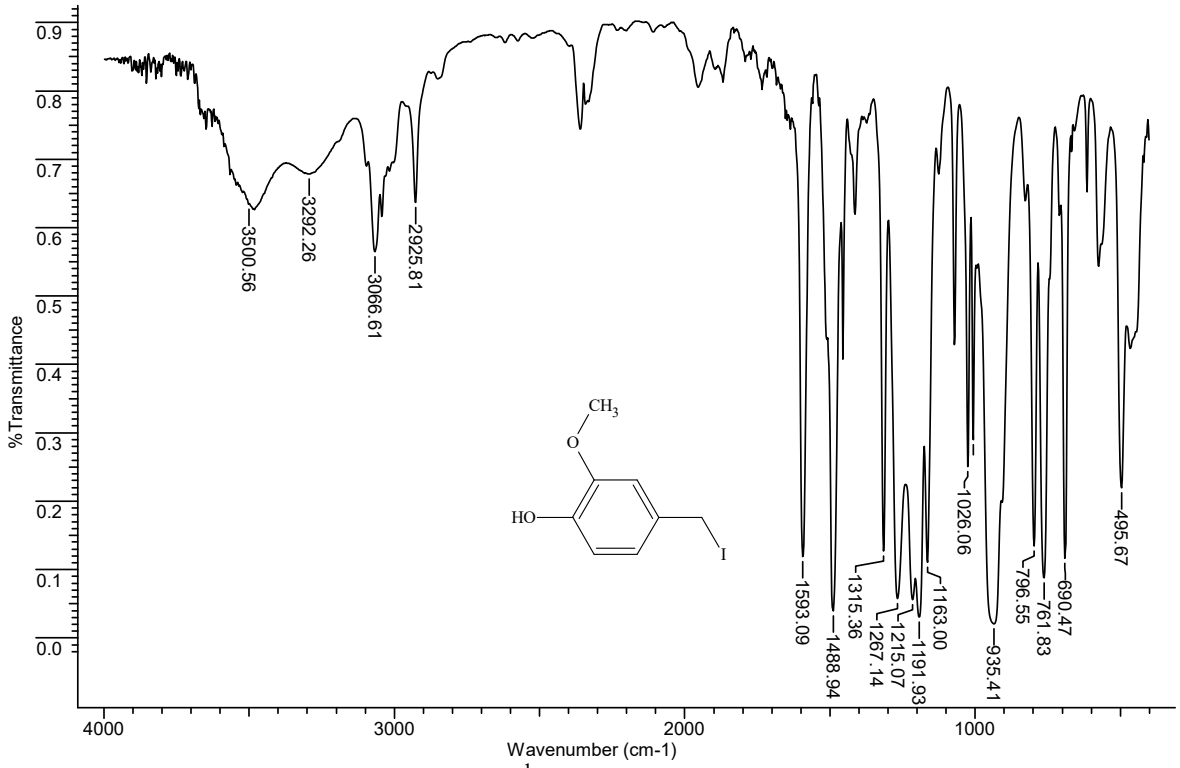


Figura 3 - Espectro IV, (filme, $\lambda_{máx}$ cm^{-1}) do composto Iodado.

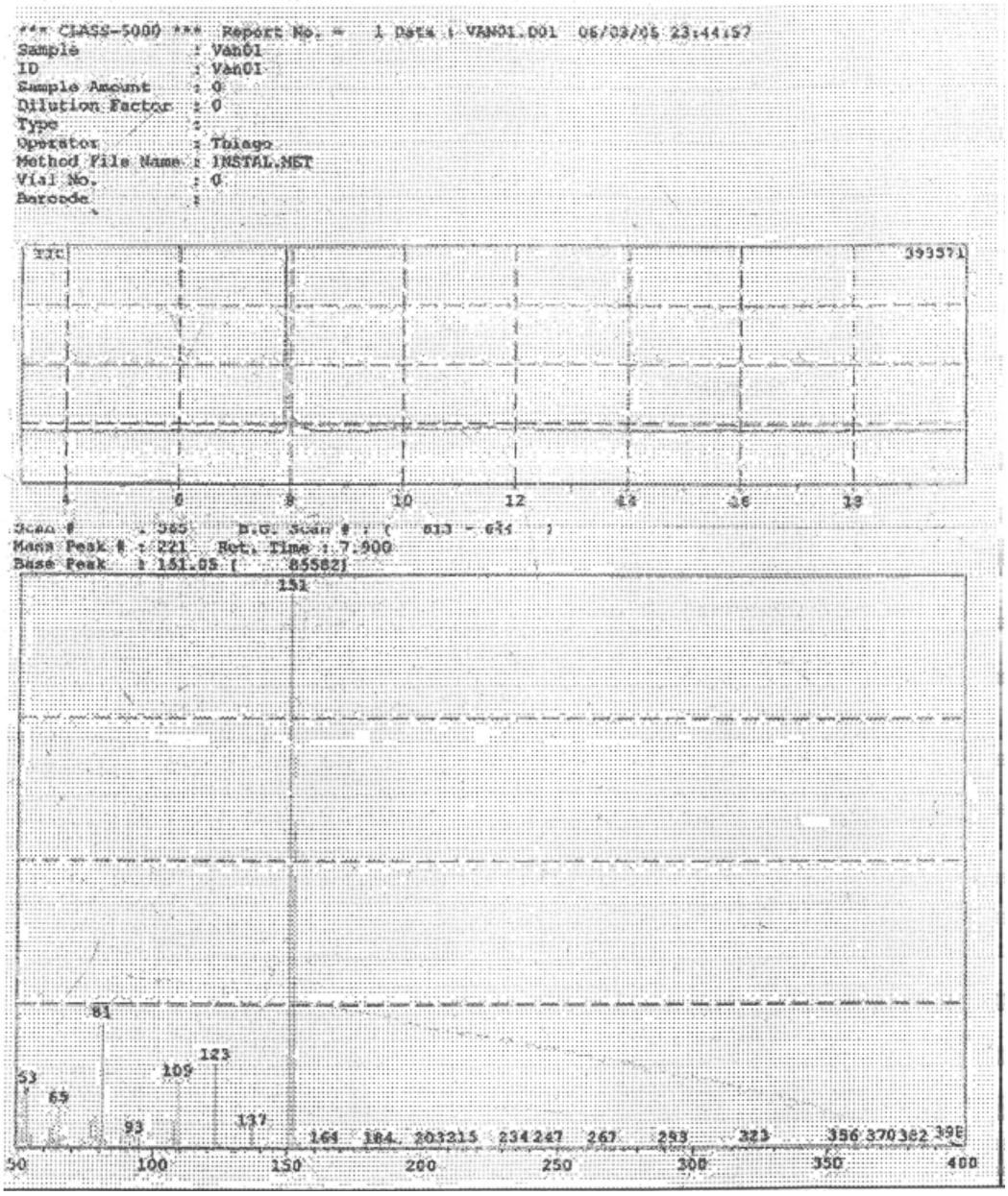


Figura 4 – Espectro de Massas da Vanilina 1

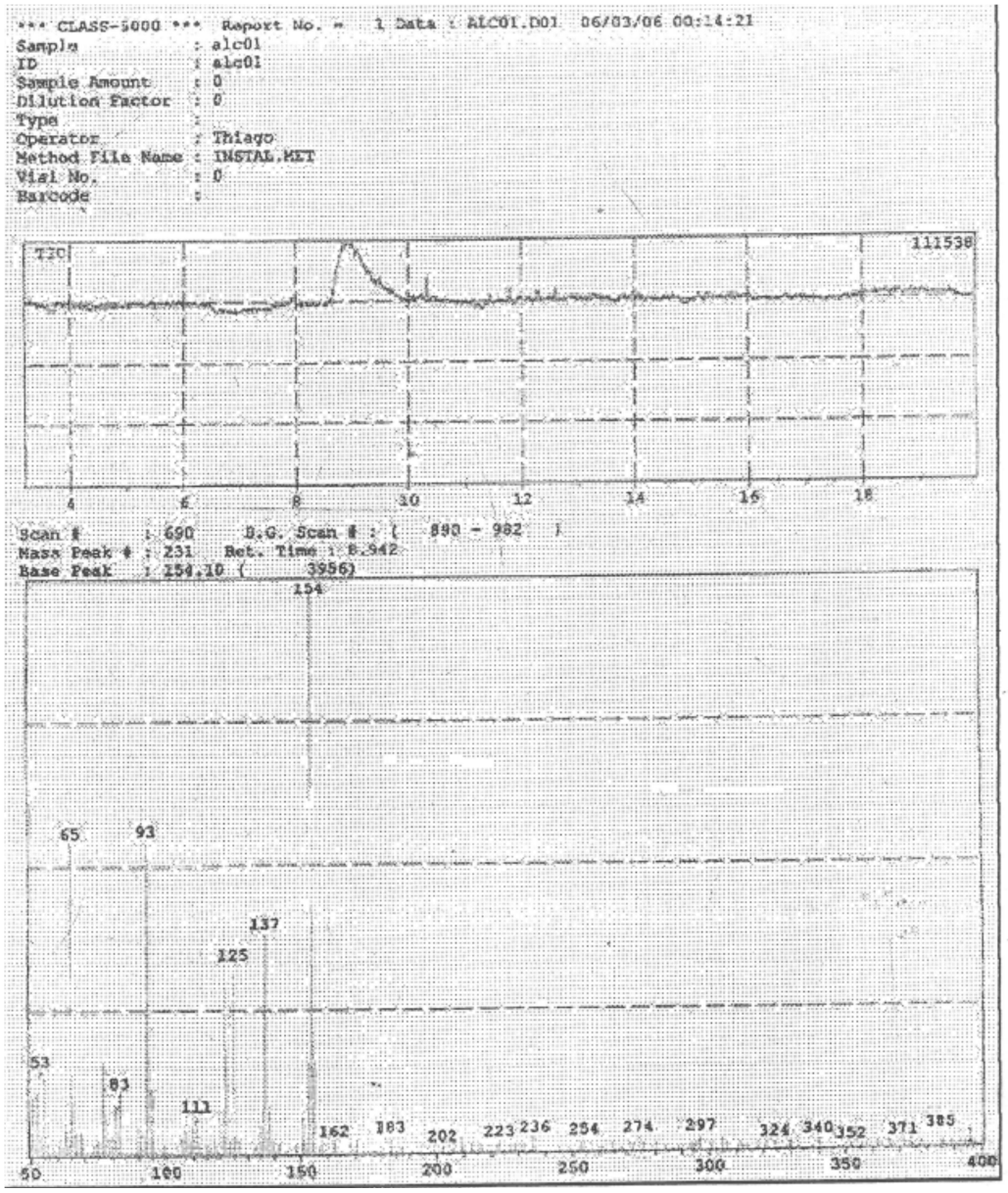


Figura 5 – Espectro de Massas do álcool-4-hidroxi-3-metoxi-benzílico 2

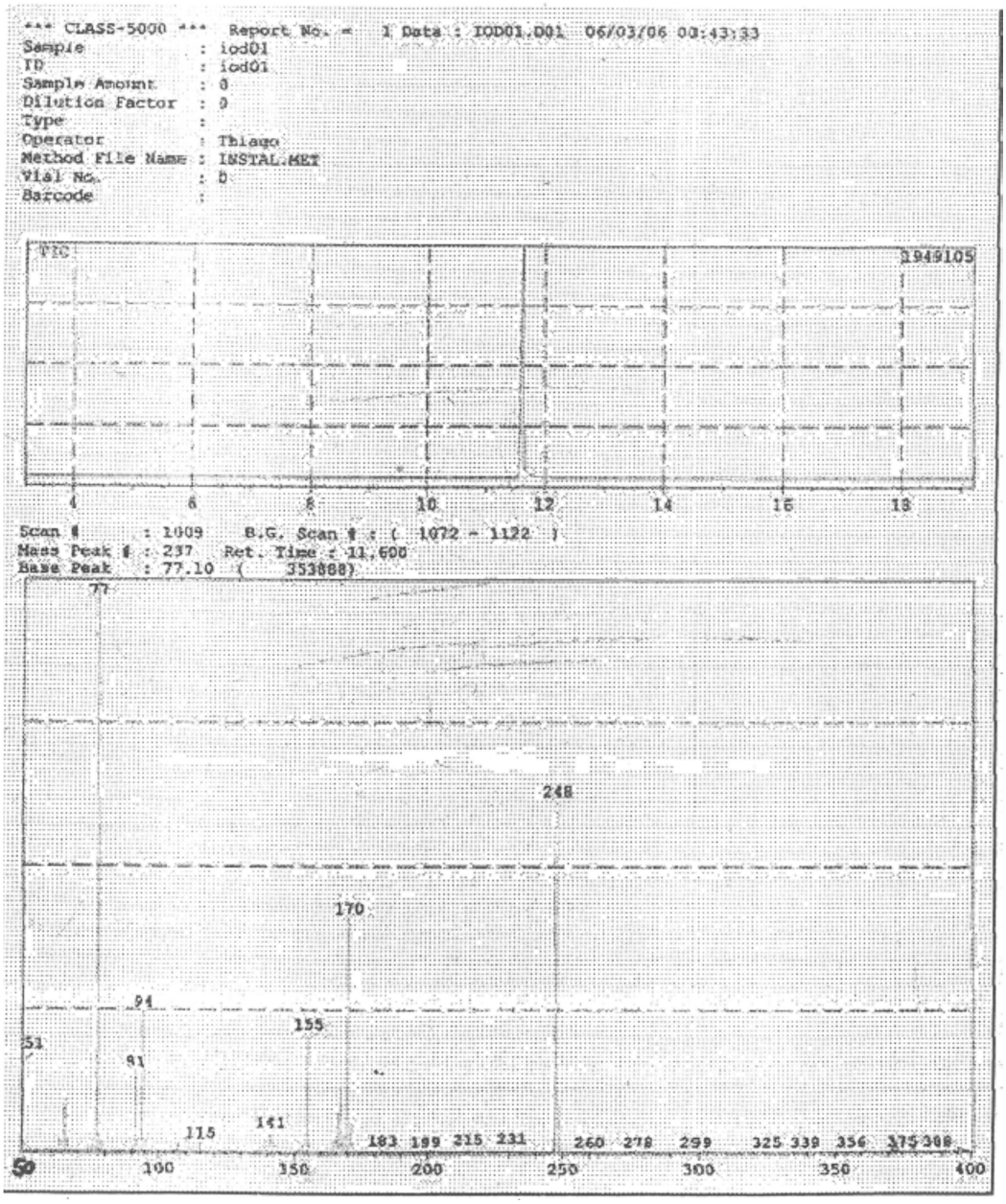


Figura 6 – Espectro de Massas do composto 4-hidroxi-3-metoxi-iodeto de benzila 3

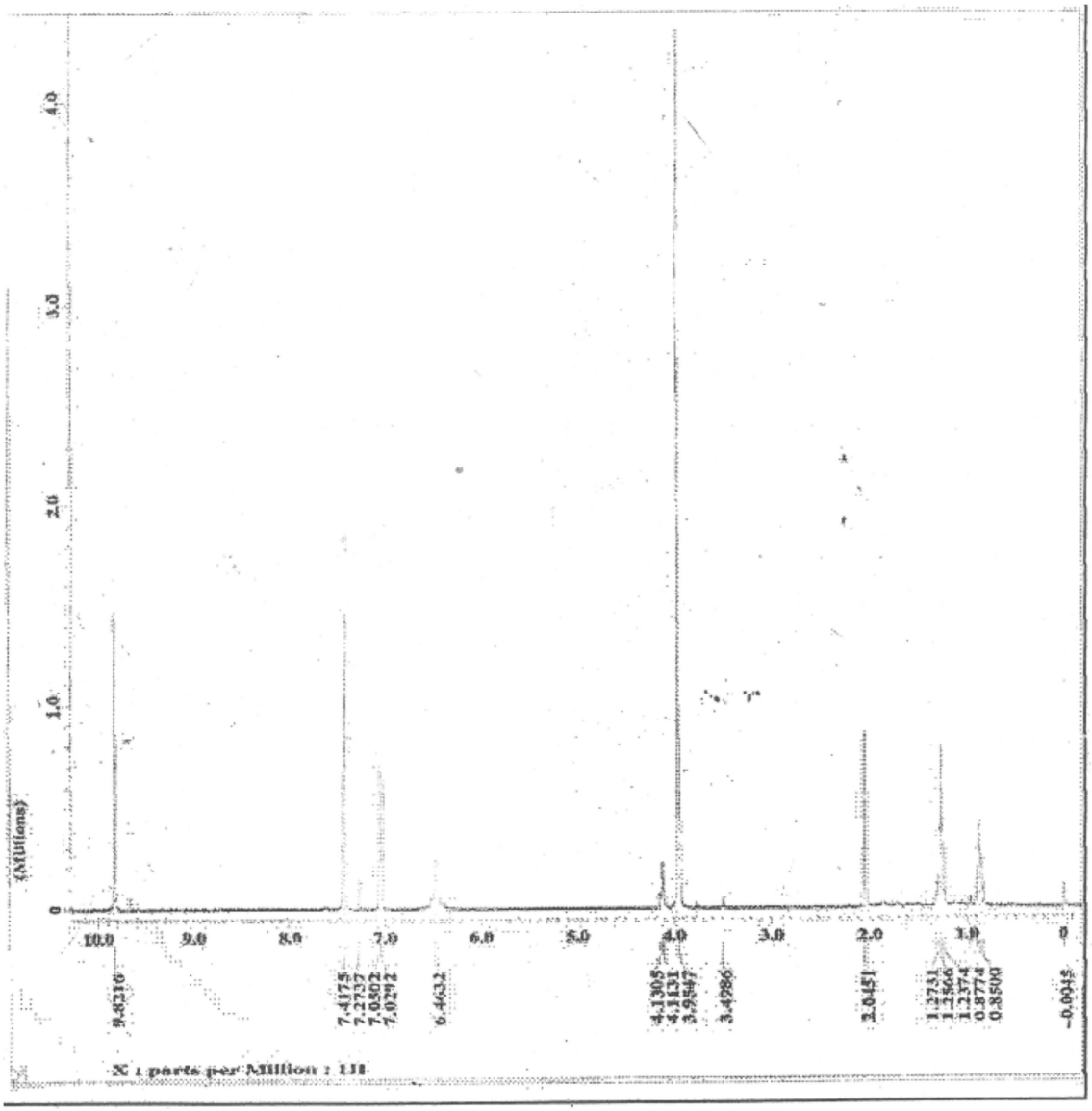


Figura 7 – Espectro de RMN ^{1}H da Vanilina

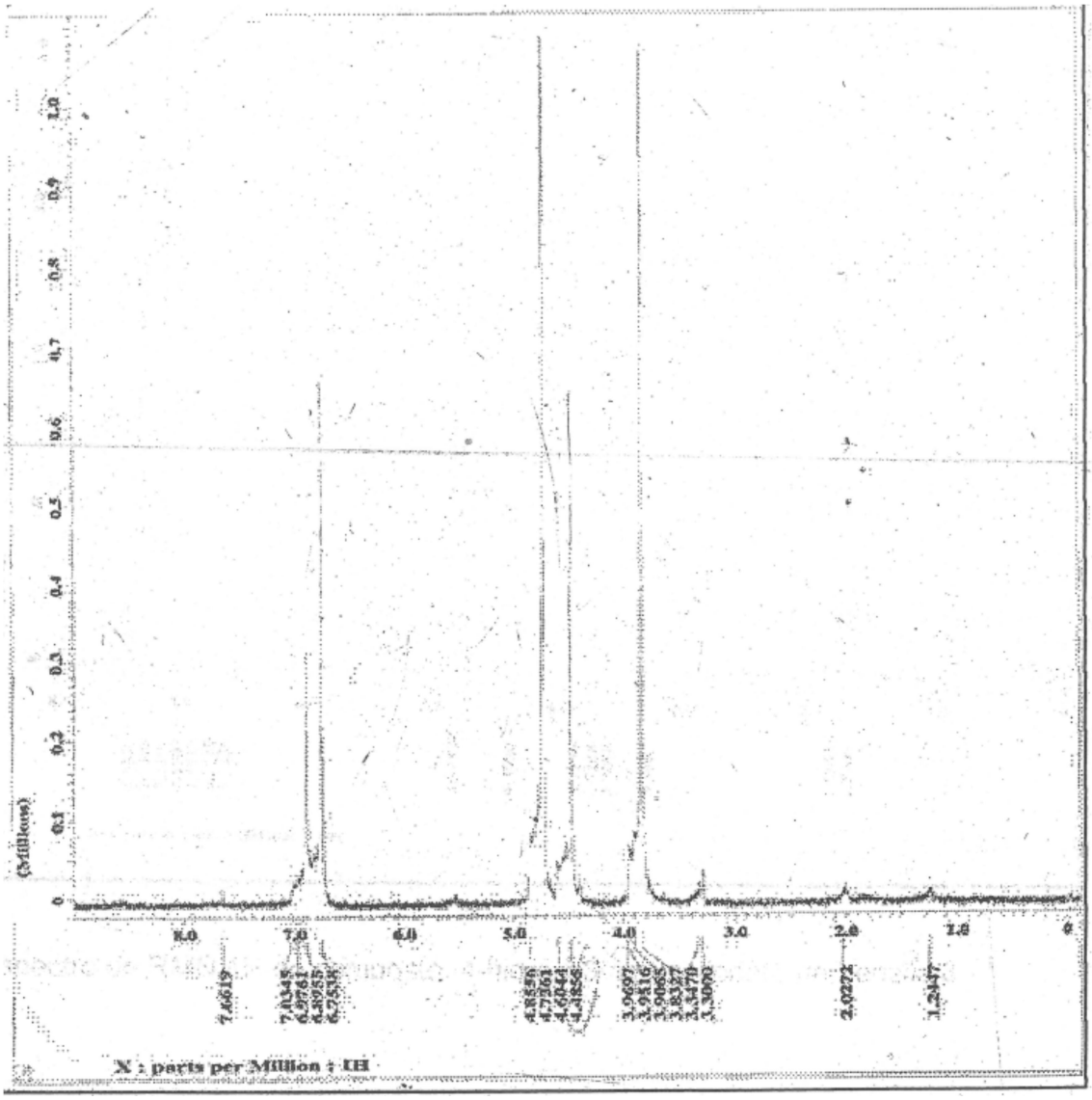


Figura 8 – Espectro de RMN ^{1}H álcool-4-hidroxi-3-metoxi-benzílico 2

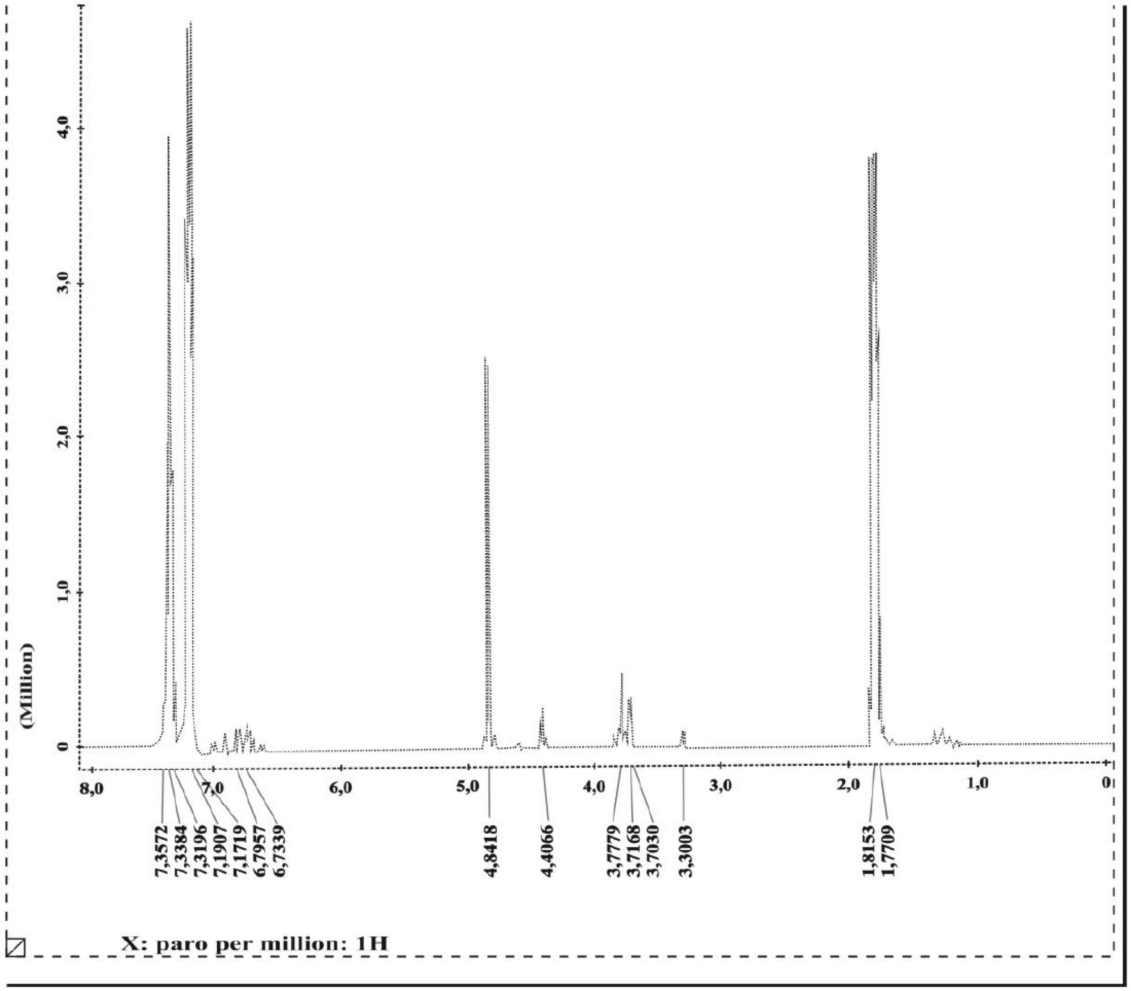


Figura 9 – Espectro de RMH 1H do composto 4-hidroxi-3-metoxi-iodeto de benzila 3

REFERÊNCIAS

ALTWICKER, E.R. **The Chemistry of Stable Phenoxy Radicals.** Chemical Reviews, n. 67, 1967. p. 475**.**

ATLAS da Fisiologia Humana. 1. ed. São Paulo: Ed. Girassol Brasil Edições LTDA, 2001.

BARTON, D.H.R; CRICH, D.; MOTHERWELL, W.B. **New and improved methods for radical descarboxylation of acids**. J. Chem. Soc., Chem. Commun. Vol. 17, 1983. p. 939.

BLOMBERG, C.; BICKELHAUPT, F.; BODEWITZ, H.W.H.J. **The formation of Grignard compounds—II**. Tetrahedron Letters, vol. 29, 1973. p. 719.

BLOMBERG, C.; BICKELHAUPT, F.; GROOTVELD, H.H. **Bromo-1-ethoxy-7-norbornylmagnesium a stable alicyclic β-alkoxy-substituted grignard compound**. Tetrahedron Letters, 1971. p. 1999.

BLOMBERG, C.; BICKELHAUPT, F.; BODEWITZ, H.W.H.J. **CIDNP evidence for a radical pathway in the formation of Grignard reagents**. Tetrahedron Letters, 1972. p. 281.

BOHM, B.A.; ABELL, P.I. **Stereochemistry of Free Radical Additions to Olefins**. Chemical Reviews, n. 62, 1962. p. 599.

BUSKE, G.R.; FORD, W. T. **Highly stereoselective preparations of anti-7-benzonorbornadienyl Grignard reagents**. Journal of Organic Chemistry, vol. 41, 1976. p. 1998.

CADOGAN, J.I.G.; HEY, D.H. **Free-radical addition reactions of olefinic systems**. Quarterly Reviews, n. 8, 1954. p. 308.

CRISTOL, S.J.; FIRTH, W.C., Jr. **Convenient synthesis of alkyl halides from carboxylic acids**. Journal of Organic Chemistry, vol. 26, 1961. p. 280.

CRISTOL, S.J.; GASTON, L.K.; TIEDEMAN, T. **Bridged Polycyclic Compounds. XXIV. The Halogenation of Substituted Norbornyl Radicals.** J. Org., vol. 29, 1964. p. 1279.

CURRAN, D. P.; TOTLEBEN, M.J. **The samarium Grignard reaction. In situ formation and reactions of primary and secondary alkylsamarium(III) reagents**. J. Am. Chem. Soc., vol. 114, 1992. p. 6050.

DUBOIS, J.E.; MOLLE, G.; TOURILLON, G.; BAUER, P. **XPS study of surface changes in magnesium subjected to attack by an alkyl halide**. Tetrahedron Letters, vol. 20, 1979. p. 5069.

DUONG, K.N.V.; GAUDEMER, A.; JOHNSON, M.D.; QUILLIVIC, R.; ZYLBER, J. **Cyclisation radicalaire en serie adenosine: Application a la synthese d'un derive de la cyclo 5′-8 desoxy-5′ adenosine**. Tetrahedron Letters, vol. 16, 1975. p. 2997.

ERDMANN, P.; SCHÄFER, J.; SPRINGER, R.; ZEITZ, Heinz-Georg; GIESE, B. **1,2-Stereoinduction in Radicals and Anions: A comparison between hydrogen abstraction and protonation**. Helvetica Chimica Acta, vol. 75, 1992. p. 638.

FINKELSTEIN, M.; PETERSON, R.C. **Notes - The Kolbe Electrolysis in Dimethylformamide**. J. Org., vol. 25, 1960. p. 136.

FOURREY, Jean Louis; BLANCHARD, Pierre; KORTBI, Mohammed S. El; ROBERT-GERO, Malka. **A conjugate addition of primary alkyl iodide derived species to electron deficient olefins**. Tetrahedron letters, volume 33, 1992. p. 3319-3322.

GARST, J.F.; DEUTCH, J.; WHITESIDES, G.M. **Radical isomerization during Grignard reagent formation. A quantitative treatment**. J. Am. Chem. Soc., vol. 108, 1986. p. 2490.

GAUDEMER, A.; ZYLBER, J.; PONTIKIS, R.; MERRIEN, A.; MERRIENE, C., BARAN-MARZAK, M. **Synthese de la cyclo-5'-8 desoxy-5' adenosine: stereochimie et mecanisme de la cyclisation d'un derive de l'iodo-5' adenosine par le zinc**. Tetrahedron Letters, vol. 36, 1980. p. 1579.

GROVENSTEIN, E.; COTTINGHAM, A.B.; GELBAUM, L.T. **Phenyl migration during preparation of Grignard reagents**. Journal of Organic Chemistry, vol. 43, 1978. p. 3332.

INANAGA, J.; ISHIKAWA, M.; YAMAGUCHI, M. **A Mild and Convenient Method for the Reduction of Organic Halides by Using a SmI2-THF Solution in the Presence of Hexamethylphosphoric Triamide (HMPA)**. Chem. Lett., vol. 16, 1987. p. 1485.

JANKOVIV, J. Parkinsonismo. In: GOLDMAN, L.; BENNET, J. C. **Cecil Tratado de medicina interna**. Tradução de Patrícia Lydie Voeux. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v. 1, 2001. cap. 460, p. 2320-2323.

KAGAN H.B. **Divalent samarium compounds: perspectives for organic chemistry**. New J. Chem., vol. 14, 1990. p. 453.

KAGAN, H.B.; NAMY, J.L., GIRARD, P. **Divalent lanthanide derivatives in organic synthesis—II: Mechanism of SmI2 reactions in presence of ketones and organic halides**. Tetrahedron Letters, vol. 37, 1981. Suppl. 1, p. 175.

LAMB, R.C.; AYERS, P.W.; TONEY, M.K.; GARST, J.F. **Radical Intermediates in the Oxygenation of a Grignard Reagent**. J. Chem. Soc., vol. 88, 1966. p. 4261.

LUCHE, J.L.; ALLAVENA, C.; PETRIER, C; DUPUY, C.; **Ultrasound in organic synthesis 17 mechanistic aspects of the conjugate additions to α-enones in aqueous media**. Tetrahedron letters, vol. 29, 1988. p. 5373-5376.

MACHADO, A.B.M.; HAERTEL, L.M. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

MC CLELLAND, B.J. **Anionic Free Radicals**. Chemical Reviews, n. 64, 1964. p. 301.

MOFFAT, John G.; VERHEYDEN, J.P.H.; **Halo sugar nucleosides. I. Iodination of the primary hydroxyl groups of nucleosides with methyltriphenoxyphosphonium iodide**. J. Org. Chem., vol. 35, 1970. p. 2319.

MOLANDER, G.A.; KENNY, C. **Intramolecular reductive coupling reactions promoted by samarium diiodide**. J. Am. Chem. Soc., vol. 111, 1989. p. 8236

MOLLE, G.; BAUER, P.; DUBOIS, J.E. **Formation of cage-structure organomagnesium compounds. Influence of the degree of adsorption of the transient species at the metal surface**. Journal of Organic Chemistry, vol. 47, 1982. p. 4120.

OHMORI, Hidenobu; MAEDA, Hatsuo; KAWABATA, Junko. **Allylation of Aldehydes with Allyl Bromides and Zinc Induced by Pyridinium Perchlorates**. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. Vol. 40, 1992. p. 2834.

PATEL, D.J.; HAMILTON, C.L.; ROBERTS, D.J. **Small-Ring Compounds. XLIV. Interconversion of Cyclopropylcarbinyl and Allylcarbinyl Grignard Reagents**. J. Am. Chem. Soc., vol. 87, 1965. p. 5144.

TURNER, N. J. **Chapter 11. Biological chemistry. Part (i) Enzyme chemistry**. Annual Reports Prop. Chem. Section B, Organic Chemistry. 1988. p. 307.

_____. **Chapter 11. Enzyme chemistry**. Annual Reports Prop. Chem. Section B, Organic Chemistry. 1989. p. 307.

_____. **Chapter 11. Enzyme chemistry**. Annual Reports Prop. Chem. Section B, Organic Chemistry. 1990. p. 333.

ROGERS, H.R.; HILL, C.H.; FUJIWARA, Y.; ROGERS, R.J.; MITCHELL, H.L.; WHITESIDES, G.M. **Mechanism of formation of Grignard reagents. Kinetics of reaction of alkyl halides in diethyl ether with magnesium**. J. Am. Chem. Soc., vol. 102, 1980. p. 217.

ROGERS, H.R.; DEUTCH, J.; WHITESIDES, G.M., **Mechanism of formation of Grignard reagents. The rate of reaction of cyclopentyl bromide with magnesium is transport limited in diethyl ether**. J. Am. Chem. Soc., vol. 102, 1980. p. 226.

ROGERS, H.R.; ROGERS, R.J.; MITCHELL, H.L.; WHITESIDES, G.M. **Mechanism of formation of Grignard reagents. Kinetics of reaction of substituted aryl bromides with magnesium and with tri-n-butyltin hydride in ethereal solvents**. J. Am. Chem. Soc., vol. 102, 1980. p. 231.

ROOT, K.S.; DEUTCH, J.; WHITESIDES, G.M. **Mechanism of formation of Grignard reagents. Rate of reaction of cyclopentyl bromide with a rotating disk of magnesium**. J. Am. Chem. Soc., vol. 103, 1981. p. 5475.

RÜCHARDT, C. **Relations Between Structure and Reactivity in Free-Radical Chemistry**. Angew. Chem, Int. Ed., n. 9, 1970. p. 830.

RÜCHARDT, Christoph; TRAUTWEIN, Helmut. **Radikalumlagerungen, III. Über das Auftreten von Radikalen bei der Bildung von Grignard-Verbindungen**. Chem. Ber. vol. 95, 1962. p. 1197.

WALBORSKY, H.M. **Mechanism of Grignard reagent formation. The surface nature of the reaction**. Accounts of Chemical Research. Vol. 23, 1990. p. 286.

WALBORSKY, H.M.; ARONOFF, M.S. **Cyclopropanes : XXXII. The mechanism of Grignard formation**. Journal of Organometallic Chemistry. Vol. 51, 1973. p. 31.

WALBORSKY, H.M.; BANKS, R.B. **Electron, Transfer from Metal Surfaces. Formation of Lithium and Grignard Reagents**. Bulletin des Sociétés Chimiques Belges, vol. 89, 1980. p. 849

WALBORSKY, H.M.; YONG, A.E. **Cyclopropanes. X. An Optically Active Grignard Reagent**. J. Am. Chem. Soc., vol. 83, 1961. p. 2595

WALBORSKY, H.M.; YONG, A.E. **Cyclopropanes. XVI. An Optically Active Grignard Reagent and the Mechanism of Grignard Formation**. J. Am. Chem. Soc., vol. 86, 1964. p. 3288.

WALLING, C.; CIOFFARI, A.J. **Radical cyclization during autoxidation of 5-hexenylmagnesium bromide**. J. Am. Chem. Soc., vol. 92, 1970. p. 6609.

WIJNEN, M.H.J. **Reactions of Alkoxy Radicals. VII. The Ethoxy Radical**. J. Am. Chem. Soc., n. 82, 1960. p. 3034.

WILMORE, Jack H.; COSTILL, David L. **Fisiologia do esporte e do exercício**. 2. ed., São Paulo: Ed. Manole LTDA, 2001.