

# Orbital

APRIL-JUNE, 2013  
 VOLUME 5, NUMBER 2  
 ISSN 1984-6428

The Electronic Journal of Chemistry

## Review

*Reação de Mannich: Metodologia clássica na formação de ligação carbono-carbono*

Published by the  
 Institute of Chemistry of the Federal  
 University of Mato Grosso do Sul  
 Campo Grande, Brazil

[www.orbital.ufms.br](http://www.orbital.ufms.br)

**UFMS**

# Orbital - Vol. 5 No. 2 - April-June 2013

Table of Contents

## EDITORIAL

<b><u>Science on the internet serving everyone?</u></b>	
<i>Grégoire Jean-François Demets</i>	

## FULL PAPERS

<b><u>Synthesis and Spectroscopic Characterization of New Ligand and Its Pd(II), Cu(II) Metal Complexes</u></b>	
<i>Isam Hussain Al-Karkhi, Hamsa T. Sadiq, Ayad H. Jassim</i>	84-87
<b><u>Determinação do Poder Calorífico de Amostras de Gasolina Utilizando Espectroscopia no Infravermelho Próximo e Regressão Multivariada</u></b>	
<i>Janice Zulma Francesquett, Henrique Becker Dopke, Adilson Ben da Costa, Liane Mahlmann Kipper, Marco Flôres Ferrão</i>	88-95

## REVIEWS

<b><u>Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de Ligação Carbono-Carbono</u></b>	
<i>João Francisco Allochio Filho, Rodolfo Goetze Fiorot, Maicon Delarmelina, Valdemar Lacerda Jr., Reginaldo Bezerra dos Santos, Sandro José Greco</i>	96-142
<b><u>Fitoquímica e Atividade Biológica do Gênero Swartzia: Uma Revisão</u></b>	
<i>Ricardo Carvalho Santos, Antonio Alves de Melo Filho</i>	143-147



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

## Science on the internet serving everyone?

Editorial policies have changed gradually during the last decade. Before the advent of the internet and the digital formats, scientific information reached the scientific community through institutional libraries that received the periodicals by subscription. These subscriptions were expensive but the prices were compatible with the whole structure needed to produce, print and distribute paper periodicals.

Other periodicals, generally of minor importance, could be distributed for free, and their costs were covered by annual membership fees from some association. Some received money from advertising and from scientific agencies to cover the expenses. The invention of the internet and the possibility it offered to distribute digital information seemed to be the perfect opportunity to democratize information, since it would make it possible, at least in theory, to reduce considerably the periodical production and distribution costs. In spite of this, electronic subscriptions are not cheaper, and many times are more expensive than the printed versions. Nowadays, most electronic journals are sold in separate papers and the articles cost around 40 US dollars each. Considering 12 volumes per year, containing 10 papers each, and the subscription would cost around 4,800 US dollars p.a. More recently the new vending method is the production of the so-called “open-access” papers which are in fact paid by the

authors for the promess of many citations. From several hundreds to a few thousand dollars the author may make available on the web the results of his research for free download. This should be called “sponsored-access” instead. This policy benefits the journals and also a few countries, institutions or scientists who can afford it, since huge amounts of money are required. The poorest countries get excluded once more. Fortunately there are true “open-access” journals and those who collect symbolic fees to maintain themselves independent from exclusively volunteer work. Even better is the creation of scientific digital libraries like [SciELO](#) which is 15 years old and gathers today 12 countries from South and Central Americas plus Portugal and now South Africa. This kind of initiative should be recognized and be more valued by the scientific community, especially by ours that is still too attached to foreign indexes that seem to be world’s only scientific guides. This is the way to create a virtuous cycle that shall lead to a gradual enhancement in quality and to an efficient divulgation, and, more important: really free of the scientific work in Brazil and in other countries in a similar situation.

*Grégoire Jean-François Demets*

*Associate Editor (Orbital)*

## A ciência na internet a serviço de todos?

A política editorial dos periódicos científicos vem mudando gradualmente ao longo da última década. Desde antes do advento da internet e dos formatos digitais, a informação científica chegava à comunidade científica por meio das bibliotecas institucionais que recebiam os periódicos por assinatura. Estas eram caras, mas os preços pareciam compatíveis com toda a estrutura que necessária à produção, impressão e distribuição dos periódicos em papel.

Outros jornais, de menor importância, geralmente eram distribuídos gratuitamente e seus custos eram subsidiados pelas anuidades dos sócios de alguma entidade. Recursos de agências de fomento e propaganda ajudavam a custear o todo. A chegada da internet e a possibilidade que ela ofereceu de distribuir informação em formato digital parecia a oportunidade perfeita para democratizar a informação, uma vez que seria possível, pelo menos em tese, reduzir consideravelmente os custos com a produção e

distribuição dos periódicos. Apesar disto, assinar um jornal em formato eletrônico, como são hoje a maioria deles, não é mais barato proporcionalmente, às vezes até mais caro. Hoje em dia o preço é geralmente cobrado por artigo e custa em torno de 40 dólares norte-americanos. Considerando 12 volumes por ano, com no mínimo 10 artigos, a assinatura sairia por aproximadamente 4800 dólares. O método de venda mais recente é a produção de artigos do tipo “open-access” que na verdade são artigos patrocinados pelos próprios autores, na promessa de muitas citações. Por algumas centenas ou milhares de dólares o autor pode disponibilizar o conteúdo de sua pesquisa para download gratuito na rede. Deveria, portanto, ser conhecido como “sponsored-access”. Além de beneficiar as revistas, esta política só beneficia alguns privilegiados já que só pode ser considerada por países, instituições ou cientistas que podem dar-se a este luxo, uma vez que envolve somas astronômicas.

Os países mais pobres, mais uma vez acabam excluídos. Por sorte, existem os periódicos que são realmente de acesso livre, e aqueles que cobram quantias simbólicas para se manterem, se dependerem exclusivamente de trabalho voluntário. Melhor ainda, é a criação de bibliotecas digitais como o Scielo, que completa 15 anos e hoje reúne periódicos de 13 países das Américas do Sul e Central, além de Portugal e agora África do Sul. Iniciativas como estas devem ser reconhecidas e mais valorizadas pela comunidade científica, principalmente pela nossa que ainda é muito apegada a indexadores estrangeiros que parecem ser os únicos norteadores científicos mundiais. Só assim é possível criar um círculo virtuoso que implica em uma melhora paulatina de qualidade e uma divulgação eficiente e, sobretudo, realmente livre do trabalho científico desenvolvido no Brasil e outros países em situação similar.

*Grégoire Jean-François Demets*

*Editor Associado (Orbital)*

## Synthesis and Spectroscopic Characterization of New Ligand and Its Pd(II), Cu(II) Metal Complexes

Hamsa T. Sadiq<sup>a</sup>, Isam H. T. Al-Karkhi<sup>b\*</sup> and Ayad H. Jassim<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Al-Nahrayn University, Al-Jadreya, Baghdad-Iraq.

<sup>b</sup>Department of Basic Science, College of Dentistry, University of Baghdad, Bab Al-Mozam, Baghdad – Iraq.

Article history: Received: 19 April 2013; revised: 31 May 2013; accepted: 15 June 2013. Available online: 10 July 2013.

**Abstract:** A novel Schiff base ligand containing nitrogen and sulfur donor atoms was synthesized by condensing thioamide (TA) with imidothioic acid (IT) to form 1, 4 dithiane-2, 3-diamine (TAIT). Metal complexes of this ligand were prepared using Cu (II) chloride dihydrates and Pd (III) chloride. These complexes have been characterized using various physico-chemical and spectroscopic techniques. Based on physico-chemical and spectroscopic analyses, the structure of Cu (II) complex is expected to be octahedral, while Pd (II) complex is proposed to be square planer geometry. Schiff base and its metal complexes were expected to show strong bioactivity against microbes and cancer cells.

**Keywords:** imidithioc; dithiane; diamine; palladium

### 1. INTRODUCTION

Development in inorganic and organometallic chemistry has result in a significantly increased understanding of the bonding, structure and reactivity of coordination compounds, These developments have been applied fruitfully to design of model system that shed light on the behavior of metal ions in biological processes and ultimately to look more closely in those processes themselves [1].

The presence of both hard nitrogen and soft sulphur donor atoms permits coordination with a wide range of transition and non-transition metal ions yielding stable and extremely coloured metal complexes, some of which have exhibited interesting physico-chemical [2-4] and potentially beneficial chemotherapeutic properties [5-8].

On the other side a large number of metal containing therapeutical agents and other biologically active complexes have been prepared and proven to be of great effectiveness in this respect [9].

The importance of metal ions in the living system diver the interest of a large number of researchers in pure inorganic chemistry toward the field of bioinorganic chemistry. Bioinorganic chemistry is a rapidly developing field and there is enormous potential for application in medicine.

Medicinal inorganic chemistry offers real possibilities to pharmaceutical industries, which have traditionally been dominated by organic chemistry alone, for the discovery of truly novel drugs with new mechanism of action [10].

A novel Schiff base, 1, 4 dithiane-2, 3-diamine (TAIT) was synthesized by the reaction of thioamide (TA) with imidothioic acid (IT). Tow novel transition metal complexes containing this Schiff base were synthesized by reacting with Pd (II) and Cu (II), It is expected that this study would shed some light on the coordinating properties and future biological activities to the Schiff base and its metal complexes. of alkaloids ephedra and (3) and (4) of the Cinchona [8] (Figure 1) have been used frequently and conducted at good results in terms of stereoselectivity, especially when the substituents in the quaternary nitrogen are bulky.

Although chiral ethers-crown are more resistant to decomposition and have been used successfully, for example, in asymmetric Michael addition reactions, their high cost makes impracticable their use in industrial scale [8].

### 2. MATERIAL AND METHODS

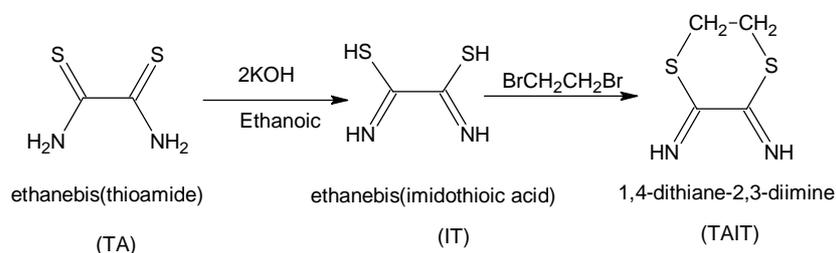
#### 2.1 Instrumental

\* Corresponding author. E-mail: [isamhtk@hotmail.com](mailto:isamhtk@hotmail.com)

The infrared spectra of the prepared compound were recorded using FT-IR (8300) Fourier Transform Infrared spectrophotometer of SHIMADZU Company as potassium bromide (KBr) discs in wave number range of 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ . The electronic spectra of the complexes were obtained using SHIMADZU UV-Vis 160A Ultra -Violet spectrophotometer at room temperature using quartz cell of 1.0 cm length and using ethanol or DMSO as solvent, in the range of wavelength 200-1100 nm. The magnetic susceptibility values for the prepared complexes were obtained at room temperature using Magnetic susceptibility balance of Johnson Matthey Catalytic System Division, England. The metal content of the prepared complexes was measured using atomic absorption technique by PERKIN - ELMER - 5000 atomic

absorption spectrophotometer. The molar conductivity measurements were obtained using Corning conductivity 220 apparatus. Gallenkamp M.F.B 600-01 of melting point apparatus was used to measure the melting points of all the prepared compounds.

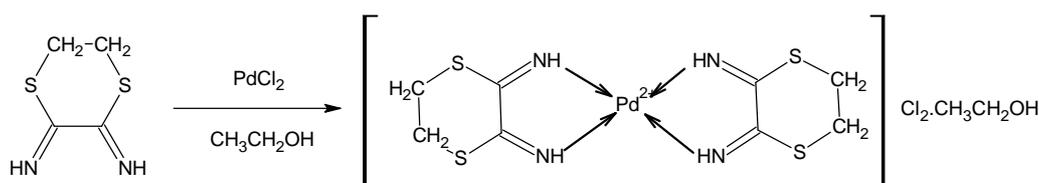
*Synthesis of 2,3 - dimine-1,4 - dithiarine (LI):* 0.92 g (0.02 mol) of KOH was added to ethanolic solution of dithiooxamide 1.202 g (0.01mol) under heating for 5 min until all dithiooxamide was reacted. A 1 mL (0.01 mol) of 1,2- dibromoethane was then added and the mixture was refluxed for 25 min until a golden brown precipitate was formed which was turned to a slight yellow precipitate. The precipitate was finally recrystallized using ethanol then dried under vacuum. Scheme 1 shows the synthesis equation of the new Schiff base.



**Scheme 1.** Synthesis of 1,4-dithiane-2,3-diamine (TAIT).

*Preparation palladium(II) complex:* Dichloro (2,3-dimine-1,4-dithiarine)palladium (II) was prepared by the addition of a solution of 0.145 mmol of palladium chloride dissolved in a sufficient quantity of hot ethanol to the resulting yellow solution (0.290 mmol)

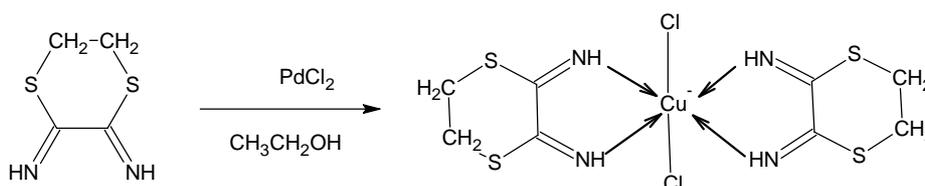
of (TATI). The mixture was refluxed for 2 hours and cooled. The resulting deep-brown precipitate was filtered and washed with diethyl ether several times and dried under vacuum. Scheme 2 shows the synthesis equation of square planar Pd (II) complex.



**Scheme 2.** Synthesis of square planar Pd(II) complex.

*Preparation copper (II) complex:* This complex was prepared by dissolving 2 mmol of TATI in warm ethanol which was then added 1 mmol of  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  dissolving in ethanol the mixture was refluxed

with stirring yielding greenish-blue color precipitate which was filtered and washed with diethyl ether and dried in vacuum for 3 hours (Scheme 3).



**Scheme 3.** Synthesis of octahedral Cu (II) complex.

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. Physico-chemical data

The physical characterizations of all complexes are shown in Table 1. It also indicates that both metal complexes were in a ratio of 2:1 (Schiff base: metal complex). The melting points of the Schiff base and metal complexes obtained were sharp indicating the purity of the synthesized compounds.

**Table 1.** Physical characterization of the synthesized complexes.

Symbol	Color	M.P (°C)	Yield (%)	Metal content (%)	
				Calc	Found
TAIT	Golden brown	198	89	-	-
Pd (TAIT) <sub>2</sub>	Deep-Brown	275	71	29.6	29.02
Cu (TAIT) <sub>2</sub>	Greenish blue	125	79	13.8	12.8

#### 3.2. FTIR Data for the Schiff base and its metal complexes

The thiamine bands of (TAIT) have been fully discussed previously. Where the four bands have been

assigned as follows, band (I) is due to  $\nu(\text{C}=\text{N})$  (major) +  $\delta(\text{N}-\text{H})$  (major), band (II) is due to  $\nu(\text{C}=\text{N})$  and  $\nu(\text{C}=\text{S})$ , band (III) and (IV) are due to  $\nu(\text{N}-\text{C}-\text{S})$  and  $\nu(\text{C}-\text{S})$  frequencies respectively [11, 12].

Table 2 gives the diagnostic frequencies of the TAIT and its metal complexes. In this ligand, the most characteristic band is the aliphatic  $\nu(\text{C}-\text{H})$  band at  $2859\text{ cm}^{-1}$ , beside the four-thioamide bands. Pd (II) and Cu (II) complexes showed a similar spectral changes and as follows; band (I) which appeared as a doublet at  $1690\text{ cm}^{-1}$  and  $1631\text{ cm}^{-1}$ , shows itself as a single band at a lower frequency ( $1645$  for Pd (II) complex and  $1640\text{ cm}^{-1}$  for Cu complex) upon the complexation with the two ions. Band (II) also shifted to lower frequency upon the complexation appearing at  $1512\text{ cm}^{-1}$  for Pd (II) but copper complex shifted to higher frequency at  $1517\text{ cm}^{-1}$ , indicating the coordination of these ions through the nitrogen atom of this ligand, another indication for the coordination through only nitrogen atom (and not from the sulfur atom) is that band (III) and (IV) so not change. In the spectra of the two complexes,  $\nu$  M-N band were found at  $482$  and  $528\text{ cm}^{-1}$  for Pd (II), and Cu (II) complexes respectively, as shown in Table 2 and in figures 1, 2 and 3 (See [Supplementary Information](#)).

**Table 2.** The FT-IR spectral bands the Schiff base, the metal complexes.

Compound	$\nu$ C-H	Thioamide	Thioamide	Thioamide	Thioamide	M-N
	Aliphatic N-H	Band (I) C=N	Band (II) C=S	Band (III) NCS	Band (IV) C-S	
TAIT	2895	1690 1631	1515	1021	780	-
Pd (TAIT) <sub>2</sub>	2925	1645	1512	1022	780	482
Cu (TAIT) <sub>2</sub>	2931	1640	1517	1021	781	528

#### 3.3. UV-Vis, magnetic susceptibility and molar conductivity analysis

The UV-Vis spectra of the transition metal with partially filled d-orbital are generally characterized by charge-transfer (CT) bands which involve an electron transfer from M to L during optical excitation by which the oxidation number of central ion is changed by one, while the ligand field bands correspond to the same oxidation number in the excited and the ground state [12, 13]. These redox process bands are strong and their wave numbers decreases (or wavelength increases), the more oxidizing the central ion and the more reducing the ligand. The Pd (II) ion is considered to be weaker as oxidizing as and more stable than their tetravalent

states. The first strong band in the spectra of the Pd (II) complexes is assigned as L → MCT band.

The analysis of the UV-Vis spectra of the prepared Pd (II) complex shows the existence of a band in  $25,125\text{ cm}^{-1}$  which might be assigned to the transition  $1\text{A}1\text{g} \rightarrow 1\text{B}1\text{g}$ , this came in accordance with the published data for square Pd (II) complexes [13, 14].

Cu (II) compounds are blue or green because of single broad absorption band in the region  $(15,432)\text{ cm}^{-1}$  [13]. The d9 ion is characterized by large distortion from octahedral symmetry and the band is unsymmetrical, being the result of a number of transitions, which are by no means easy to assign

unambiguously (Table 3).

The new Schiff base and its Cu (II) and Pd (II) complexes were synthesized and characterized

successfully, these new complexes could be used as bioactive complexes as the SN complexes was used [15, 16].

**Table 3.** Electric spectra, magnetic properties, conductivity and suggested structures for Pd (II) complexes.

Symbol	Absorption $\text{cm}^{-1}$	Magnetic properties	Conductivity in DMSO, $\mu\text{scm}^{-1}$	Suggested structure
Pd (TAIT) <sub>2</sub>	25,125(398)	Diamagnetic	15	Square-planar
Cu (TAIT) <sub>2</sub>	15,432(648)	1.89	10	Octahedral

#### 4. REFERENCES AND NOTES

- [1] Hughes, M. N.; *Inorganic Chemistry of Biological Processes*, 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley and Son, 1988.
- [2] Crouse, K. A.; Chew, K. B.; Tarafder, M. T. H.; Kasbollah, A.; Ali, A. M.; Yamin, B. M.; Fun, H. K. *Polyhedron* **2004**, *23*, 161. [[CrossRef](#)]
- [3] Liu, Z. H.; Duan, C.Y.; Hu, J. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1719. [[CrossRef](#)]
- [4] Tian, Y. P.; Duan, C. Y.; You, X. Z.; Mak, T. C. W.; Luo, Q.; Zhou, J. Y. *Trans. Met. Chem.* **1998**, *23*, 17. [[CrossRef](#)]
- [5] Abu-Raqabah, A.; Davies, G.; El-Sayed, M. A.; El-Toukhy, A.; Shaikh, S. N.; Zubieta, J. *Inorg. Chim. Acta.* **1992**, *193*, 43. [[CrossRef](#)]
- [6] West, D. X, Liberta, A. E.; Padhye, S. B.; Chikate, R. C.; Sonawane, P. B.; Kumbhar, A. S.; Yerande, R. G. *Coord. Chem. Rev.* **1993**, *123*, 49. [[CrossRef](#)]
- [7] Kasuga, N. C.; Sekino, K.; Ishikawa, M.; Honda, A.; Yokoyama, M.; Nakano, S.; Shimada, N.; Koumo, C.; Nomiya, K. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *96*, 298. [[CrossRef](#)]
- [8] Liberta, A. E.; West, D. X. *BioMetals.* **1992**, *5*, 121. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [9] Jassim, A. H. Ph.D. Thesis, AL-Nahrain University, **1993**, Iraq.
- [10] Davidson, G. *Group theory for Chemist* 1<sup>st</sup> ed. London: MacMillan, 1991.
- [11] Stewart, J. S. *J. Chem. Phys.* **1957**, *26*, 248. [[CrossRef](#)]
- [12] Jensen, K. A.; Neilsen, P. H. *Acta Chem.* **1966**, *20*, 597. [[CrossRef](#)]
- [13] Lever, A. B. P. *Inorganic Electronic Spectroscopy*. London, New York:Elsevier publishing Company, 1968.
- [14] Huheey, J. E. *Inorganic chemistry, principles of structure and reactivity*. New Yoork:Cd. Horpar and Row, 1998, p.422-425.
- [15] Al-Karkhi, I. H. T. *J. Basic Edu.* **2012**, *18*, 1.
- [16] Gao, E.; Guan, F.; Gao, X.; Zhu, M.; Liu, L.; Wang C.; Zhang, W.; Sun, Y. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2012**, *17*, 263. [[CrossRef](#)]

## Determinação do Poder Calorífico de Amostras de Gasolina Utilizando Espectroscopia no Infravermelho Próximo e Regressão Multivariada

Janice Zulma Francesquett<sup>a</sup>, Henrique Becker Dopke<sup>a</sup>, Adilson Ben da Costa<sup>a</sup>, Liane Malmann Kipper<sup>a</sup>, Marco Flôres Ferrão<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Mestrado em Sistemas e Processos Industriais, Universidade de Santa Cruz do Sul. Av. Independência, 2293, Universitário. CEP: 96815-900. Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

<sup>b</sup>Departamento de Química Inorgânica, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Bento Gonçalves, 9500. CEP: 91501-970. Porto Alegre, RS, Brasil.

Article history: Received: 04 June 2013; revised: 18 July 2013; accepted: 22 July 2013. Available online: 25 July 2013.

**Abstract:** The aim this study was quantify the calorific power of 111 gasoline samples available at filling stations using near infrared spectroscopy in conjunction with the multivariate regression. The calorific power value of the fuels was determined using an adiabatic bomb calorimeter (norm ASTM D 4.809). For the construction of multivariate regression models were used 2/3 of the samples for calibration and the remainder to prediction, using the interval partial least squares (iPLS) and synergy interval partial least square (siPLS) algorithms. In the best iPLS model was selected the spectral range from 5561 to 6650  $\text{cm}^{-1}$ , obtaining RMSEP of 102  $\text{g cal}^{-1}$  and showing a correlation coefficient ( $r$ ) of 0.8218 and 0.71% to calibration errors and 0.47% for prediction errors. The siPLS model divided into 32 intervals and grouped into three intervals was the highlighted model, which selected the region below 6000  $\text{cm}^{-1}$  and above 6500  $\text{cm}^{-1}$  with, presenting values of RMSECV of 89.8  $\text{cal g}^{-1}$  and RMSEP of 96.7  $\text{cal g}^{-1}$ , and correlation coefficients for the cross-validation and prediction of 0.7834 and 0.7293, respectively. The methodology proposed in this work is efficient, with prediction errors lower than 1%, being a clean alternative, fast, safe and practical.

**Keywords:** gasoline; calorific power; infrared; multivariate regression

### 1. INTRODUÇÃO

A medida da energia disponível a partir de um combustível, denominada poder calorífico (PC), é uma importante informação de qualidade, sendo essencial na determinação do rendimento térmico de equipamentos para geração de energia ou calor.

O poder calorífico de um composto é o calor liberado quando há conversão para produtos de oxidação por reação com oxigênio molecular, e esta energia pode ser expressa como poder calorífico superior (PCS) e/ou poder calorífico inferior (PCI). O PCS representa a quantidade de energia liberada pela combustão de uma unidade de massa em um calorímetro de volume constante com recuperação de toda a energia de vaporização da água formada pela combustão. Já, na determinação do poder calorífico inferior a energia consumida para vaporizar a água formada pela combustão é subtraída.

Valores de poder calorífico variam

significativamente entre diferentes tipos de combustíveis. Resultados de PCI da ordem de 6.500  $\text{kcal kg}^{-1}$  são descritos para álcool etílico [1, 2], 9.840  $\text{kcal kg}^{-1}$  para biodiesel [3], 10.151  $\text{kcal kg}^{-1}$  para óleo diesel [4] e 10.230  $\text{kcal kg}^{-1}$  para querosene [5]. Apesar disto, no Brasil, este parâmetro de qualidade é especificado apenas na resolução nº 37 [6] que trata das especificações de qualidade para querosene de aviação (PCI = 10.222,60  $\text{kcal kg}^{-1}$ ), destinado exclusivamente ao consumo em turbinas de aeronaves.

Para a determinação do poder calorífico de um combustível líquido ou sólido é utilizada uma bomba calorimétrica, presente na maioria dos laboratórios de termodinâmica [3, 7, 8], e no Brasil, tem sua metodologia definida pela ANP (Agência Nacional de Petróleo, Gás e Biocombustíveis) [6] e descrita na norma ASTM (American Society for Testing and Materials) D 4.809 (*Standard Test Method for Heat of Combustion of Liquid Hydrocarbon Fuels by Bomb*

\* Corresponding author. E-mail: [adilson@unisc.br](mailto:adilson@unisc.br)

*Calorimeter (Precision Method)* [9]. No entanto, essa metodologia apresenta algumas limitações, tais como: a) ser um método destrutivo; b) gerar resíduos; c) apresentar uma baixa frequência analítica; d) necessitar de esforço físico para o fechamento e abertura da câmara de combustão; e, e) apresentar risco físico pela operação de sistemas pressurizados (cilindro de O<sub>2</sub> e câmara de combustão).

Devido a isto, alguns pesquisadores têm investigado a eficiência de métodos alternativos para a determinação desta variável em diferentes tipos de combustíveis. Seaton e Harrison [10] propuseram um método matemático para predição do poder calorífico a partir das informações dos reagentes e dos produtos formados, com erros de predição inferiores a 1% para compostos orgânicos, organometálicos e inorgânicos, compreendendo até 71 elementos químicos diferentes. Bugai et al. [11] propuseram a predição do poder calorífico de combustíveis a partir de informações físicas e químicas de fácil determinação, tais como: densidade, índice de refração, e composição elementar. Métodos semelhantes foram propostos por Cao et al. [12], Sagadeev e Barabanov [13], Sagadeev et al. [14] e Keshavarz et al. [15] na determinação do poder calorífico de diferentes tipos de compostos químicos.

Peres et al. [16] obtiveram erros inferiores a 2% utilizando a análise cromatográfica para a determinação indireta do poder calorífico de diferentes amostras de biodiesel. Nesse estudo, os autores utilizaram a cromatografia gasosa para separar e quantificar ésteres metílicos e, calcularam o poder calorífico das amostras a partir dos valores teóricos de poder calorífico individuais de cada éster descritos em Knothe et al. [17].

Mais recentemente, Al-Ghouti et al. [18] utilizaram a espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), entre 400 e 4000 cm<sup>-1</sup>, e métodos multivariados de calibração, para quantificação de hidrogênio em óleo diesel. A partir da concentração de hidrogênio os autores quantificaram o poder calorífico de 5 amostras de óleo diesel por métodos matemáticos. Os resultados foram validados em função dos obtidos por métodos ASTM, porém, são aplicáveis apenas para amostras com teores de hidrogênio entre 13 e 16%

De fato a espectroscopia no infravermelho próximo (NIR) vem ganhando grande aceitação em diferentes campos em virtude das vantagens que apresenta em relação a outras técnicas analíticas, sendo que, entre elas, a mais saliente é sua capacidade

de gerar espectros de amostras sólidas e líquidas, sem qualquer tratamento prévio das amostras. Essa característica permite o desenvolvimento de metodologias com alta frequência analítica, que têm recentemente se mostrado uma alternativa econômica e prática na análise de amostras de origem farmacêutica, ambiental, clínica, agrícola, alimentícia, biomédica, entre outros [19, 20]. Seu desempenho tem também se destacado na caracterização de produtos derivados do petróleo, como a gasolina e o diesel [21-23], especialmente quando associados a métodos multivariados de calibração, tais como PLS (Partial Least Squares) [24, 25], que são utilizados na construção de modelos para a previsão da composição ou propriedades [26]. Para a seleção das regiões espectrais com maior seletividade ao analito ou propriedade modelada pode-se empregar algoritmos determinísticos baseados na seleção de intervalos como métodos iPLS (*Interval Partial Least Squares*), biPLS (*Backward Interval Partial Least Squares*) e siPLS (*Synergy Interval Partial Least Squares*) [19].

O método de mínimos quadrados parciais por intervalo (iPLS) tem a finalidade de pesquisar e selecionar as regiões espectrais, localizando o conjunto de variáveis que podem resultar nos melhores modelos, eliminando informações não relevantes, permitindo minimizar os erros de predição, produzindo métodos de calibração mais robustos [27-30]. O espectro é subdividido em regiões menores equidistantes, onde são realizados modelos de PLS com cada sub-região, utilizando o número de variáveis latentes mais adequado para cada intervalo [30, 31].

Visando a eficiência do modelo, ele deve descrever a melhor situação real levando em conta o maior número possível de variações. Neste método de calibração, algumas medidas podem ser usadas e analisadas para a determinação correta do número apropriado de variáveis latentes a serem utilizados no modelo, como o cálculo do RMSECV (*Root Mean Square Error of Cross Valibration*), com base na Equação 1.

$$RMSECV = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \quad (\text{Eq.1})$$

onde n é o número de amostras de gasolina, y<sub>i</sub> e  $\hat{y}_i$  são os valores do poder calorífico medidos pelo método padrão e preditos pelo modelo do NIR/PLS, respectivamente.

Utilizando o algoritmo iPLS, é possível também relacionar subintervalos de espectros,

possibilitando a combinação de intervalos do espectro na construção de modelos, pelo algoritmo denominado de regressão por mínimos quadrados parciais por sinergismo (siPLS) [32]. Neste algoritmo, os RMSECVs são calculados para cada combinação dos intervalos e é escolhida a combinação de intervalos que apresentar menor RMSECV, geralmente fornecendo melhores coeficientes de correlação e menores erros de predição em relação ao iPLS [30, 33, 34].

Neste contexto, o objetivo deste estudo foi quantificar o poder calorífico de amostras de gasolina utilizando a espectroscopia no infravermelho próximo em conjunto com a análise multivariada utilizando algoritmos como iPLS e siPLS para a seleção da faixa espectral a ser modelada.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1. Amostragem

Ao todo foram analisadas 111 amostras de gasolina (comum e aditivada) em postos de gasolina de diferentes regiões do estado do Rio Grande do Sul, Brasil, coletadas nos meses de julho, agosto e setembro de 2010.

### 2.2. Obtenção dos espectros no infravermelho

A aquisição dos espectros das amostras de gasolina foi realizada em triplicata em espectrômetro no infravermelho próximo com esfera de integração PERKIN ELMER modelo Spectrum 400 com detector Índio-Galio-Arsênio (InGaAs), na faixa de 10.000 a 4.000  $\text{cm}^{-1}$ , resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 32 varreduras. As análises foram realizadas a partir do acessório contendo a esfera de integração (acoplado ao espectrômetro), onde o feixe de luz penetra na amostra, e a radiação refletida pela amostra chega aos detectores após múltiplas reflexões nas paredes da esfera. Os espectros obtidos foram posteriormente normalizados.

### 2.3. Determinação do poder calorífico pela metodologia de referência

A determinação do poder calorífico dos combustíveis foi realizada em duplicata conforme descrito na Norma ASTM D 4.809 [3, 9], utilizando uma bomba calorimétrica Parr Instrument Company, modelo 1.241. Para cada experimento foi utilizado

entre 1 e 1,5 g de amostra a qual foi pressurizada com 30 atm de oxigênio para posterior combustão. Além da reação principal (combustão), podem ocorrer reações secundárias, sendo que, as mesmas são avaliadas e descontadas para a obtenção do poder calorífico da amostra. Neste procedimento, levamos em consideração as calorias liberadas na formação do ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) e calorias liberadas na oxidação do fio de aprisionamento da amostra.

A partir dos dados analisados no procedimento, o poder calorífico (em  $\text{cal g}^{-1}$ ) dos combustíveis é obtido através da expressão matemática descrita na Equação 2.

$$H = \frac{(W \cdot \Delta t - e_1 - e_2)}{m} \quad (\text{Eq.2})$$

Onde  $w$  corresponde ao coeficiente calorímetro do calorímetro utilizado ( $\text{cal } ^\circ\text{C}^{-1}$ ),  $e_1$  e  $e_2$  ao calor liberado por reações secundárias,  $\Delta t$  a variação de temperatura do calorímetro ( $t_1$  = temperatura estabilizada do banho antes da combustão;  $t_2$  = temperatura estabilizada após combustão) e  $m$  corresponde a massa de amostra utilizada.

### 2.4. Construção dos modelos multivariados

Os modelos de regressão multivariados foram construídos utilizando ambiente MATLAB versão 7.0 (The Math Works, Natick, USA) empregando o pacote iToolbox [27]. Para a construção dos modelos foram utilizadas 2/3 das amostras para a calibração e cálculo dos valores de RMSECV e o restante das amostras foi empregado no conjunto de previsão, obtendo então os valores de RMSEP (*Root Mean Square Error of Prediction*). Os dados foram pré-processados, sendo auto-escalados (AUTO) ou centrados na média (MEAN) e também foram construídos modelos com ou sem o emprego da correção de espalhamento multiplicativo (MSC).

Para o iPLS os espectros foram subdivididos em 2, 4, 8, 16 e 32 intervalos. A partir dos resultados obtidos para iPLS, foram construídos modelos siPLS com o pré-processamento que obteve os resultados mais satisfatórios, utilizando então o pré-processamento auto escalado com correção do espalhamento multiplicativo do sinal (MSC AUTO) dividindo o espectro em 8, 16 e 32 regiões e combinando-as de 2 a 2, 3 a 3 e 4 a 4. Os resultados foram então comparados pelos respectivos valores dos erros de validação cruzada (RMSECV) e previsão (RMSEP). Para comparação dos resultados obtidos pela metodologia proposta neste estudo e os valores

de referência foi utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon, disponível no software GraphPadInStat@ Versão 3.0.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os resultados obtidos para o poder calorífico das amostras de gasolina a partir do método utilizando a bomba calorimétrica, pode-se observar que independentemente do tipo de gasolina (comum ou aditivada), os valores variam entre 9.220 e 9.790 cal g<sup>-1</sup>, com média dos valores igual a 9.539 ± 143 cal g<sup>-1</sup> para o conjunto de 111 amostras. No Brasil não existe uma lei específica que regulariza os valores para poder calorífico da gasolina automotiva, porém resultados semelhantes foram obtidos por outros autores (entre 10.500 e 11.000 cal g<sup>-1</sup>) [1, 35].

A partir do espectro obtido por infravermelho próximo, foi inicialmente aplicada a derivada de primeira ordem com 13 pontos empregando Savitzky-Golay a fim de corrigir os efeitos da variação da linha de base [26, 35], além de serem retiradas as regiões extremas do espectro, a fim de selecionar apenas a região mais relevante e eliminar a maior parte do ruído, sendo que as análises multivariadas foram realizadas utilizando a região de 4.450 a 8.850 cm<sup>-1</sup>.

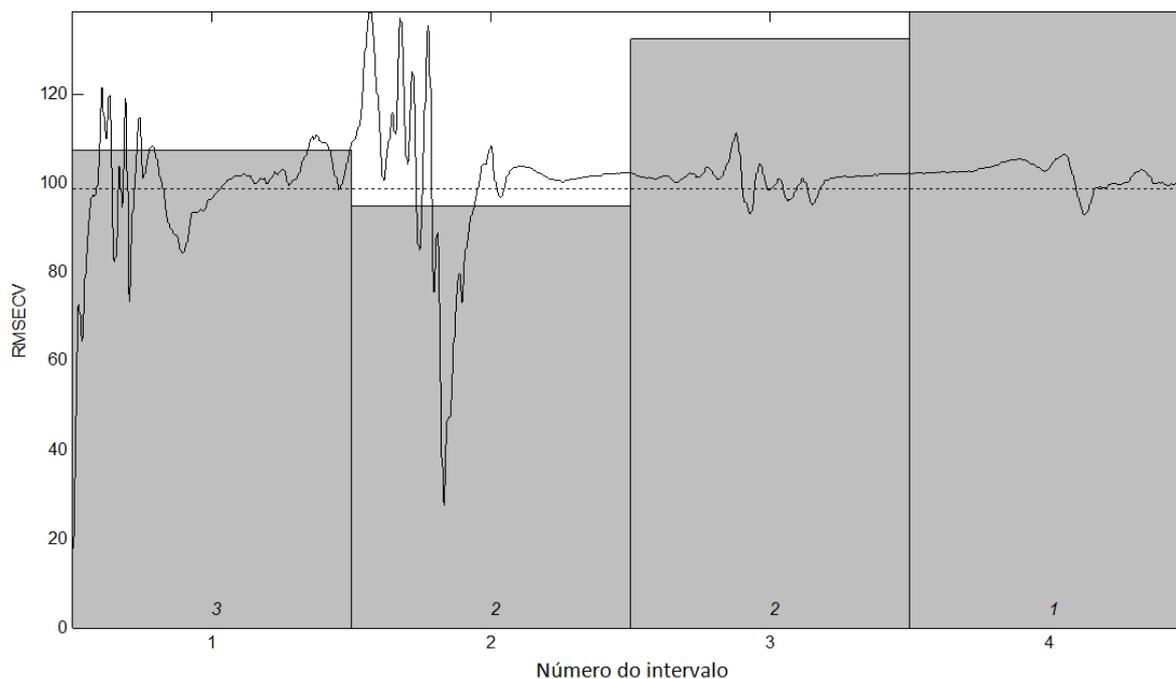
Os modelos iPLS e siPLS foram construídos

com 78 amostras para o conjunto de calibração e 33 amostras para o conjunto de previsão, totalizando 111 amostras. A partir dos modelos empregando a regressão multivariada com os dados pré-processados (AUTO ou MEAN) associados ou não correção do espalhamento multiplicativo do sinal (MSC), destacaram-se os modelos que utilizaram os dados auto-escalados e correção do espalhamento multiplicativo do sinal (MSC AUTO), sendo que os respectivos valores de RMSECV, RMSEP e coeficientes de correlação (r) estão apresentados na Tabela 1.

Considerando o melhor modelo obtido para o iPLS, tem-se na Figura 1 o espectro do modelo de iPLS dividido em 4 sub-regiões e seus respectivos erros de validação cruzada para cada intervalo e para o espectro inteiro. Analisando a figura é possível verificar que a região indicada com menores valores de erro é apresentada pelo intervalo 2, que corresponde a região espectral na faixa de 5.561-6.650 cm<sup>-1</sup> onde são observadas bandas de absorção atribuídas aos estiramentos CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub> de hidrocarbonetos e CH provenientes de hidrocarbonetos aromáticos [19], podendo também estar atribuída a estiramentos OH do álcool presente na gasolina [25].

**Tabela 1.** Resultados obtidos para as melhores regiões espectrais selecionadas para os modelos iPLS, e siPLS utilizando o pré-processamento auto escalado com correção do espalhamento multiplicativo do sinal, e respectivos valores de RMSECV, RMSEP e coeficientes de correlação para a validação cruzada (r(cv)) e para a previsão (r(p)).

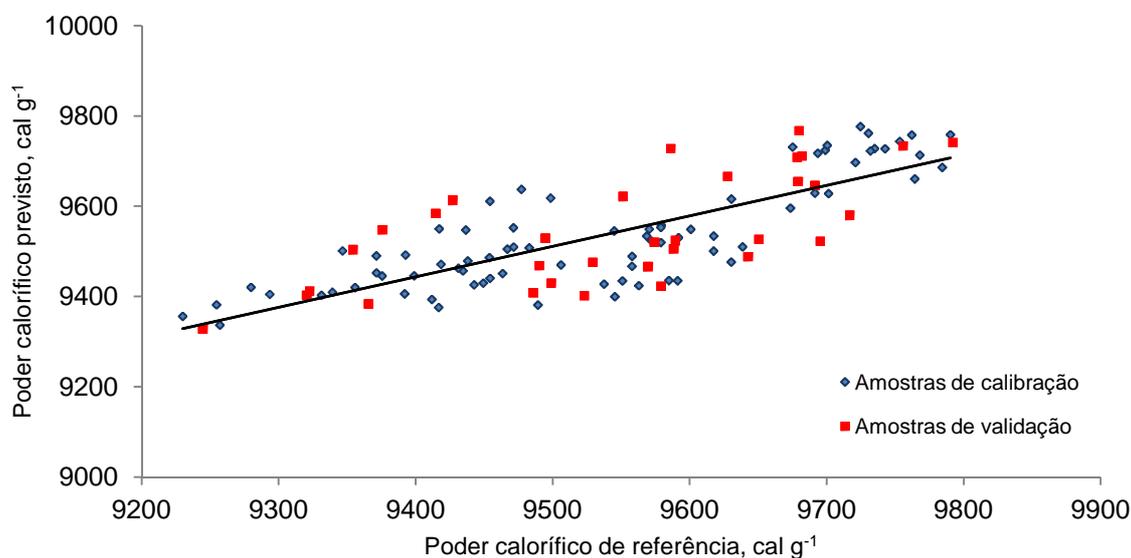
Modelo	Intervalo (os)	VL's	RMSECV (cal g <sup>-1</sup> )	r(cv)	RMSEP (cal g <sup>-1</sup> )	r(p)
Global	Todos	2	98,8	0,7284	101	0,6914
iPLS2	1	2	102	0,7088	105	0,6730
iPLS4	2	2	94,9	0,7526	102	0,6878
iPLS8	3	3	96,1	0,7457	103	0,6841
iPLS16	6	3	96,4	0,7444	106	0,6584
iPLS32	9	5	97,1	0,7444	120	0,5909
si2PLS8	3 5	2	93,0	0,7638	98,5	0,7193
si3PLS8	3 5 6	2	93,3	0,7627	98,6	0,7114
si4PLS8	3 5 6 7	2	93,9	0,7600	96,7	0,7150
si2PLS16	2 5	3	96,1	0,7463	108	0,6434
si3PLS16	5 6 8	2	93,2	0,7628	103	0,6899
si4PLS16	2 4 9 14	3	90,8	0,7770	120	0,6176
si2PLS32	3 11	2	94,1	0,7582	102	0,6966
si3PLS32	10 11 16	2	89,8	0,7834	96,7	0,7293
si4PLS32	4 22 29 30	7	86,5	0,8025	143	0,5184



**Figura 1.** Valores de RMSECV para os intervalos (altura das barras) e para o modelo global (linha tracejada). Os números dentro das barras correspondem às Variáveis Latentes para cada intervalo.

Na Figura 2 são apresentados os valores de referência de poder calorífico (obtidos por bomba calorimétrica) *versus* os valores previstos pelo modelo NIR/PLS utilizando a região do espectro de menor erro indicada na Figura 1, que corresponde a faixa

espectral de 5.561 a 6.650  $\text{cm}^{-1}$ , obtendo RMSEP de 102  $\text{cal g}^{-1}$  e apresentando coeficiente de correlação ( $r$ ) de 0,8218 e erros de 0,71% para calibração e 0,47% para previsão dos valores obtidos pelo infravermelho próximo para o poder calorífico.



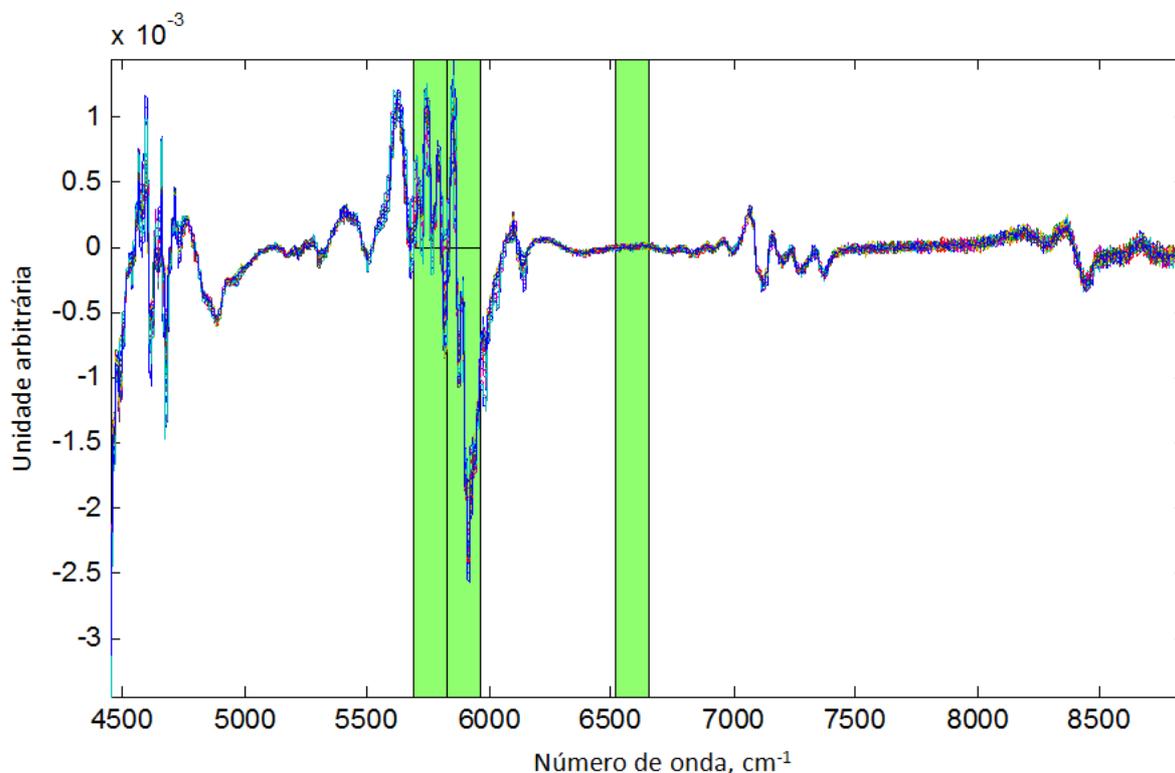
**Figura 2.** Valores de referência *versus* valores previstos para poder o calorífico da gasolina, para o modelo iPLS usando a região espectral de 5.561-6.650  $\text{cm}^{-1}$ .

Comparando os modelos construídos para iPLS e siPLS, pode-se destacar o modelo siPLS dividido em 32 intervalos e agrupando-os em 3

intervalos. A Figura 3 mostra as regiões selecionadas neste modelo, que correspondem a região abaixo de 6.000  $\text{cm}^{-1}$  citadas anteriormente [19] e acima de

6.500  $\text{cm}^{-1}$  onde podem ocorrer ligações OH do álcool presente na gasolina [25]. Este modelo apresenta valores de RMSECV de 89,8  $\text{cal g}^{-1}$  e RMSEP de 96,7

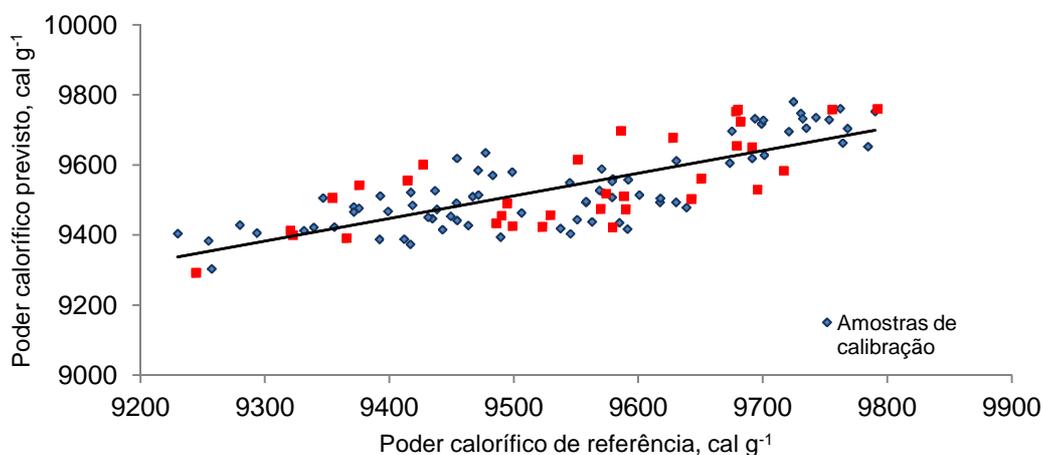
$\text{cal g}^{-1}$ , e coeficientes de correlação para a validação cruzada e previsão de 0,7834 e 0,7293, respectivamente.



**Figura 3.** Conjuntos de espectros das amostras de gasolina após tratamento de 1ª derivada, indicando as regiões selecionadas para o algoritmo siPLS dividindo o espectro em 32 intervalos e combinando 3 intervalos.

O gráfico com os valores de referência de poder calorífico (obtidos por bomba calorimétrica) *versus* os valores previstos pelo modelo NIR/PLS utilizando a faixa espectral entre 5687 a 5962 e 6512 a 6650  $\text{cm}^{-1}$ , pode ser observado na Figura 4 que

apresenta coeficiente de correlação para a calibração de 0,804, com margem de erro para os valores previstos pelo infravermelho próximo de 0,74% para a calibração e 0,88% para a previsão.



**Figura 4.** Valores de referência *versus* valores previstos para o poder calorífico da gasolina, para o modelo siPLS dividido em 32 intervalos e que combinou as faixas espectrais de 5687-5962 e 6512-6650  $\text{cm}^{-1}$ .

A partir dos dados obtidos para os melhores modelos de calibração multivariada, pode-se observar a ausência de diferença significativa entre os valores de referência, do poder calorífico das gasolinas obtido por bomba calorimétrica conforme NORMA ASTM D 4.809, e os valores previstos pelos métodos desenvolvidos neste estudo que emprega o iPLS e divide o espectro em 4 intervalos e que emprega o siPLS selecionando 3 intervalos ( $p < 0,0001$ ), utilizando teste não paramétrico de Wilcoxon. Além disto, os erros obtidos neste estudo foram inferiores aos descritos por outros métodos alternativos propostos na literatura [10, 11, 16].

#### 4. CONCLUSÕES

A metodologia proposta utilizando infravermelho próximo e seleção de regiões espectrais a partir de algoritmos determinísticos como iPLS e siPLS se mostrou eficiente para a quantificação do poder calorífico de gasolinas, com erros de predição inferiores a 1%, sendo uma alternativa limpa, rápida, prática e segura.

Desta forma, a sua utilização como método alternativo ao descrito na norma ASTM D 4.809 pode contribuir para a maior utilização deste parâmetro analítico no controle de qualidade de combustíveis, seja durante o próprio processo produtivo ou mesmo nas relações comerciais.

Além disto, destaca-se a possibilidade de aplicação desta metodologia para demais combustíveis, como biodiesel, diesel e etanol, no entanto estudos complementares neste sentido devem ainda ser desenvolvidos.

#### 5. AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao FAPERGS/CNPq (PRONEX), CAPES e BIPSS2010-UNISC pelo apoio financeiro, e o CECOM/UFRGS pela doação das amostras.

#### 6. REFERÊNCIAS E NOTAS

- [1] Hilsdorf, J. W.; Barros, N. D.; Tassinari, C. A.; Costa, I.; Química Tecnológica, São Paulo: Thomson, 2004.
- [2] Najafi, G.; Ghobadian, B.; Tavakoli, T.; Buttsworth, D. R.; Yusaf, T. F.; Faizollahnejad, M. *Applied Energy* **2009**, *86*, 630. [[CrossRef](#)]
- [3] Akers, S. M.; Conkle, J. L.; Thomas, S. N.; Rider, K. B. *J. Chem. Educ.* **2006**, *83*, 260. [[CrossRef](#)]
- [4] Qi, D. H.; Chen, H.; Geng, L. M.; Bian, Y. Zh.; Ren, X. Ch. *Applied Energy* **2010**, *87*, 1679. [[CrossRef](#)]
- [5] Garcia, R. Combustíveis e combustão industrial. Editora Interciência: Rio de Janeiro, 2002.
- [6] ANP - Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis. Resolução ANP nº 37, de 1/12/2009. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2009.
- [7] Ulbig, P.; Hoburg, D. *Thermochim. Acta* **2002**, *382*, 27. [[CrossRef](#)]
- [8] Bech, N.; Jensen, P. A.; Dam-Johansen, K. *Biomass and Bioenergy* **2009**, *33*, 534. [[CrossRef](#)]
- [9] ASTM D4809 – 06 - Standard Test Method for Heat of Combustion of Liquid Hydrocarbon Fuels by Bomb Calorimeter (Precision Method) Book of standards 2007; 05.02.
- [10] Seaton, W. H.; Harrison, B. K. *Journal Loss Prevention in the Process Industries* **1990**, *3*, 311. [[CrossRef](#)]
- [11] Bugai, V. T.; Oreshenkov, A. V.; Burmistrov, O. A. *Chemistry and Technology of Fuels and Oils* **1998**, *34*, 272. [[CrossRef](#)]
- [12] Cao, H. Y.; Jiang, J. C.; Pan, Y.; Wang, R.; Cui, Y. *Journal Loss Prevention in the Process Industries* **2009**, *22*, 222. [[CrossRef](#)]
- [13] Sagadeev, E. V.; Barabanov, V. P. *Russ. J. Phys. Chem.* **2006**, *80*, S152. [[CrossRef](#)]
- [14] Sagadeev, E. V.; Gimadeev; Barabanov; V. P. *Chemical Engineering* **2009**, *43*, 108. [[CrossRef](#)]
- [15] Keshavarz, M. H.; Saatluo, B. E.; Hassanzadeh, A. *Journal of Hazardous Materials* **2011**, *185*, 1086. [[CrossRef](#)]
- [16] Peres, S.; Schuler, A.; Almeida, C.; Campos, R.; Lucena, A. Caracterização e Determinação do Poder Calorífico e do Número de cetano de Vários Tipos de Biodiesel através de Cromatografia. In: II Congresso Da Rede Brasileira De Tecnologia De Biodiesel, 2007, Brasflia. II Congresso Da Rede Brasileira De Tecnologia De Biodiesel. Brasília: Mct-Setec-Abipti, 2007.
- [17] Knothe, G.; Gerpen, J. V.; Krahl, J. *The Biodiesel Handbook*, AOCS Press, Champaign, Illinois, 2005.
- [18] Al-Ghouti, M.; Al-Degs, Y.; Mustafa, F. *Fuel* **2010**, *89*, 193. [[CrossRef](#)]
- [19] Xiaobo, Z.; Jiewen, Z.; Povey, M. J. W.; Holmes, M.; Hanpin, M. *Analytica Chimica Acta* **2010**, *667*, 14. [[CrossRef](#)]
- [20] Cramer, J. A.; Kramer, K. E.; Johnson, K. J.; Morris, R. E.; Rose-Pehrsson, S. L. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2008**, *92*, 13. [[CrossRef](#)]
- [21] Honorato, F. A.; Barros Neto, B.; Pimentel, M. F.; Stragevitch, L.; Galvão, R. K. H. *Fuel* **2008**, *87*, 3706. [[CrossRef](#)]
- [22] Pereira, C. F.; Pimentel, M. F.; Galvão, R. K. H.; Honorato, F. A.; Stragevitch, L.; Martins, M. N. *Analytica Chimica Acta* **2008**, *611*, 41. [[CrossRef](#)]
- [23] Balabin, R. M.; Safieva, R. Z.; Lomakina, E. I. *Analytica Chimica Acta* **2010**, *671*, 27. [[CrossRef](#)]

- [24] Pasquini, C.; Bueno, A. F. *Fuel* **2007**, *86*, 1927. [\[CrossRef\]](#)
- [25] Fernandes, H. L.; Raimundo Jr, I. M.; Pasquini, C.; Rohwedder, J. J. R. *Talanta* **2008**, *75*, 804. [\[CrossRef\]](#)
- [26] Brereton, R. G. *Chemometrics: Data Analysis for the Laboratory and Chemical Plant*. John Wiley & Sons: Chichester, 2003.
- [27] Norgaard, L.; Saudland, A.; Wagner, J.; Nielsen J. P.; Munck, L.; Engelsen, S. B. *Appl. Spectrosc.* **2000**, *54*, 413. [\[CrossRef\]](#)
- [28] Parisotto, G.; Marques, M.; Hermes, A. L.; Flores, E. M. M.; Ferrão, M. F. *Orbital: Electron. J. Chem.* **2009**, *1*, 38. [\[Link\]](#)
- [29] Ferrão, M. F.; Viera, M. D. S.; Pazos, R. E. P.; Fachini, D.; Gerbase, A. E.; Marder, L. *Fuel* **2011**, *90*, 701. [\[CrossRef\]](#)
- [30] Müller, A. L. H.; Picoloto, R. S.; Mello, P. A.; Ferrão, M. F.; Dos Santos, M. F. P.; Guimarães, R. C. L.; Müller, E. I.; Flores, E. M. M. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2012**, *89*, 82. [\[CrossRef\]](#)
- [31] Müller, A. L. H.; Picoloto, R. S.; Ferrão, M. F.; Silva, F. E. B.; Müller, E. I.; Flores, E. M. M. *Drug Test. Anal.* **2012**, *4*, 500. [\[CrossRef\]](#)
- [32] Munck, L.; Nielsen, J. P.; Moller, B.; Jacobsen, S.; Sondergaard, I.; Engelsen, S. B.; Norgaard, L.; Bro, R. *Analytica Chimica Acta* **2001**, *446*, 169. [\[CrossRef\]](#)
- [33] Parisotto, G.; Ferrão, M. F.; Muller, A. L. H.; Müller, E. I.; Santos, M. F. P.; Guimarães, R. C. L.; Dias, J. C. M.; Flores, E. M. M. *Energy and Fuels* **2010**, *24*, 5474. [\[CrossRef\]](#)
- [34] Wu, D.; He, Y.; Nie, P.; Cao, F.; Bao, Y. *Analytica Chimica Acta* **2010**, *659*, 229. [\[CrossRef\]](#)
- [35] Yüksel, F.; Yüksel, B. *Renewable Energy* **2004**, *29*, 1181. [\[CrossRef\]](#)

## Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de Ligação Carbono-Carbono

João F. Allochio Filho, Rodolfo G. Fiorot, Maicon Delarmelina, Valdemar Lacerda Jr., Reginaldo B. dos Santos e Sandro J. Greco\*

Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas, Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil, Avenida Fernando Ferrari, 514, Goiabeiras, Vitória, Espírito Santo, CEP: 29075-910

Article history: Received: 18 August 2012; revised: 14 April 2013; accepted: 15 May 2013. Available online: 10 July 2013.

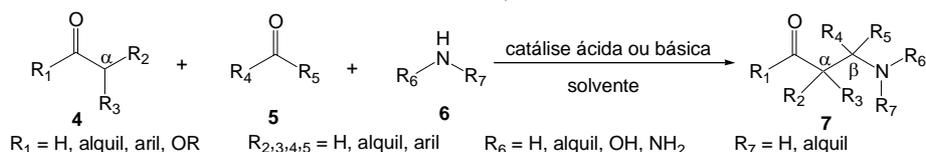
**Abstract:** The Mannich reaction is a classical method for the preparation of  $\beta$ -aminoketones and aldehydes (Mannich bases) and, as such, is one of the most important reactions in organic chemistry. The resulting Mannich bases are of particular interest due to their biological activity, use as synthetic building blocks, and precursors of valuable pharmaceutical products. In this context, various elegant stereoselective  $\alpha$ -aminoalkylations have been developed.

**Keywords:** stereoselective Mannich reactions; Mannich bases; aminoalkylations

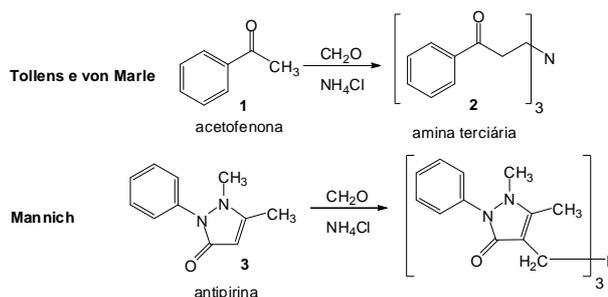
### 1. INTRODUÇÃO

As reações de aminoalquilação têm sido descritas por diversos autores desde o século XIX. Em 1903, Tollens e von Marle observaram que a reação da acetofenona **1** com formaldeído e cloreto de amônio levou à formação de uma amina terciária **2** [1]. Contudo, foi em 1917 que Carl Mannich isolou uma amina terciária através da reação da antipirina **3** nas mesmas condições reacionais [2, 3], interessando-se pela generalidade dessa reação sendo, portanto, o primeiro a dar o devido reconhecimento a este tipo de reação (Esquema 1).

A reação de Mannich tornou-se uma metodologia clássica para a preparação de compostos  $\beta$ -aminocarbonilados **7**, conhecidos como bases de Mannich. Essas bases são obtidas através da condensação de um composto contendo uma ligação C-H ativada **4** (usualmente aldeídos ou cetonas) com aminas primárias, secundárias ou amônia **6** e um aldeído ou cetona não-enolizável **5** (Esquema 2).



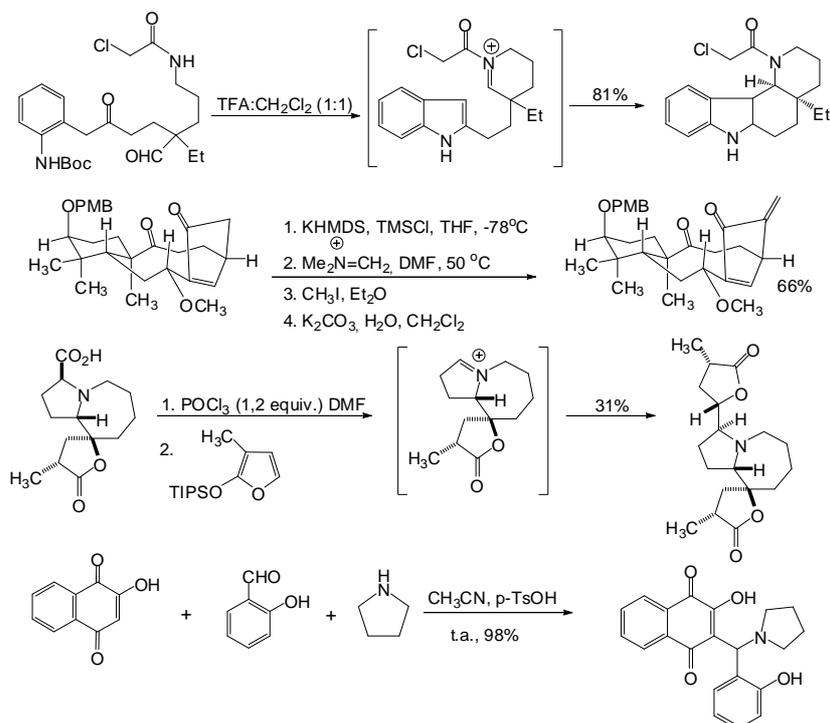
Esquema 2. Metodologia clássica da reação de Mannich.



Esquema 1. Primeira publicação da reação de Mannich.

De uma forma geral, o aduto de Mannich pode ser preparado através da adição de um carbono nucleofílico, estabilizado por ressonância, a um eletrófilo, que pode ser um sal de imínio, uma imina, um aminal ou um azacetal. O componente enolizável usualmente é um aldeído ou cetona aromática ou alifática, mas também podem ser derivados de ácidos carboxílicos, compostos  $\beta$ -dicarbonilados, nitroalcanos, compostos aromáticos com alta densidade eletrônica e alquinos terminais (Esquema 3).

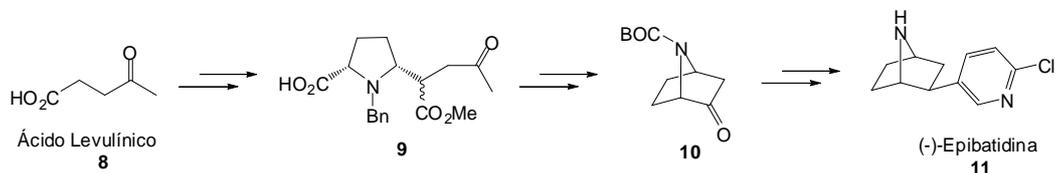
\* Corresponding author. E-mail: [sandro.greco@ufes.br](mailto:sandro.greco@ufes.br)



Esquema 3. Exemplos de reação de Mannich.

Um exemplo interessante é o alcalóide bicíclico (-)-Epibatidina **11**, isolado de uma espécie de sapo equatoriano da família *Epipedobates tricolor*. Este composto possui atividade analgésica excepcionalmente forte [4]. Segundo a estratégia

sintética proposta na literatura o alcalóide Epibatidina **11** pode ser preparado a partir do ácido levulínico **8** passando por um intermediário que é uma base de Mannich **9**, que posteriormente irá gerar a estrutura bicíclica **10** (Esquema 4) [5].

Esquema 4. Síntese da (-)-Epibatidina (**11**).

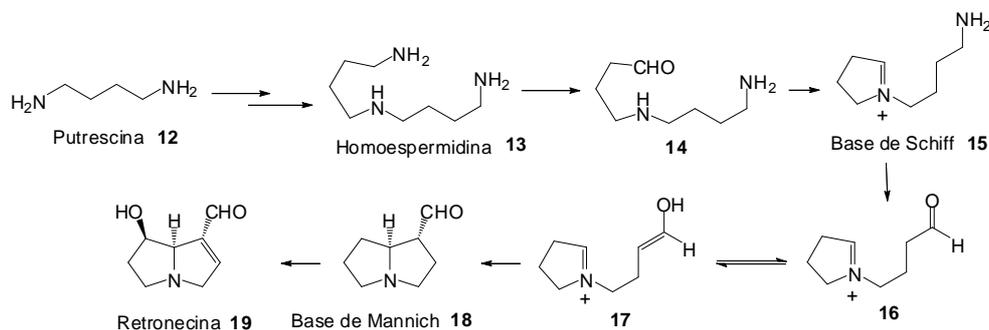
A reação de Mannich está envolvida na biossíntese de vários metabólitos secundários, como os alcalóides pirrolizidínicos. Um dos compostos pirrolizidínicos naturais mais conhecidos é a Retronecina **19**. Esta substância pode ser encontrada em diversas espécies vegetais (principalmente espécies do gênero *Senecio*), que são amplamente distribuídas sobre o globo terrestre, trata-se de uma substância bastante atrativa, podendo servir de matéria prima quiral para preparação de outros alcaloides [6]. A retronecina encontra-se na natureza sobre a forma dos respectivos ésteres, que tem sua origem na molécula do 1,4-diaminobutano mais conhecida como putrescina **12**. A condensação de duas unidades de putrescina leva a formação da homoespermidina **13**, que mediante deaminação oxidativa converte-se no aminoaldeído **14** correspondente, o qual por sua vez dá origem ao íon

imínio **15**. Após oxidação do grupo amino remanescente, a forma enólica **16** do aldeído formado reage com o íon imínio, dando origem à base de Mannich **18**, que já apresenta o anel pirrolizidínico característico da retronecina. Finalmente, as etapas de redução e oxidação são responsáveis pela formação das demais funções presentes na molécula (Esquema 5).

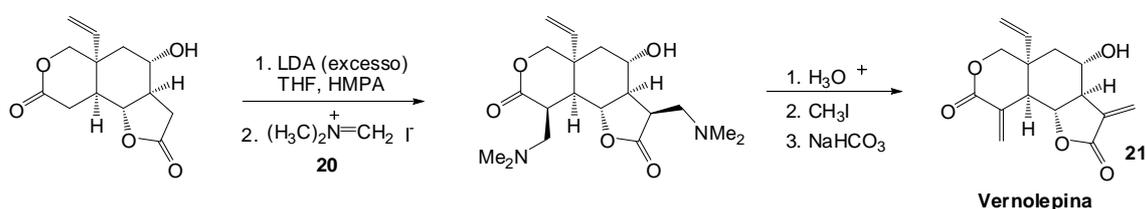
Os compostos  $\alpha$ -metilenolactonas são biologicamente importantes, uma vez que as substâncias desta classe são produtos naturais que apresentam atividades antitumorais, e a reação de Mannich entre enolatos de lactonas e o sal de eschenmoser **20** é um método importante para a síntese desse tipo de lactona. Um exemplo é encontrado na síntese da Vernolepina (**21**), uma lactona sesquiterpênica de origem natural presente como componente principal da espécie vegetal etíope

*Vernonia hymenolepis*. A Vernolepina se destaca quanto às suas pronunciadas atividades biológicas como: eficiente atividade antitumoral (in vitro e in

vivo) e potente ação antibiótica, dentre outras aplicações já descritas na literatura (Esquema 6) [7-9].



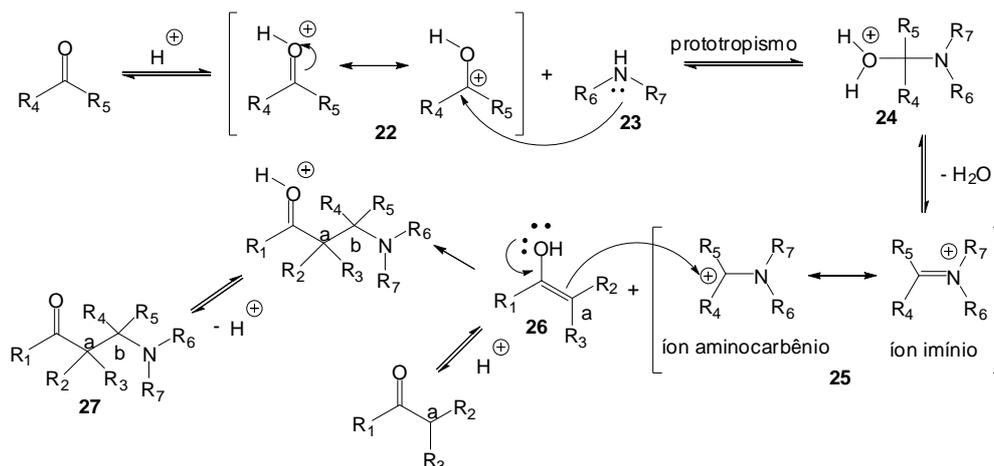
Esquema 5. Biossíntese da Retronecina 19.



Esquema 6. Síntese da Vernolepina (21).

O mecanismo da reação de Mannich tem sido extensivamente investigado [10]. A reação pode ocorrer sob condições de catálise ácida (metodologia tradicional) ou básica. Com catálise ácida a primeira etapa é a reação da amina 23 com o composto carbonilado não-enolizável já protonado 22, para formar um intermediário chamado de hemiaminal.

Após a etapa de prototropismo, o hemiaminal 24 sofre uma desidratação para formar o íon imínio 25, que é o eletrófilo da reação. Posteriormente, o íon imínio reage com o composto carbonílico enolizável (nucleófilo) 26, através do seu carbono alfa, em uma reação do tipo aldol, para formar a base de Mannich 27 (Esquema 7).

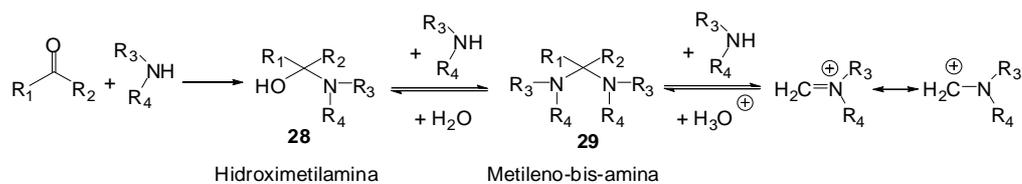


Esquema 7. Mecanismo da reação de Mannich sob catálise ácida.

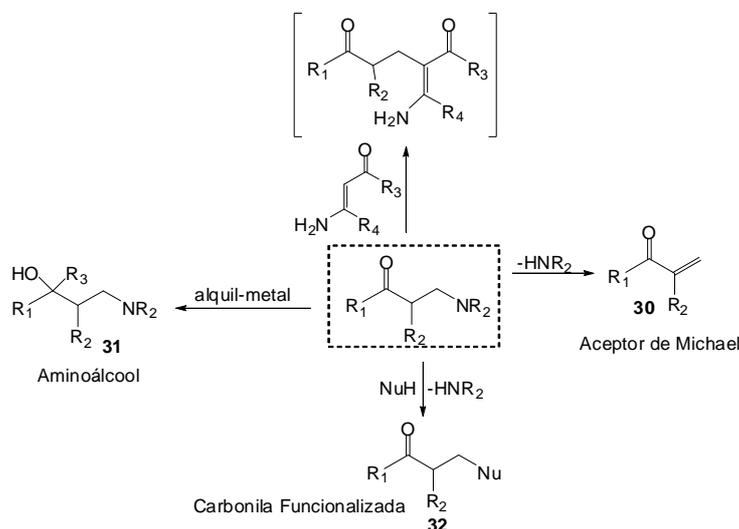
Em meio básico, postula-se que o intermediário reativo é a hidroximetilamina 28 ou, mais provavelmente, uma metileno-bis-amina 29 que posteriormente irá reagir com o enolato do composto carbonilado (Esquema 8) [10c,d].

As bases de Mannich são intermediários sintéticos versáteis que podem ser convertidos principalmente em acceptor de Michael 30 (via eliminação da amina  $\text{HNR}_2$ ), 1,3-aminoálcool 31 (redução ou adição de organometálicos) e compostos

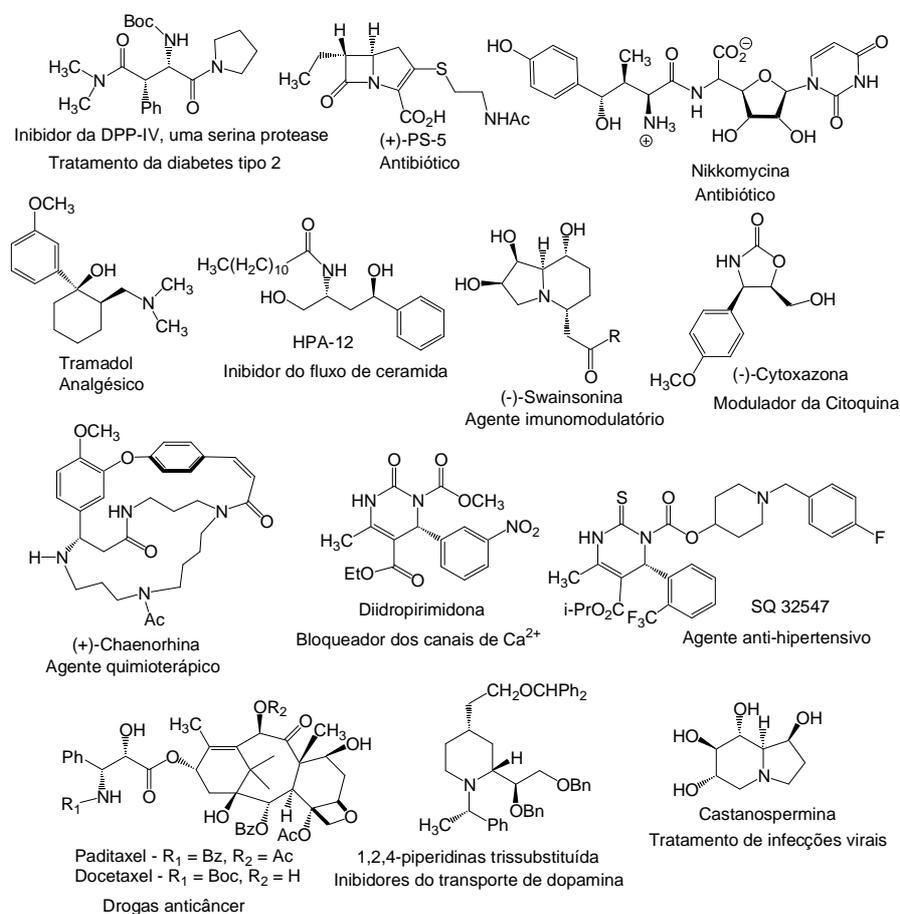
carbonilados funcionalizados **32** (substituição de  $\text{NR}_2$  por nucleófilos) conforme mostra o Esquema 9 [10c].



**Esquema 8.** Mecanismo da reação de Mannich sob catalise básica.



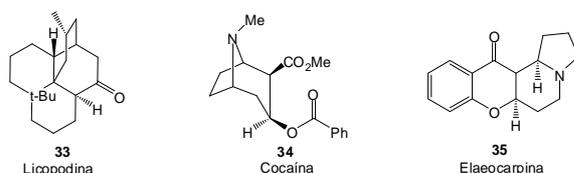
**Esquema 9.** Bases de Mannich como intermediários sintéticos.



**Esquema 10.** Compostos quirais bioativos provenientes da reação de Mannich.

Os adutos de Mannich e seus derivados possuem um grande número de aplicações em diversas áreas da química, entretanto, a mais pungente é a síntese de produtos farmacêuticos. Uma pequena seleção de compostos bioativos oriundos de reações de Mannich assimétricas é mostrada no Esquema 10 [11].

Sistemas  $\beta$ -aminocarbonílicos ocorrem em grande número na natureza, principalmente na forma de alcalóides cujas estruturas estão, quase sempre, relacionadas com atividades biológicas, como a lycopodina **33**, a cocaína **34** e a alaeocarpina **35** (Esquema 11).



**Esquema 11.** Sistemas Biológicos  $\beta$ -aminocarbonílicos.

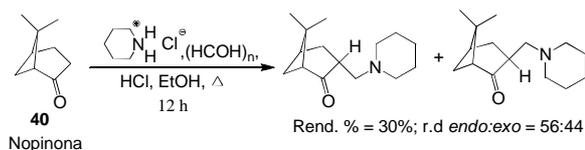
## 2. CONDIÇÕES REACIONAIS

A reação clássica de Mannich é uma reação multicomponente que geralmente é feita em meio aquoso ou alcoólico, fortemente ácido ou básico, podendo ser necessário utilizar altas temperaturas, o que nem sempre é conveniente frente a determinados

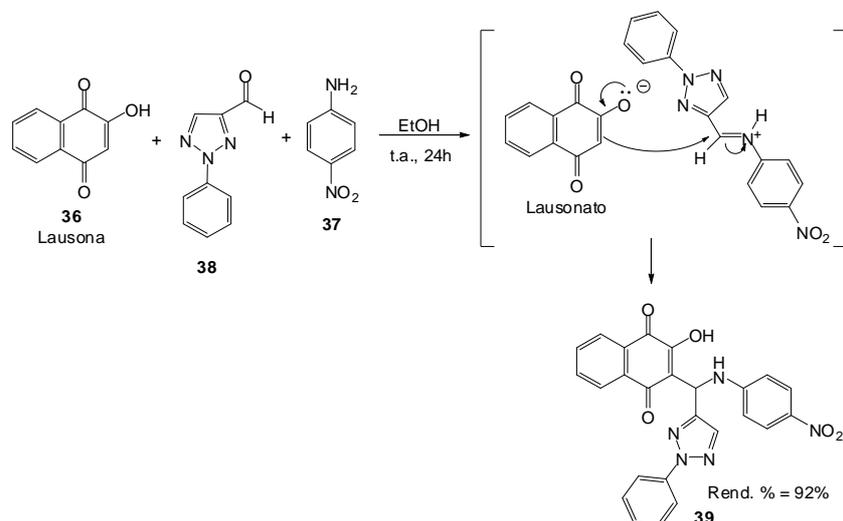
substratos sensíveis a estas condições, além disso, apresenta longo tempo reacional, isto devido à baixa concentração do sal de imínio formado *in situ*.

Como exemplo, pode-se destacar a reação de Mannich na lausona descrita pela primeira vez em 1948 por Leffler [12] e colaboradores, em decorrência das observações de que certos compostos do tipo 2-hidróxi-3-alkil-1,4-naftoquinona **39** possuíam atividade antimalarial. A partir daí, inúmeros compostos foram sintetizados e suas atividades antimalarial e anticâncer foram estudadas. Estes compostos formam-se a partir da reação entre a lausona **36**, uma amina primária ou secundária **37** e um aldeído **38**, em EtOH (Esquema 12).

Contudo, a reação de Mannich pode apresentar para alguns substratos desvantagens do ponto de vista sintético devido as suas condições reacionais drásticas, como por exemplo, a reação da nopinona **40** que apresenta baixo rendimento e pouca diastereosseletividade (Esquema 13).



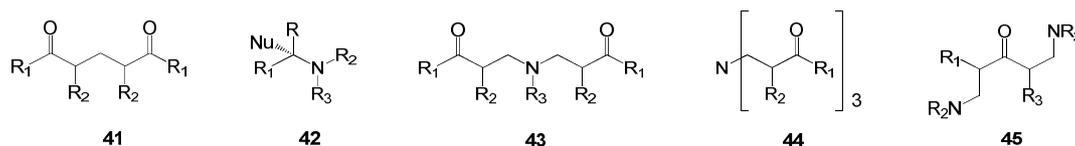
**Esquema 13.** Metodologia clássica da reação de Mannich.



**Esquema 12.** Reação de Mannich na lausona.

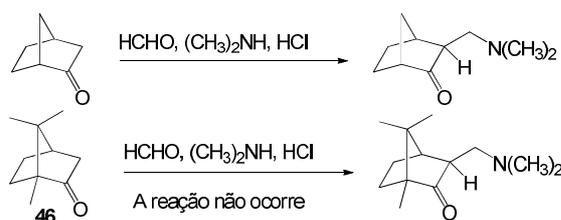
Reações indesejadas podem ocorrer e subprodutos podem ser obtidos (Esquema 14) [13-15], como por exemplo: a formação da 1,5-dicetonas **41** em meio fortemente básico; produtos de reações de retro-mannich **42** podem ser favorecidos devido a baixa eletrofilicidade do carbono imínico; a utilização

de amins primárias e amônia promove a formação de compostos carbonílicos di- e trissubstituídos **43** e **44**, respectivamente; e, ainda, a utilização de substratos carbonílicos não simétricos, contendo duas posições enolizáveis leva a formação de bis-base de Mannich **45**.



Esquema 14. Subprodutos formados da reação de Mannich clássica.

Para cetonas assimétricas, o controle da estereosseletividade é na maioria das vezes ineficiente e altamente dependente das condições reacionais; em compostos carbonilados com um grau de complexidade maior, a reprodutibilidade da reação é difícil e o método não é aplicável para cetonas impedidas estericamente **46** (Esquema 15) [14].

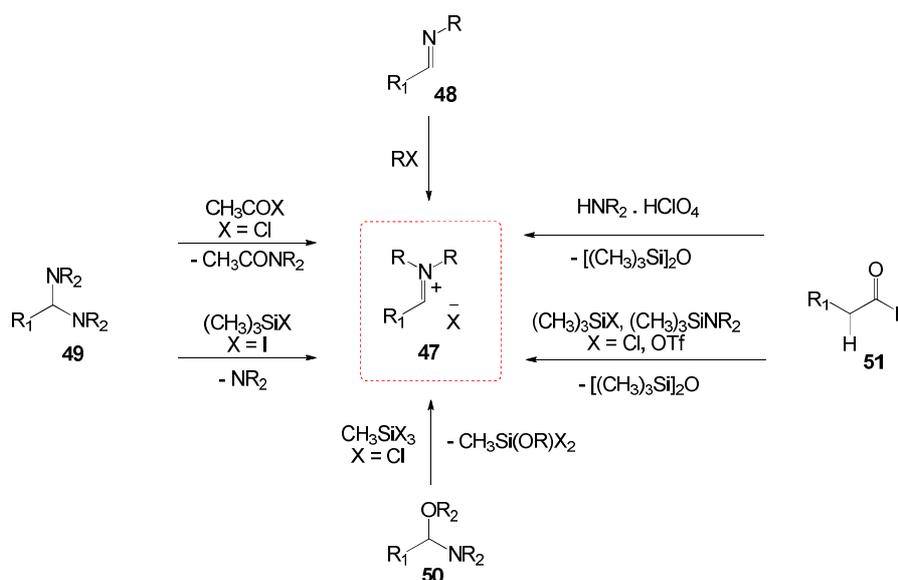


Esquema 15. Limitação da condição clássica da reação de Mannich.

As versões modernas da reação de Mannich permitem a obtenção estereosseletiva de compostos β-aminocarbonilados, através do uso de diferentes tipos de reagentes de Mannich pré-formados (iminas, amina, N,O-acetais e sais de imínio), o que garante alta concentração do eletrófilo, propiciando reações mais rápidas e com condições mais brandas, diminuindo a formação de subprodutos. Vários nucleófilos (enolatos, enol éteres e enaminas) também são usados, minimizando todas as limitações da condição clássica. Esses eletrófilos de Mannich pré-formados serão brevemente discutidos a seguir [15].

## 2.1. Uso de Sais de Iminio

Um grande avanço no escopo e eficiência da reação de Mannich foi alcançado com a utilização de sais de imínio pré-formados. Apesar de serem higroscópicos e sensíveis à hidrólise, o fato de serem mais eletrofílicos do que as iminas, os amina e os N,O-acetais, faz com que esses sais proporcionem um efetivo controle da regio- e estereosseletividade da aminoalquilação, justificando a sua utilização como uma das principais ferramentas na construção de intermediários sintéticos na síntese de produtos naturais e de compostos com atividade biológica. Os sais de imínio **47** podem ser obtidos, por exemplo, a partir da alquilação de iminas **48** ou podem ser gerados *in situ* a partir de iminas através da ativação das mesmas pela coordenação de um ácido de Lewis ao par de elétrons livres da imina (nestas condições, a eletroflicidade do carbono imínico aumenta consideravelmente). Outra metodologia de obtenção desses sais é a clivagem de amina **49** (em geral usando cloreto de acetila ou iodeto de trimetilsilano), a partir de N,O-acetais **50** (em geral com triclormetilsilano). Aldeídos **51** podem ser convertidos a sais de imínio através da reação direta com HNR<sub>2</sub>.HClO<sub>4</sub>, com (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiNR<sub>2</sub> ou com (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiX, onde X pode ser CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> ou Cl (Esquema 16).

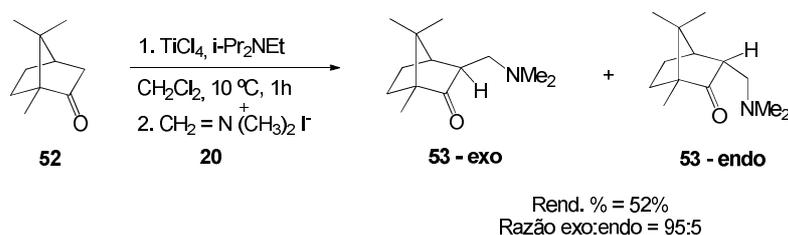


Esquema 16. Estratégias de síntese de sais de imínio.

O uso preparativo desses sais de imínio tem sido limitado a basicamente três compostos: o sal de Eschenmoser ( $\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2^+$  I<sup>-</sup>) [16], ao cloreto correspondente, introduzido por Kinast e Tietze [17], e o trifluoroacetato preparado por Potier e colaboradores [18]. Ao contrário dos sais típicos (sal de Eschenmoser e cloreto correspondente), que são comercialmente disponíveis, o trifluoroacetato é um líquido destilável. O primeiro uso de imínios pré-formados nas reações de Mannich foi demonstrado através da utilização do sal de Eschenmoser (iodeto de dimetilmetilenoimínio) [16]. Nesta metodologia, o sal de Eschenmoser e seus análogos são preparados

separadamente e isolados, podendo ser armazenados por longos períodos. Diante disso, a reação com o sal imínio é rápida e pode ser feita sob condições reacionais suaves, com a utilização de solventes apróticos, o que permite o controle da regioespecificidade da reação.

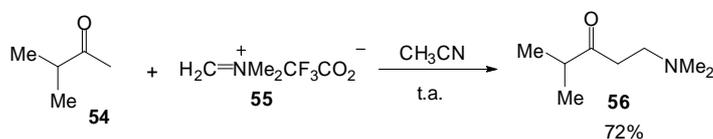
Um exemplo interessante de uma reação de aminometilação foi descrito recentemente por Greco e colaboradores [19]. Nesse trabalho foi descrito a reação de Mannich diastereosseletiva do enolato de titânio derivado da 1R-(+)-cânfora **52** com o sal de Eschenmoser **20** na preparação do aduto exo **53** como produto majoritário (Esquema 17).



**Esquema 17.** Reação de Mannich estereosseletiva da D-cânfora.

Certos compostos carbonílicos reagem diretamente com sais de imínio sem necessitar ativação ou catálise. Jasor e colaboradores demonstraram que a condensação da cetona **54** com o

sal de imínio **55** resulta na  $\beta$ -aminocetona **56** como único regioisômero em bons rendimentos (Esquema 18) [20].



**Esquema 18.** Utilização do eletrófilo análogo ao sal de Eschenmoser **55**

## 2.2. Uso de Iminas

As bases de Schiff são iminas provenientes da condensação de compostos carbonílicos com aminas primárias, sendo importantes intermediários em síntese orgânica (Esquema 19). Em contraste aos extensivos estudos de reatividade dos sistemas carbonílicos, existem relativamente poucos trabalhos sobre os sistemas imínicos análogos.



**Esquema 19.** Representação de uma Base de Schiff.

Iminas **57** ( $\text{R}_1 = \text{alquil, aril}$ ) são normalmente menos eletrofílicas do que o composto carbonilado correspondente. O uso de iminas enolizáveis permite condições reacionais extremamente suaves, comparáveis as reações de autocondensação do tipo

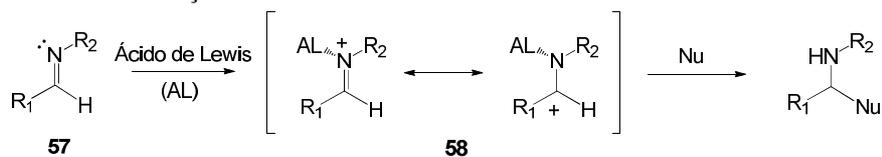
aldol [21]. Iminas oriundas do formaldeído ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ) geralmente só são estáveis em temperaturas diminutas, sendo, portanto, melhores geradas *in situ* ou alternativamente, um equivalente sintético pode ser usado [22].

Muitas vezes, em virtude da menor reatividade das iminas, faz-se necessária a ativação destas espécies para a geração do íon imínio *in situ*. Esta ativação pode ser feita através da ação de um ácido de Lewis. Este coordena-se ao par de elétrons livres da imina **57** gerando o cátion **58**, e conseqüentemente tornando o carbono imínico mais eletrofílico (Esquema 20).

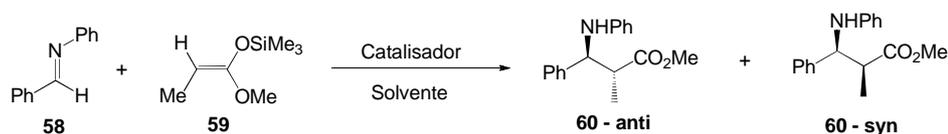
As reações para formação de ligação carbono-carbono catalisadas por ácidos de Lewis têm despertado o interesse dos químicos orgânicos, pois sua utilização permite, muitas vezes, a obtenção de

melhores rendimentos bem como maior controle estereosseletivo das reações. Há vários exemplos na literatura descrevendo a utilização de ácidos de Lewis

como  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{FeI}_2$ ,  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (Esquema 21) [23-24].



**Esquema 20.** Formação do cátion imínio pela ação do ácido de Lewis.

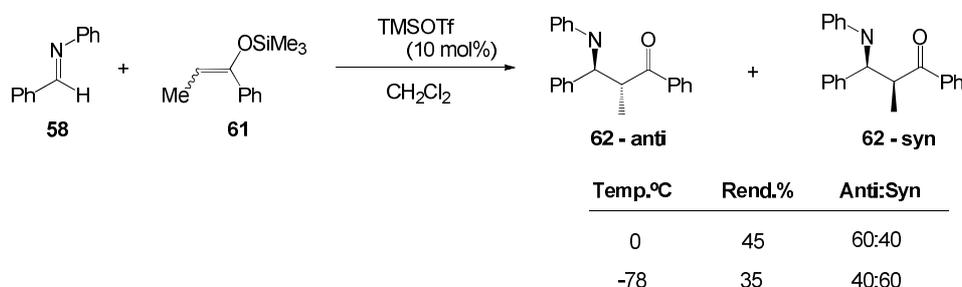


Catalisador	Solvente	Temp.°C	Rend.%	Anti:Syn
$\text{FeI}_2$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-78	92	82:18
$\text{ZnI}_2$	$\text{Et}_2\text{O}$	-78	70	73:27
$\text{TiCl}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	T.A.	74	54:46

**Esquema 21.** Reação da imina **58** com Silil-ceteno-acetal **59**.

Iminas **57** e compostos relacionados são usados com grande sucesso na aminoalquilação estereosseletiva de derivados de ácidos carboxílicos, contudo, surpreendentemente existem poucos trabalhos descritos na literatura que empregam o uso de iminas na síntese estereosseletiva de  $\beta$ -aminocetonas [26, 27].

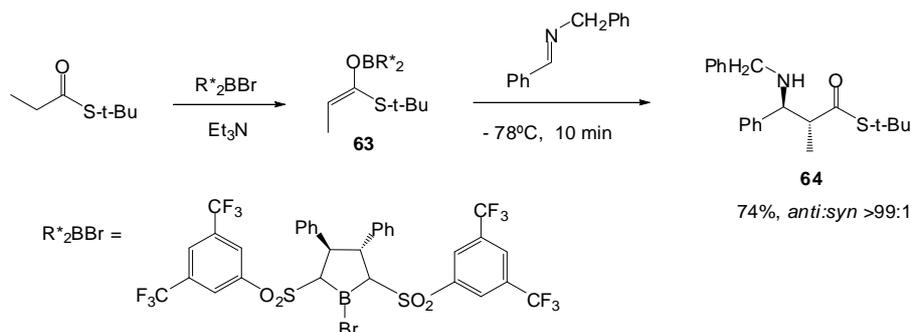
Outros compostos também podem ser utilizados como ativantes das iminas como, por exemplo, triflato de trimetilsilano ( $\text{TMSOTf}$ ) como na reação da benzilideno anilina (**58**) com um silil-enol-éter **61** (Esquema 22) [28].



**Esquema 22.** Síntese da  $\beta$ -aminocetona **62** a partir da imina **58** e do silil enol éter **61**.

A reação da imina com nucleófilos, como o enolato de boro **63** permite a preparação de compostos  $\beta$ -aminocarbonílicos secundários **64**, estes

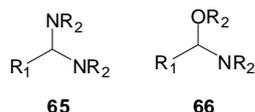
por sua vez possuem um sítio adicional no nitrogênio permitindo a funcionalização subsequente nesta posição (Esquema 23).



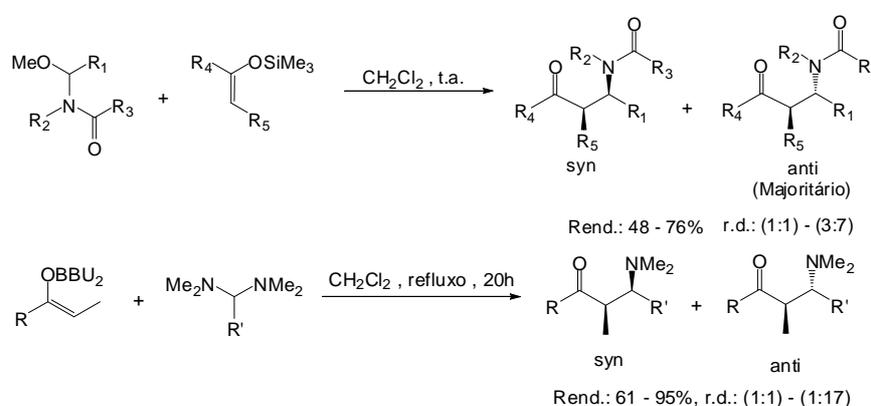
**Esquema 23.** Formação do composto  $\beta$ -aminocarbonílico secundário.

### 2.3. Aminais e N,O-acetais

Aminais **65** e N,O-acetais **66** (Esquema 24) assemelham-se com as iminas em termos de eletrofilicidade, portanto, esses reagentes, são normalmente ativados por ácidos de Lewis. Nesse contexto, para a formação do intermediário imínio, tem sido postulada uma reação do tipo S<sub>N</sub>1. Existem indicações, entretanto, que esse comportamento, muitas vezes, na presença de ácidos de Lewis, não é necessariamente sempre o caso [29].



Esquema 24. Estruturas de aminais e N,O-acetais.



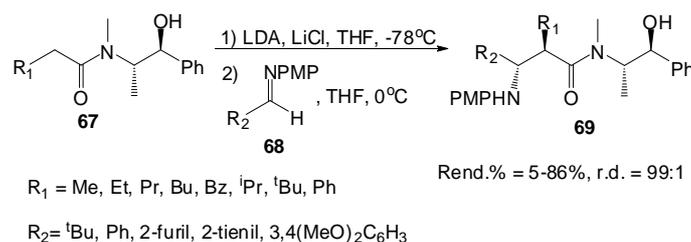
Esquema 25. Síntese diastereosseletiva via aminometilação de silyl enol éter e enolato.

## 3. REAÇÕES DE MANNICH INTERMOLECULARES: CONTROLE DA REGIO- E ESTEREOSELETIVIDADE

### 3.1. Uso de Auxiliares de quiralidade

O uso de auxiliares quirais ligados covalentemente tanto a iminas, quanto a enolatos, permanece sendo uma potente metodologia para formação de compostos opticamente ativos.

A reação descrita por Badía e colaboradores onde



Esquema 26. Reação de Mannich assimétrica com derivado da pseudoefedrina.

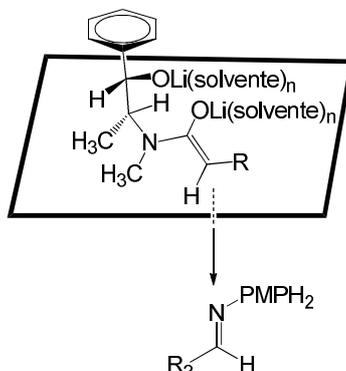
Somente aminais e N,O-acetais que são derivados de aldeídos não enolizáveis (geralmente R<sub>1</sub> = H ou aril) tem sido usado como reagente de Mannich, isso se deve a instabilidade dos aldeídos contendo H<sub>α</sub>, possuindo uma tendência em se decompor quando submetido ao aquecimento ou sob catálise ácida. (eliminação de amina ou álcoois, respectivamente).

Exemplo particularmente interessante da utilização de aminais e N,O-acetais são as sínteses régio- e diastereosseletiva de β-aminocetonas mediante a aminometilação de silyl enol éteres e enolatos (Esquema 25) [30].

várias amidas substituídas derivadas da (+)-(S,S)-pseudoefedrina **67**, foram empregadas como auxiliares quirais, na reação com iminas não enolizáveis e enolizáveis **68**, para formar uma série de amino amidas β-substituída **69** com o controle total da estereoquímica é um exemplo dessa metodologia (Esquema 26). Esses adutos de Mannich foram convertidos em vários *synthons* sinteticamente importantes como β-aminoésteres, β-aminoácidos e β-lactamas [31].

No modelo proposto para o alto controle diastereofacial o aduto da amida pseudoefedrina na reação de Mannich deverá sofrer o ataque no Z-enolato pré-formado pela face *si* menos impedida estericamente do intermediário em uma conformação aberta e estrelada, com a ligação C-H  $\alpha$  ao átomo de

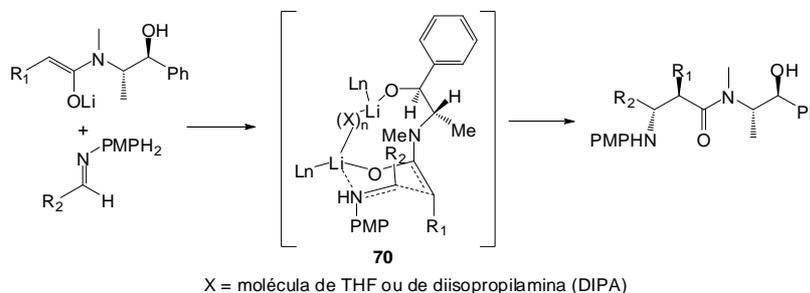
nitrogênio estando no plano do átomo de oxigênio da carbonila, para minimizar a tensão alílica onde a molécula permanece rígida com a adição do solvente em ponte ou da diisopropilamina (DIPA) a partir do diisopropilamido de lítio (LDA) (Esquema 27) [31].



**Esquema 27.** Conformação reativa proposta para o enolato da amida pseudoefedrina.

A formação do diastereoisômero *anti*, está de acordo com a conformação pseudocadeira para o estado de transição onde o substituinte 4-metoxifenil (PMP) da imina deverá ficar em uma posição axial para permitir que somente o par de elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio da imina coordene

com o átomo de lítio, levando a uma configuração E para a ligação C=N da azometina. Dessa forma, o substituinte R<sub>2</sub> da imina deverá ficar numa posição axial no estado de transição cíclico **70** (Esquema 28) [31].

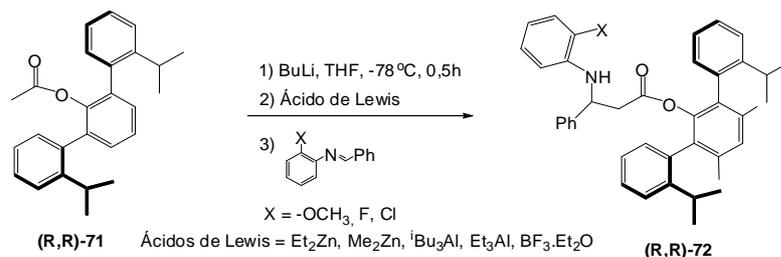


X = molécula de THF ou de diisopropilamina (DIPA)

**Esquema 28.** Modelo proposto para indução da assimetria.

Yamamoto e colaboradores introduziram uma estratégia efetiva para a adição de enolatos de lítio derivados de acetato à aldiminas. O uso do acetato quiral 2,6-bis-(2-isopropilfenil)-3,5-dimetilfenol **71**,

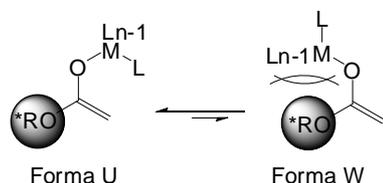
como auxiliar quiral, permitiu o acesso aos adutos de Mannich **72** com excelentes excessos diastereoisoméricos (Esquema 29) [32].



Rend.% = 34-82. e.d.% = 65-94

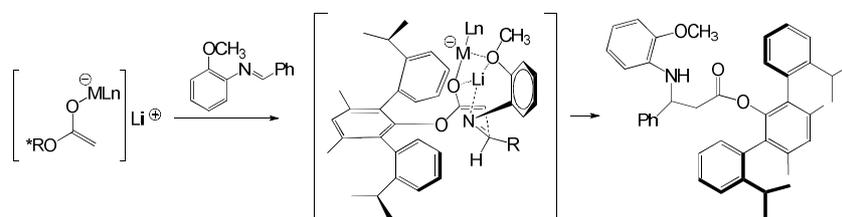
**Esquema 29.** Reações de Mannich assimétrica com o auxiliar quiral.

Nas reações mostradas anteriormente, a aldimina sofre um ataque preferencial pela face *si*. Considerações estéricas da estrutura cristalina do acetato quirál 71 e a grande probabilidade de formação do enolato na forma U fornecem subsídios para a estrutura de transição proposta, responsável pela indução assimétrica (Esquema 30) [32].

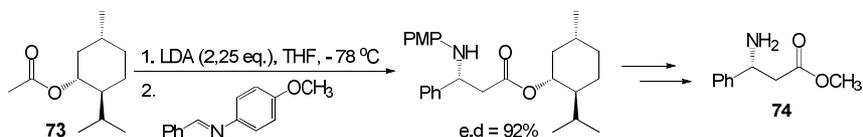


**Esquema 30.** Equilíbrio entre as formas U e W do enolato.

O modelo bote torcido, que é acomodado pela



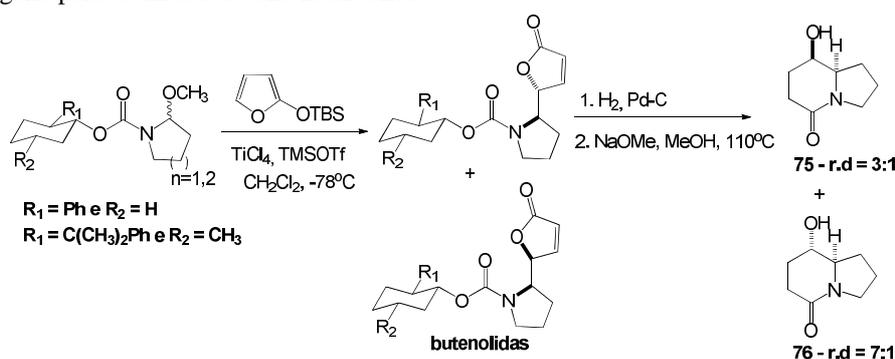
**Esquema 31.** Estrutura de transição proposta para indução de assimetria.



**Esquema 32.** Obtenção do  $\beta$ -amino-éster 74 a partir do acetato de mentila 73.

O desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação de pirrolidinas opticamente ativas e derivadas da piperidina constitui uma área de grande interesse devido à sua presença em muitos compostos naturais biologicamente ativos. Particularmente, a adição de carbonos nucleofílicos em íons N-acilimínio, tem sido a principal etapa em várias abordagens para a síntese de aza-heterocilcos.

Pilli e colaboradores utilizaram o (1R,2S)-*trans*-fenilcicloexil carbamatos e (1R,2S,5R)-8-fenilmentil carbamatos como auxiliares quirais durante a adição de carbonos nucleofílicos em íons N-acilamônio formados *in situ* a partir das correspondentes 2-metoxipirrolidinas e 2-metoxipiperidinas disponíveis através de oxidações anódicas (Esquema 33) [35].

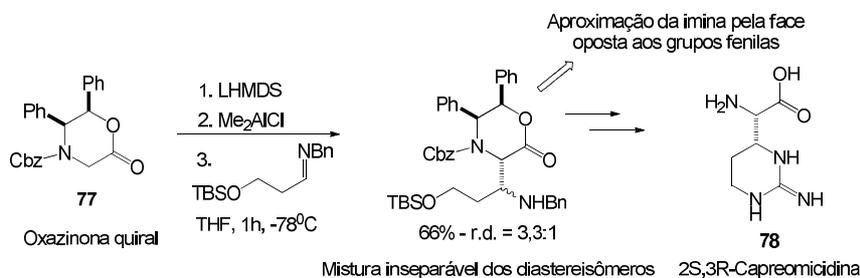


**Esquema 33.** Reação de Mannich usando carbamatos quirais.

As razões diastereoisoméricas de 3:1 e 7:1 para os carbamatos quirais **75** e **76**, respectivamente, foram determinadas por análise CG-MS das correspondentes  $\gamma$ -butirolactamas após a hidrogenação catalítica das butenolidas [35].

Willians e colaboradores publicaram a síntese

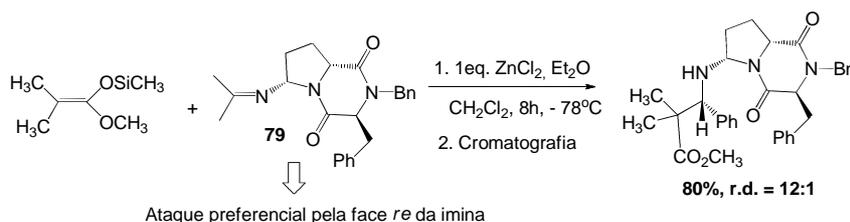
assimétrica do aminoácido (2*S*,3*R*)-capreomicidina **78**, um pentapeptídeo cíclico contendo guanidina, com propriedades tuberculostática. A principal etapa dessa síntese total foi a reação de Mannich entre o enolato de alumínio da oxazinona quiral **77** e a benzilimina derivada do 3-terc-butildimetilsiloxi-propanalaldeído (Esquema 34) [36].



**Esquema 34.** Reação de Mannich com o enolato de alumínio da oxazinona quiral.

O aduto de Mannich foi obtido como uma mistura inseparável de dois diastereoisômeros em uma razão de 3,3:1, determinada por espectroscopia de RMN. A aproximação da imina ocorre preferencial pela face oposta aos grupamentos fenílicos.

Viallefont e colaboradores descreveram o uso da pirrolidinopiperazinediona **79** como auxiliar de quiralidade na síntese de  $\beta$ -aminoésteres opticamente puros através da reação de Mannich diastereosseletiva (Esquema 35) [37].

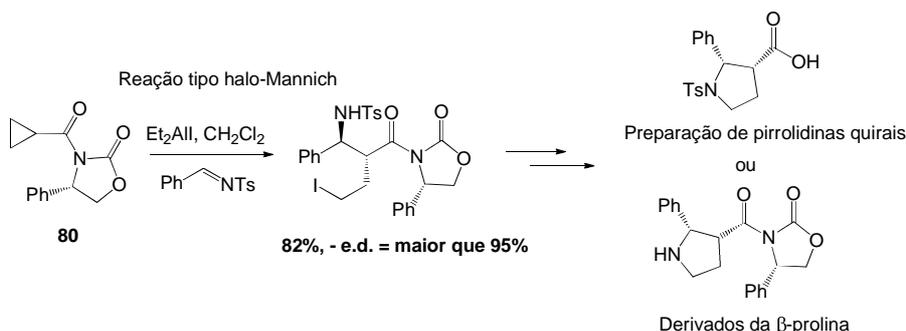


**Esquema 35.** Reação de Mannich usando uma imina como auxiliar quiral.

O dimetilceteno siliil acetal reage diastereosseletivamente com a imina quiral formando o aduto de Mannich numa razão diastereoisomérica de 12:1, determinado por análise de RMN, mediante integração dos picos correspondentes aos grupamentos metílicos do éster. A excelente diastereosseletividade pode ser explicada pela formação de um complexo estável entre o átomo de zinco e os átomos de nitrogênio e oxigênio do grupo amido pirrolidino, que permite o ataque preferencial

pela face *re* da imina.

Uma nova reação do tipo halo-Mannich foi reportada por Li e colaboradores, usando como auxiliar quiral o enolato derivado da ciclopropil carbonila oxazolidinona **80** e iminas protegidas com grupamento sulfonila, na preparação de pirrolidinas e derivados da  $\beta$ -prolina quirais (Esquema 36) [38]. Os adutos de iodo-Mannich são facilmente ciclizados na presença de trietilamina resultando na formação de pirrolidinas protegidas.



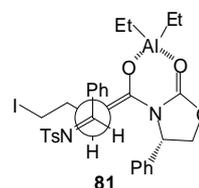
**Esquema 36.** Reação do tipo halo-Mannich usando enolato da oxazolidinona quiral.

A estereoquímica para essa reação pode ser explicada pela formação de um enolato quelado com o metal **81**. Com o auxiliar quiral em uma orientação restrita devido à quelação dos átomos de oxigênio da carbonila e do enolato, ambos provenientes do auxiliar quiral, com o átomo de alumínio, a imina aproxima-se do complexo pelo lado oposto ao grupo fenila menos impedido estericamente (Esquema 37) [38].

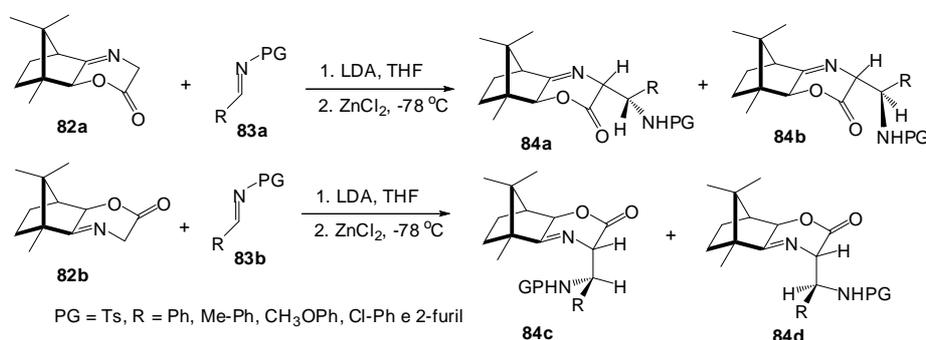
Xu e colaboradores desenvolveram a preparação estereosseletiva de 2,3-aminoácidos (**84a**, **84b**, **84c**, **84d**) via reação de Mannich usando as iminolactonas **82a** e **82b** derivadas da cânfora com as iminas N-protetidas **83a** e **83b** com rendimentos acima de 95% e em alta diastereosseletividade (maior

que 99:1) como mostrado no Esquema 38.

A hidrólise dos adutos de Mannich sob condições ácidas forneceu os ácidos 3-aryl-2,3-diaminopropanóicos **85** em rendimentos superiores a 85% e com excelentes excessos enantioméricos (99%) (Esquema 39) [39].

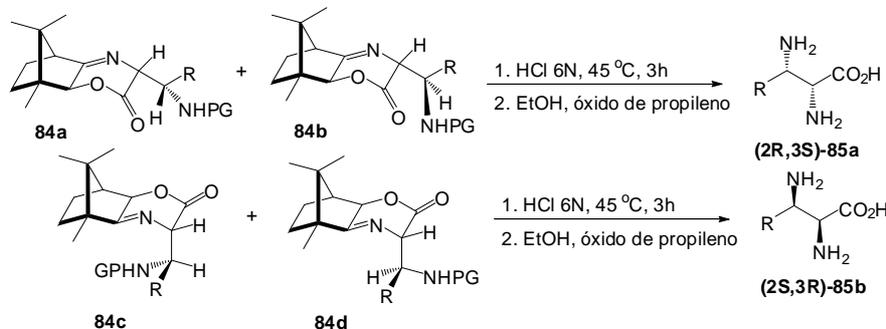


**Esquema 37.** Modelo proposto para a indução da assimetria.



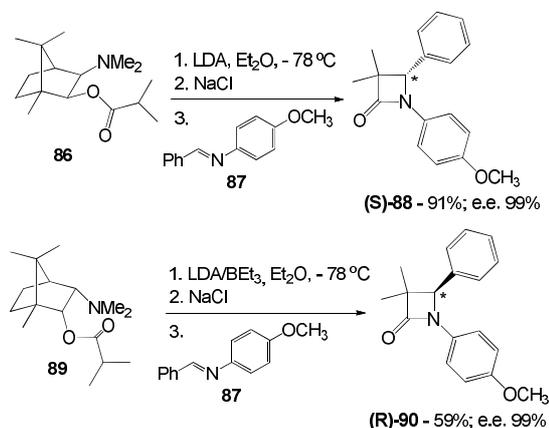
Rend.% = 82-95, e.d.% = maior 99:1

**Esquema 38.** Reação com iminolactonas derivadas da cânfora.



**Esquema 39.** Reação de Mannich das iminolactonas **84**.

Enolatos de ésteres são também muito utilizados em reação de Mannich. Fujisawa e colaboradores avaliaram vários ésteres derivados da (*R*)-cânfora em sínteses estereodivergentes de β-lactamas. Neste estudo, além da variação do auxiliar de quiralidade, analisaram a influência do solvente e do ácido de Lewis. As melhores condições encontradas estão mostradas no Esquema 40. Assim, o tratamento da imina **87** com o enolato de lítio derivado do éster **86** gerou a β-lactama (*S*)- **88**, enquanto o uso do éster **89** forneceu a lactama (*R*)- **90** [40].



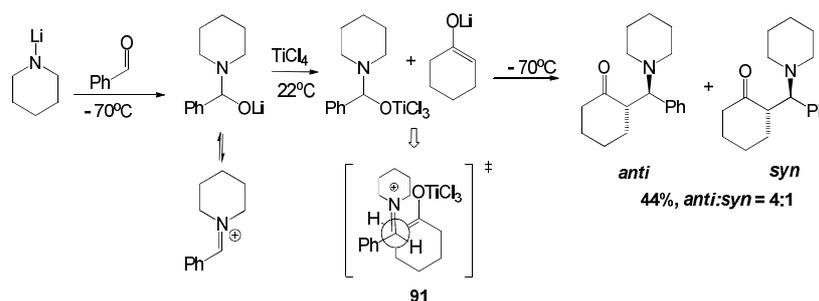
**Esquema 40.** Obtenção das β-lactamas **88** e **90**.

### 3.2. Uso de substratos quirais na reação de Mannich

Tradicionalmente os sais de metileno imínio são usados para reagir com enolatos de aldeídos e cetonas. Esses enolatos são normalmente gerados *in situ* pela reação do trimetilsilil enol éter ou enol carbonatos com metil lítio ou por desprotonação do composto carbonilado, normalmente com KH ou Li[N(SiCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] [41].

Devido à maior nucleofilia, os enolatos de cetonas, mesmo as mais impedidas estericamente como a cânfora, podem ser aminoalquiladas mais

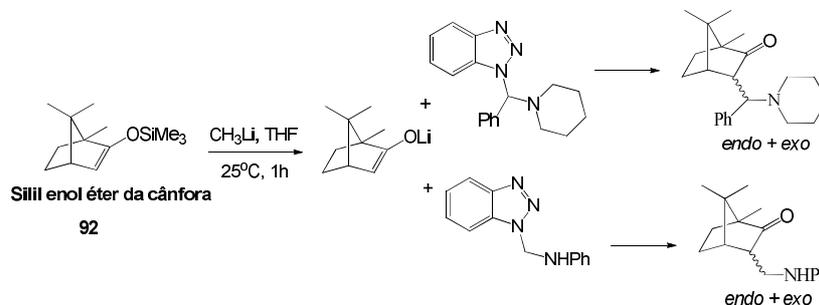
facilmente. A reação do enolato de lítio derivado da ciclohexanona aquiral com N,O-acetais gerados *in situ* favorece a formação do isômero *anti*, em uma razão diastereoisomérica *anti:syn* de aproximadamente 4:1 [42]. Seebach e colaboradores postularam que a causa da *anti*-diastereosseletividade na reação do tipo aldólica entre o imínio inicialmente formado e o enolato de Ti gerado *in situ* consiste na intermediação do estado de transição **91**, que é estabilizado eletrostaticamente (Esquema 41) [42]. Os amins benzotriazólicos pré-formados também são empregados em aminoalquilações diastereosseletivas de enolatos de cetonas [43].



**Esquema 41.** Aminoalquilação com o enolato de lítio quiral da ciclohexanona.

Esta metodologia foi aplicada na reação do enolato de lítio da cânfora **92** com amins benzotriazólicos para formar uma mistura dos

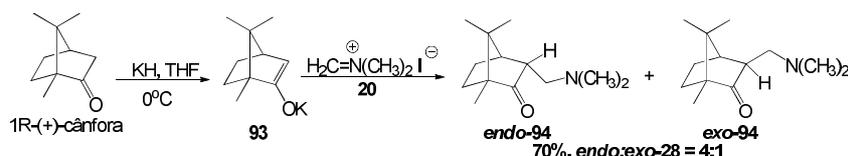
isômeros *exo* e *endo*, contudo os autores não mencionaram as razões *exo/endo* em ambos os casos (Esquema 42) [43].



**Esquema 42.** Mannich do enolato de Li da cânfora com amins benzotriazólicos.

A aminometilação do enolato de potássio da cânfora **93** com o sal de Eschenmoser **20** levou a uma mistura dos isômeros *endo-94* e *exo-94* em uma razão diastereoisomérica de 4:1 (Esquema 43) [44].

Segundo Mosher e colaboradores, a razão diastereoisomérica apresentada reflete um equilíbrio termodinâmico [44c].

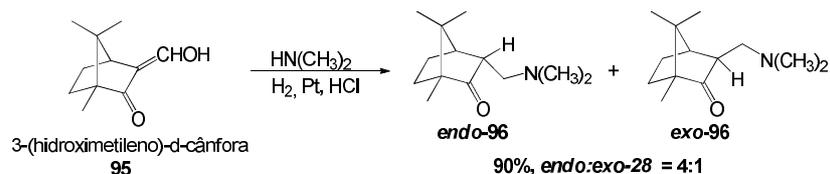


**Esquema 43.** Aminometilação do enolato de potássio da cânfora.

Cabe ressaltar que a reação de aminação redutiva usada por Hine e colaboradores, em que a 3-

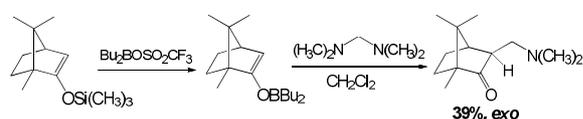
(hidroximetileno)-D-cânfora **95** foi tratada com dimetilamina seguida por hidrogenação, leva a

formação dos adutos *endo-96* e *exo-96* na mesma razão diastereoisomérica (Esquema 44) [44d].

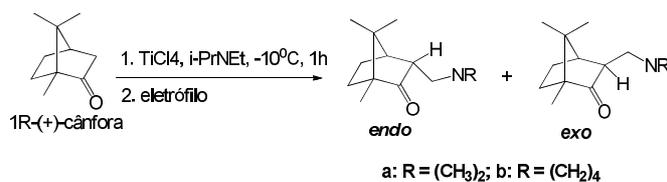


**Esquema 44.** Aminometilação da cânfora via procedimento de Hine.

Os boroenolatos sofrem aminoalquilação diastereosseletiva mediante reação com espécies menos eletrofílicas do que os sais de imínio, tais como aminais, devido às suas propriedades como ácidos de Lewis. Para boroenolatos impedidos estericamente, como o derivado da cânfora, o rendimento da dimetilaminometilação é apenas moderado e o isômero *exo* é o predominante, embora a razão *exo/endo* não tenha sido descrita (Esquema 45) [45].

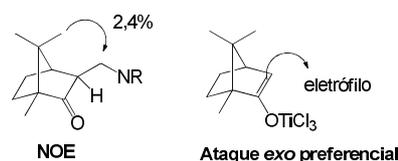


**Esquema 45.** Dimetilaminometilação do boroenolato da cânfora.



Entrada	Eletrófilo	Aduto	Rend. %	<i>endo:exo</i>
1	$\text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \text{I}^-$	a	52	5:95
2	$\text{N}^+(\text{CH}_2)_5 \text{Cl}^-$	b	41	9:91
3	$\text{N}(\text{CH}_2)_5$	b	33	11:89
4	$\text{CH}_2\text{OCH}_3$	b	50	8:92

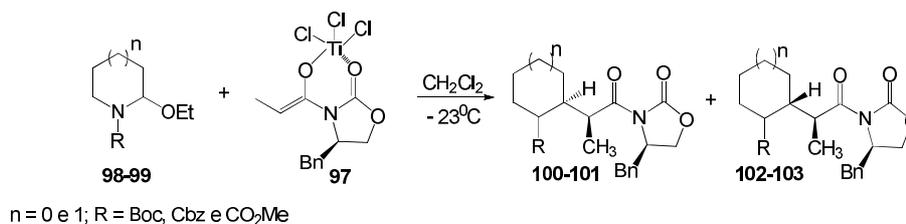
Greco e colaboradores descreveram recentemente a reação de Mannich do enolato de Ti da D-cânfora com diferentes eletrófilos formando o aduto *exo* estereosseletivamente com rendimentos químicos moderados em um procedimento experimental atrativo (Esquema 46) [46]. O assinalamento estereoquímico do aduto principal foi obtido através de experimentos NOE no espectro de RMN  $^1\text{H}$ . A formação preferencial do aduto *exo* na reação com o enolato de titânio da D-cânfora, sob condições de não equilíbrio, pode ser explicado pelo ataque preferencial *exo* do eletrófilo. O caminho estereoquímico está de acordo com o resultado encontrado para a reação de aldol do enolato de lítio da D-cânfora [46a].



**Esquema 46.** Reação de Mannich estereosseletiva do enolato de Ti da D-cânfora.

Pilli e colaboradores desenvolveram a reação de Mannich do enolato de titânio da N-propionila **97** com N-carbamoila-2-etoxipirrolidina **98** e N-

carbamoila-2-etoxipiperidina **99** para formar os diastereoisômeros **100-101** e **102-103** (Esquema 47) [47].

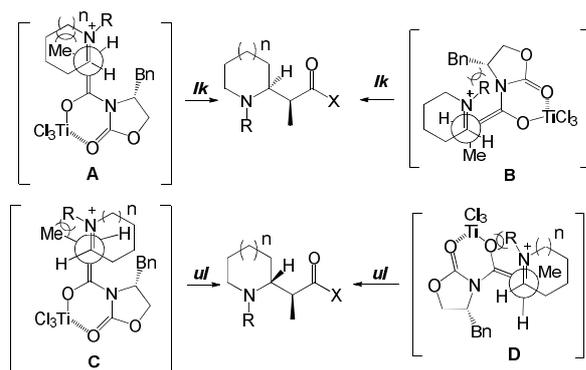


**Esquema 47.** Reação de Mannich do enolato de Ti da N-propionila **97**.

A reatividade e os níveis de diastereosseleção na reação do enolato de titânio da N-propionila **97**,

mostrada anteriormente, são regulados pela natureza do grupo carbamato, conforme mostrado no Esquema

48.

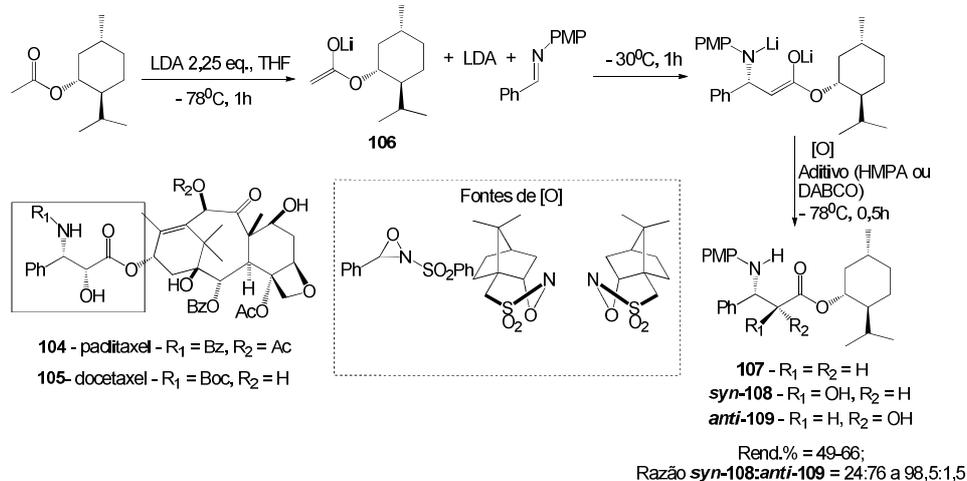


**Esquema 48.** Diastereosseleção na reação de Mannich de **97** com **98** e **99**.

A preferência pela topologia *lk*<sup>47</sup> observada nas reações envolvendo **98a** e a falta de reatividade de **99a** foram atribuídas ao impedimento estérico entre o grupo metileno na conformação meia-cadeira do correspondente íon N-acilímínio para **99a** e o grupo metil do enolato **97** durante uma aproximação antiperiplanar (ver **A** no esquema 48), que é parcialmente aliviada na reação envolvendo o íon N-acilímínio mais aplanado derivado de **98a** [47]. A aproximação synclinal como descrito em **B** é

impedida nas reações envolvendo **98a** e **99b** devido às interações estéricas entre o grupo Boc (R) e o anel oxazolidinona, porém deve ser considerada na formação do maior estereoisômero na reação das 2-etoxipiperidinas **99b** e **99c**. O decréscimo da necessidade estereoquímica no grupo carbamato em **98b** e **98c** deve também permitir a participação de uma topologia *ul* como a descrita em **C**, portanto, levando a uma menor diastereosseleção em suas reações com o enolato de titânio **97** [47].

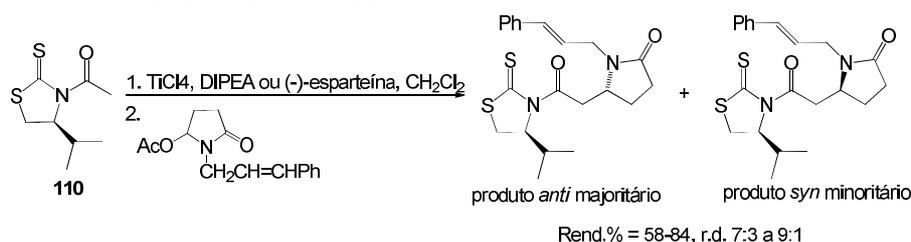
A reação de Mannich assimétrica de enolatos de lítio com iminas é uma reação de formação de ligação carbono-carbono fundamental, que forma como aduto de Mannich 3-aminoalcanoatos. Uma aplicação dessa reação foi descrita recentemente por Tomioka e colaboradores na semi-síntese dos taxóides anticâncer paclitaxel **104** e o docetaxel **105**. Para tal, os autores utilizaram uma reação do tipo Mannich do enolato de lítio derivado do acetato de mentila **106** com arilaldiminas com subsequente oxidação *in situ* com oxaziridina para formar os adutos de Mannich *syn*-3-amino-3-aryl-2-hidroxiopropanoatos **107-109** com alta *syn* seletividade e diastereosseletividade em um procedimento reacional único (Esquema 49) [48].



**Esquema 49.** Reação de Mannich/oxidação do acetato de L-mentila.

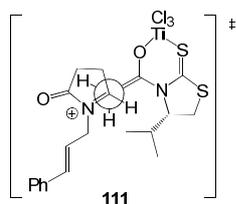
Olivo e co-autores desenvolveram a adição do enolato de clorotitânio do N-acetil-4-isopropil-1,3-tiazolidina-2-tiona **110** em íons N-acil imínios cíclicos, de cinco membros N-substituídos com

formação dos correspondentes produtos de Mannich em boas diastereosseletividades e em bons rendimentos (Esquema 50) [49].



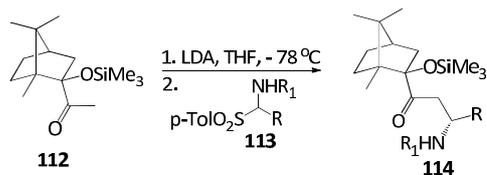
**Esquema 50.** Reação do enolato de titânio de **110** com íons N-acil imínio cíclico.

O caminho estereoquímico para a formação do estereoisômero majoritário pode ser racionalizado como sendo formado por um estado de transição em que os íons imínicos N-acil cíclicos aproximam-se do enolato de titânio pelo lado menos impedido estericamente, com o grupo N-acil antiperiplanar ao enolato **111**, como ilustrado no Esquema 51. Este estado de transição presume a formação preferencial do produto *anti* [49].

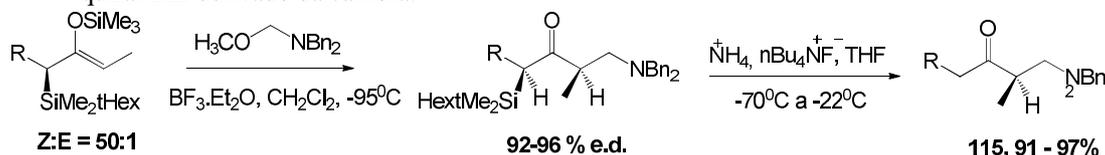


**Esquema 51.** Estado de transição aberto.

Palomo e colaboradores relataram a síntese dos adutos **114** utilizando um enolato quiral derivado da (*R*)-cânfora **112** com os N-(1-*aril*)-carbamatos **113** (Esquema 52) [50].

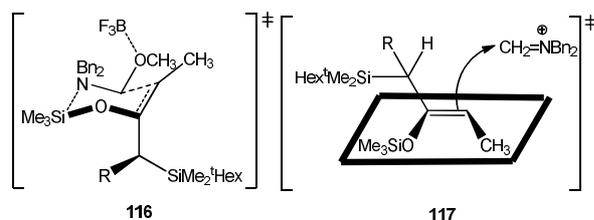


**Esquema 52.** Reação de Mannich com o enolato quiral **112** derivado da cânfora.



**Esquema 54.** Alquilação estereosseletiva de silil enol éter com N,O-acetal.

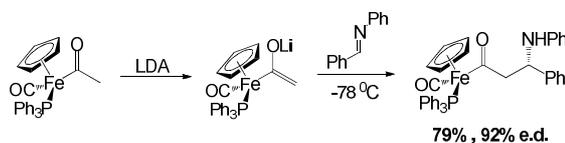
Enders e colaboradores propuseram que a excelente diastereosseletividade da aminometilação poderia ser explicada pelo estado de transição cíclico **116** ou através de um processo acíclico **117**. Nos dois casos a face *re* do silil enol éter é protegida pelo grupo dimetil-*t*-hexila (Esquema 55) [52b].



**Esquema 55.** ET para a reação com Silil enol éter.

A reação do trimetilsilil enol éter da D-cânfora

Reações de Mannich estereosseletivas com outros enolatos quirais, têm sido descritas somente esporadicamente [51]. Um exemplo é mostrado no Esquema 53 [51b].



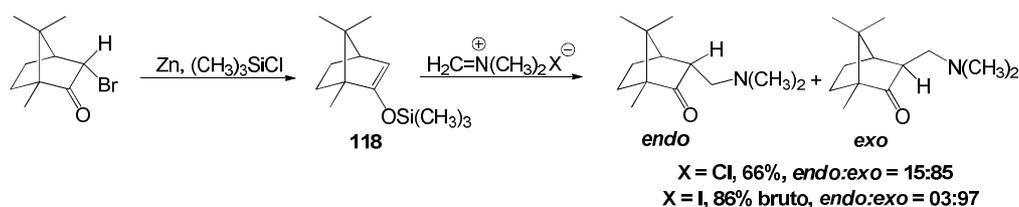
**Esquema 53.** Aminoalquilação de um complexo acil-ferro quiral.

Silil enol éteres são significativamente melhores nucleófilos do que os correspondentes derivados carbonilados. Isso permite que a reação de Mannich seja realizada sob condições muito mais suaves e também alcance níveis efetivos de estereosseletividade na síntese de compostos  $\beta$ -aminocarbonilados [41a, 52].

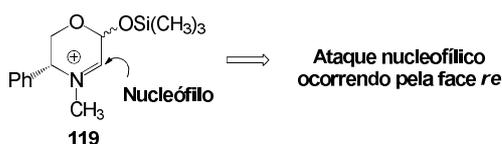
Na presença de ácidos de Lewis, silil-enol-éteres quirais reagem rapidamente com amina [53] e com N,O-acetais [52b,54]. Desse modo, é possível sintetizar  $\beta$ -aminocetonas acíclicas de maneira altamente regio e diastereosseletiva (Esquema 54) [52b]. Após a clivagem do grupo  $\alpha$ -silil que ocorre com quase nenhuma racemização, a base de Mannich **115**, é obtida com excesso enantiomérico de 91 a 97%.

**118** [55a], preparado a partir do endo-(+)-3-bromo-D-cânfora [31b], com o cloreto de dimetilmetilenoamônio [56] forneceu uma mistura entre os isômeros *endo/exo* numa razão de 15:85 (Esquema 56) [41a]. O produto, na forma de cloridrato, foi posteriormente purificado por recristalização para fornecer o isômero *exo* com 66% de rendimento. Esta mesma reação usando o iodeto de dimetilmetilenoamônio [57] (sal de Eschenmoser) fornece o isômero *exo*, com rendimento bruto de 86%, contendo menos do que 3% do isômero *endo*.

N,S-acetais são também apropriados para a aminoalquilação de silil enol éteres. Um excelente exemplo foi descrito por Puchot-Kadouri e colaboradores na síntese de um  $\gamma$ -oxoaminoácido (Esquema 57) [52c, 58].



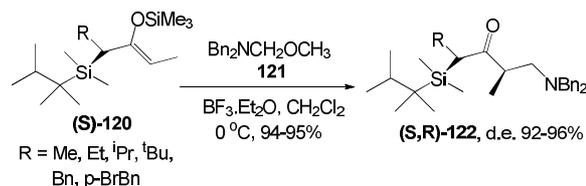
Agami e colaboradores propuseram que a alta diastereosseletividade deve-se ao ataque do nucleófilo, quase que exclusivamente pela face estericamente menos impedida do íon imínio **119** inicialmente formado (Esquema 58) [58].



**Esquema 58.** Ataque pela face menos impedida estericamente do íon imínio.

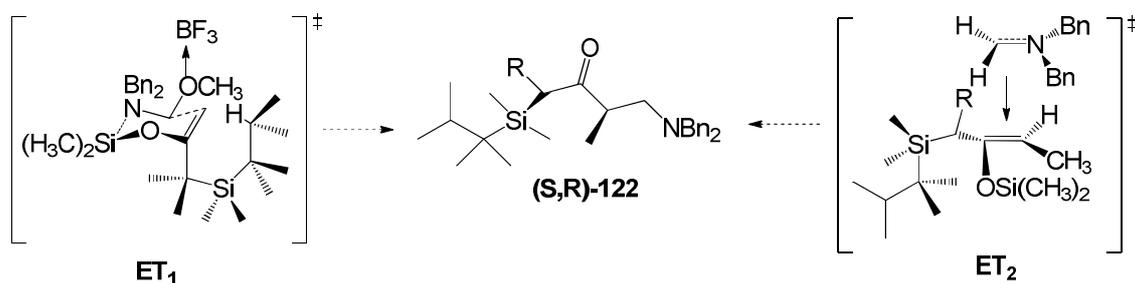
Ainda utilizando N,O-acetais como equivalentes sintéticos de iminas, Enders e colaboradores descrevem a obtenção de  $\beta$ -dibenzil-amino-cetonas **122** a partir da reação de Mannich de Z-silil-enol-éteres quirais **120** e dibenzil-metoximetil-amina **121** com excelentes

diastereosseletividades (Esquema 59). Estes intermediários são utilizados na síntese de  $\beta$ -aminoácidos [59].



**Esquema 59.** Reação de Mannich do silil enol éter quiral **120** com N,O-acetal.

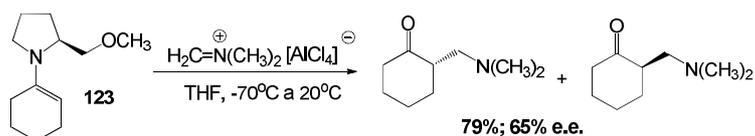
A diastereosseletividade do processo pode ser explicada através de dois modelos de estado de transição: cíclico (ET<sub>1</sub>) e aberto (ET<sub>2</sub>). Em ambos, a estereosseleção é devida ao Z-silil-enol-éter e ao bloqueio da face *si* pelo grupamento dimetil-*t*-hexil-silil (Esquema 60) [59].



**Esquema 60.** ET propostos para a diastereosseleção na formação de **122**.

Para as reações de Mannich com enaminas quirais, usa-se preferencialmente os sais de imínio, devido a sua maior eletrofilicidade, se comparados com outros reagentes usados na reação de Mannich como amina e N,O-acetais [60, 61]. Rish e Esser mostraram que os sais de metileno imínio, onde tetracloroaluminatos são significativamente menos

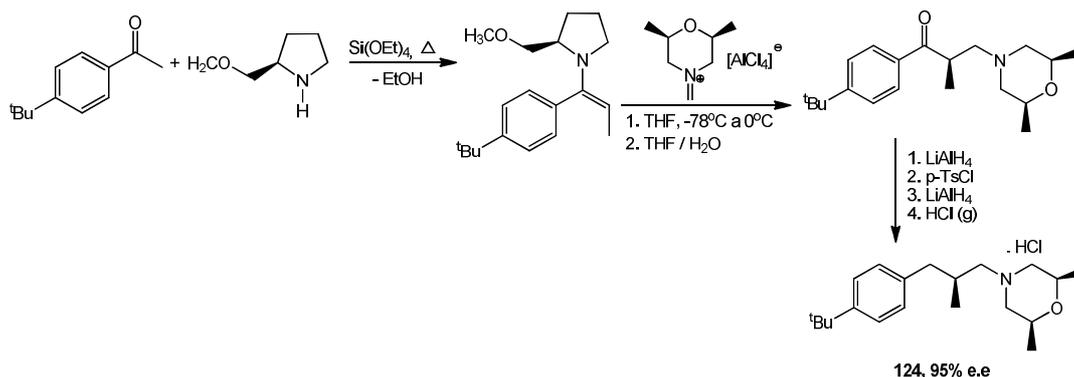
sensíveis a hidrólise e consequentemente muito mais fáceis de serem manuseados, se comparado com os respectivos cloretos [60a] e a enamina quiral **123**, derivada do auxiliar de quiralidade (S)- ou (R)- 2-metoximetilpirrolidina, reagem levando à síntese estereosseletiva de  $\beta$ -aminocetonas (Esquema 61) [61c].



**Esquema 61.** Enamina quiral na aminoalquilação do sal de imínio.

Resultados recentes indicam que o valor moderado do excesso enantiomérico se deve predominantemente à racemização parcial da base de Mannich durante o procedimento de isolamento [61a].

Desta forma, com a omissão da etapa de isolamento, se obtém  $\beta$ -aminocetonas, quase que enantiomericamente puras, como mostra a síntese do fungicida (*S*)-femprimorfe **124** (Esquema 62) [61c].



**Esquema 62.** Síntese de  $\beta$ -aminocetonas através da reação de Mannich.

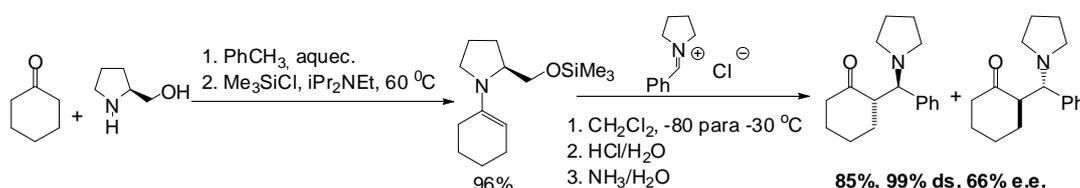
Vinkovic e Sunjic explicaram o progresso estereoquímico da aminometilação de enaminas com sais de imínio, com base em um estado de transição do tipo aldol **125** (Esquema 63) [61a]. Este estado de transição é estabilizado por interações eletrostáticas e, curiosamente, o sal de imínio ataca preferencialmente a face estericamente mais impedida da enamina. Isso pode ser atribuído às interações de Coulomb entre o átomo de nitrogênio carregado positivamente e o átomo de oxigênio.



**Estado de transição tipo aldol 125**

**Esquema 63.** ET da reação com enaminas.

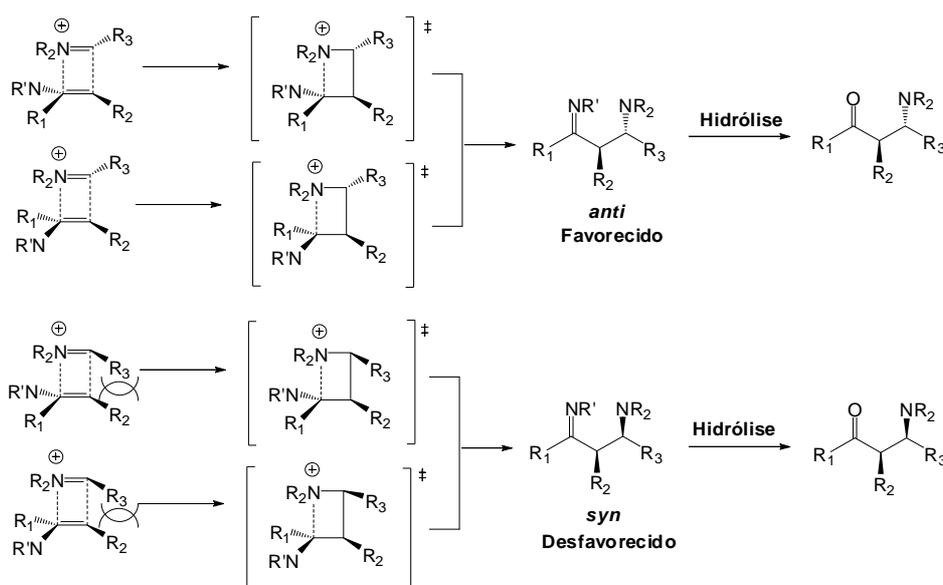
Outro exemplo de reação de Mannich usando enaminas quirais foi descrito por Arend onde utilizou um sal de imínio ternário como eletrófilo (Esquema 64) [62].



**Esquema 64.** Aminoalquilação de enamina quiral com sal de imínio ternário.

Para as reações de aminoalquilações de enaminas com sais de imínio, tem sido postulado um estado de transição do tipo aldol. Entretanto, este não é consistente o suficiente para justificar a *anti*-diastereosseletividade nesse tipo de reação e também para explicar a ausência de redução da diastereosseletividade quando se usa misturas dos

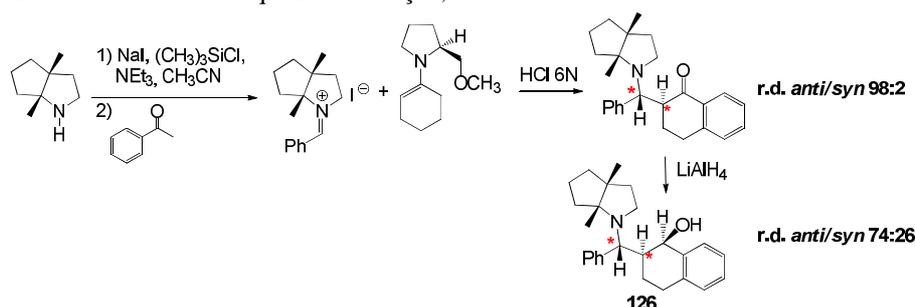
isômeros *E:Z* de enaminas ou quando se usa aminas aldeídicas. Em contrapartida, esses resultados podem ser explicados satisfatoriamente por um mecanismo do tipo cicloadição [2+2],<sup>39</sup> proposto por Viehe e colaboradores (Esquema 65) [60a, 63]. Nesta reação a diastereosseletividade é controlada principalmente pelas interações estéricas dos grupos  $R_2$  e  $R_3$ .



Esquema 65. Controle da seletividade na reação de Mannich de enaminas.

Martens e Kossenjans descreveram a preparação de  $\beta$ -aminocetonas mediante a reação de Mannich em uma metodologia “um pote” altamente diastereosseletiva e sua subsequente redução,

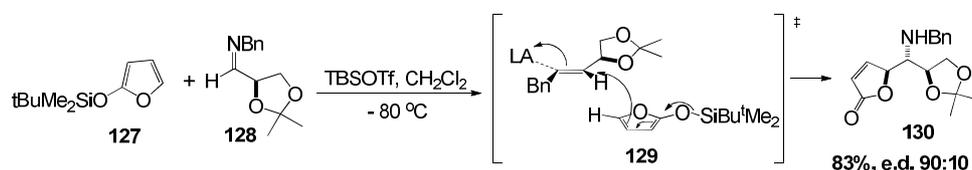
fornecendo os respectivos 1,3-aminoalcoois estericamente impedidos e enantiomericamente puros **126** (Esquema 66) [64].



Esquema 66. Síntese de 1,3-aminoalcoois quirais via reação de Mannich.

Assim como as enaminas, existem poucos exemplos da reação de Mannich descritos na literatura, usando iminas quirais. Casiraghi e colaboradores descrevem a reação de Mannich regio e diastereosseletiva do 2-(terc-butildimetilsililo)furano

**127** com a D-gliceraldeído-N-benzilimina **128** na presença do ácido de Lewis terc-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (TBSOTf) como catalisador, levando a formação da butenolida **130** (Esquema 67) [65].



Esquema 67. Reação de Mannich com imina quiral.

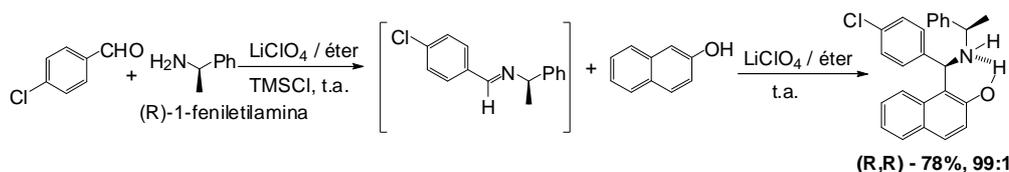
A adição regioseletiva (ataque na posição C<sub>5</sub> do furano **127**) e a diastereosseletividade (5,6-*anti*) da reação de acoplamento do tipo Mannich pode ser explicada pelo estado de transição **129**, onde a trajetória de formação da ligação carbono-carbono indicada (face *re* do dienolato *versus* face *si* da imina)

é preferencial devido a fatores estereoeletrônicos. A distereosseleção facial (6,1-*anti*) pode ser explicada claramente por um modelo do tipo Felkin, resultando em um ataque preferencial do nucleófilo a face *si* menos impedida estericamente [65].

Saidi e colaboradores descreveram a reação de

naftois com iminas quirais preparadas *in situ*, em uma única etapa reacional, para fornecer a correspondente

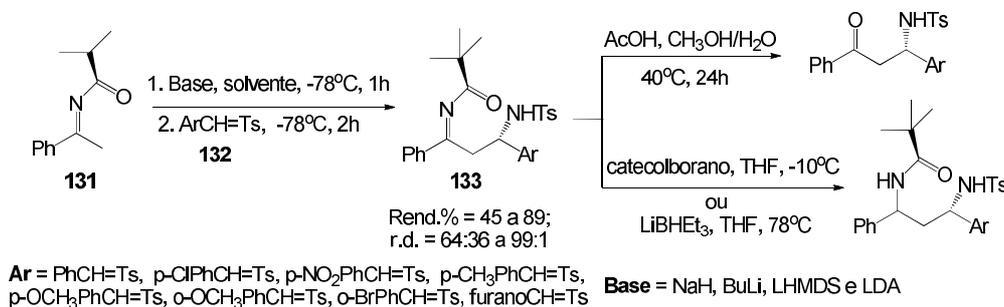
base de Mannich em bons rendimentos e diastereosseletividades (Esquema 68) [66].



**Esquema 68.** Reação de Mannich de iminas quirais com naftol.

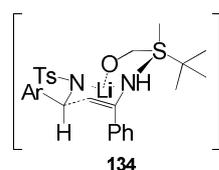
Uma reação do tipo Mannich assimétrica interessante foi realizada por Chen, Wang e colaboradores onde foi usado metaloenaminas derivadas do (R)-N-(terc-butilsulfinil)cetimina **131** com várias N-tosiliminas **132**, em diferentes solventes e bases para formar como aduto β-aminoiminas **133** em altas diastereosseletividades

(Esquema 69) [67]. Essas β-aminoiminas são *synthons* quirais versáteis e podem ser transformados enantiomericamente em β-aminocetonas e 1,3-diaminas *syn* ou *anti* quirais com altos excessos diastereoisoméricos por hidrólise ou redução, respectivamente [67].



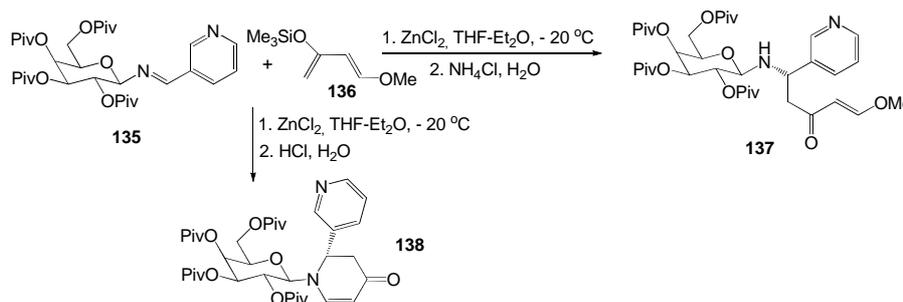
**Esquema 69.** Reação do tipo Mannich assimétrica de cetiminas com iminas.

A alta diastereosseletividade dessa reação do tipo Mannich se deve provavelmente a forte coordenação do íon lítio proveniente da base LDA com o átomo de nitrogênio da imina **133** tornando o estado de transição **134** mais estável (Esquema 70) [67].



**Esquema 70.** Adição de uma metaloenamina em uma imina.

β-Amino-cetonas podem ser obtidas por reação de iminas pré-formadas, ou formadas *in situ*, com silil-enol-éteres na presença de ácidos de Lewis [68, 69]. O grande potencial deste método foi demonstrado por Kunz e Pfrengle na aminoalquilação do dieno de Danishefsky **136** com iminas opticamente puras derivadas da L-galactose **135** e dois equivalentes de cloreto de zinco. Merece destaque o fato de que o método de isolamento leva a produtos diferentes: O tratamento com cloreto de amônia aquoso gera a β-amino-cetona **137**, enquanto a adição de ácido clorídrico gera deidropiperidonas **138** (reação de Michael intramolecular e saída de metanol) [69c], intermediários importantes na síntese de alcalóides piperidínicos (Esquema 71) [70].

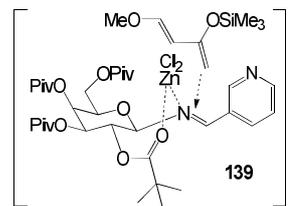


**Esquema 71.** Obtenção de β-aminocetonas a partir da imina quiral **135**.

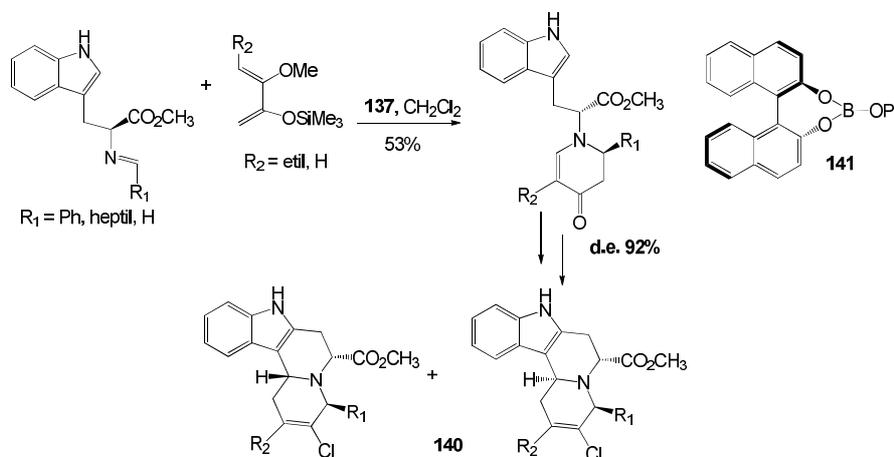
O curso estereoquímico desta reação pode ser explicado considerando-se o estado de transição **139** (Esquema 72): Um equivalente do cloreto de zinco coordena-se com o nitrogênio do anel piridínico, enquanto o segundo ativa a ligação C=N por quelação com o nitrogênio da imina e com o oxigênio do grupo pivaloíla. Este grupo bloqueia a face *re*, obrigando que o ataque do silil-enol-éter ocorra pela face *si* da imina.

Esta abordagem foi aplicada posteriormente na obtenção de bases indólicas tetracíclicas **140**, intermediários importantes para a síntese de alcalóides da classe das reserpinas e ioimbinas. Neste

caso, foi utilizado um ácido de Lewis quiral **141**, tendo em vista que o uso de cloreto de zinco não causou boa diastereosseleção (Esquema 73) [71].



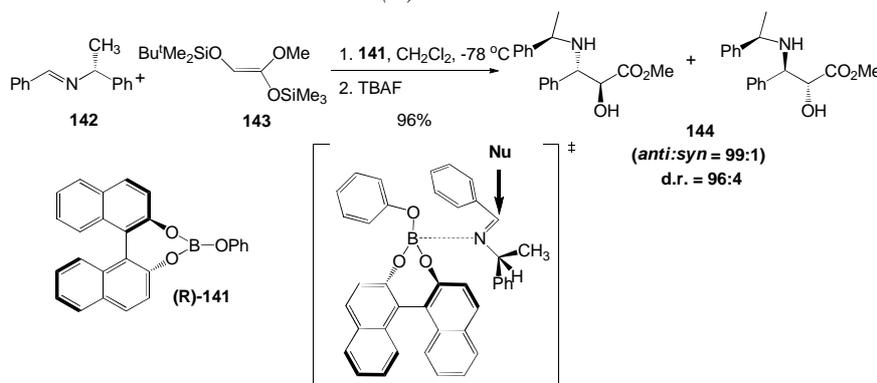
**Esquema 72.** Estereosseleção na formação das  $\beta$ -amino-dicetonas **137** e **138**.



**Esquema 73.** Mannich com imina quiral para obter as bases tetracíclicas **140**.

Yamamoto e colaboradores descreveram a síntese estereosseletiva da N-benzoil-3-fenil-isoserina **144** através da reação da imina quiral **142** e do *E*-silil-cetenoacetato **143** na presença do catalisador de boro (*R*)-**141** (Esquema 74) [72]. A estereosseletividade do processo é explicada por uma interação “matched” entre o complexo da imina **142** com o catalisador (*R*)-

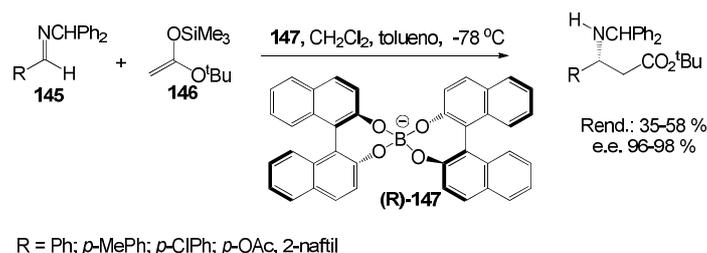
**141**, obrigando a aproximação do nucleófilo pela face *re* deste complexo. A utilização do catalisador (*S*) e do *Z*-ceteno-silil-acetal leva a obtenção do produto *syn* em uma relação 1:99 (*anti:syn*) e um excesso enantiomérico de 98% para o enantiômero (1*R*,2*S*) [72].



**Esquema 74.** Ataque do nucleófilo pela face *re* do complexo imina-catalisador **141**.

Como extensão deste trabalho, os mesmos autores relatam o uso do catalisador **147** frente a iminas pró-quirais. Assim, a reação das N-benzidril-

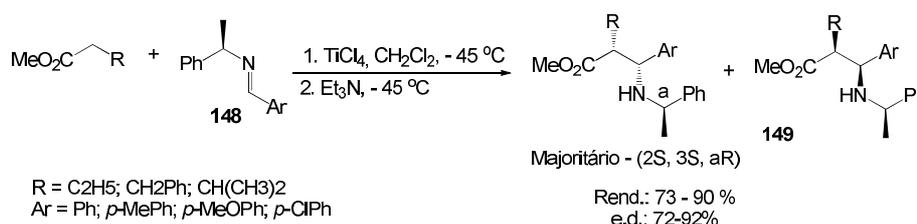
iminas **145** com o silil-ceteno-acetal **146** gera os adutos correspondentes com ótimas enantiosseletividades (Esquema 75) [73].



**Esquema 75.** Reação de Mannich com iminas pró-quirais e o catalisador quiral **147**.

O grupo de Periasamy utilizou enolatos de titânio em uma reação com iminas quirais derivadas da  $\alpha$ -metil-benzil-amina **148**. Os  $\beta$ -aminoésteres **149**

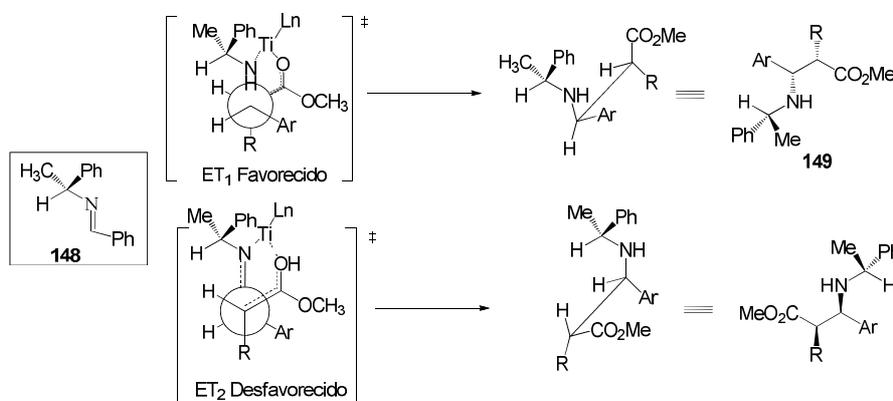
foram obtidos em bons rendimentos e estereosseletividades (Esquema 76) [74].



**Esquema 76.** Reação de Mannich entre iminas quirais e enolatos de Ti.

O curso estereoquímico da reação pode ser explicado pelas interações do conformero mais estável termodinamicamente **148** com o enolato de titânio. O ataque pela face *si* no  $ET_1$  é mais favorável,

pois o grupo volumoso (fenila) está posicionado o mais afastado possível da ligação C-C que está se formando (Esquema 77) [74].



**Esquema 77.** Enantioseleção na formação dos  $\beta$ -aminoésteres **149**.

Sulfiniminas também são utilizadas como equivalentes sintéticos de iminas [75]. Skrydstrup e Jacobsen fizeram a reação de sulfiniminas quirais com silil ceteno acetais, na presença de ácido de Lewis na síntese de derivados do ácido aspártico **150** e **151**

(Esquema 78). Os resultados alcançados mostraram que tanto o rendimento, quanto a diastereosseletividade são dependentes do ácido de Lewis utilizado [76].

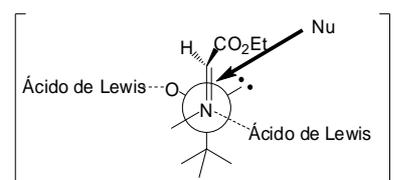


**Esquema 78.** Reação de Mannich de sulfiniminas quirais com silil ceteno acetais.

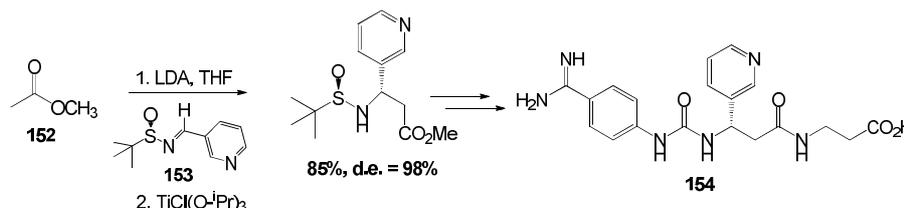
O ataque do nucleófilo pela face *re* da ligação C=N pode ser explicada pela dupla coordenação do ácido de Lewis (Esquema 79): um equivalente do ácido complexa com o oxigênio sulfinílico bloqueando a face *si*, enquanto o segundo coordena com o nitrogênio imínico ativando-o para o ataque do nucleófilo, gerando o produto de seletividade Cram.

Ellmann e Tang descreveram a síntese do dipeptídeo **154**, onde a quiralidade do carbono assimétrico foi definida na reação de Mannich entre a

sulfinimina **153** e o éster **152** (Esquema 80) [77].

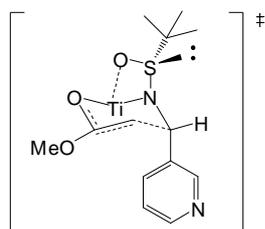


**Esquema 79.** Modelo para a diastereosseletividade da reação com sulfinimas quirais.



**Esquema 80.** Reação de Mannich usando a sulfinimina **153**.

Um estado de transição tipo Zimmerman-Traxler onde o ataque do enolato ocorre pela face *si* da imina explica a enantiosseletividade do processo (Esquema 81) [77].

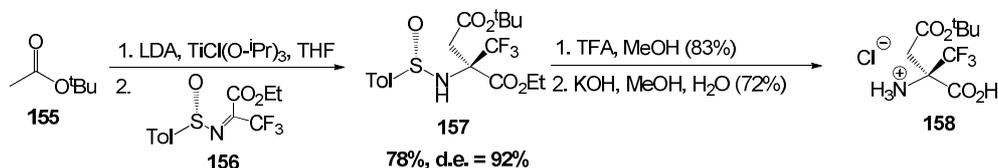


**Esquema 81.** Diastereosseletividade na formação do aduto de Mannich derivado da sulfinimina **153**.

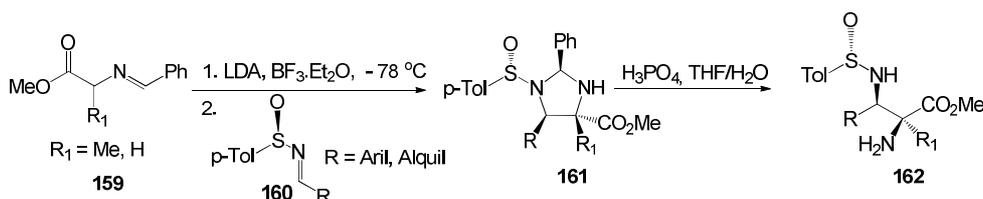
Zanda e colaboradores descreveram a síntese do ácido (*R*)- $\alpha$ -trifluoro-aspártico **158** através da adição de um enolato de titânio à sulfinimina derivada

do ácido trifluoropirúvico **155**. Neste sentido, a reação da (*S*)-sulfinimina **156** com o éster **155** gerou o aduto (*S,S*)-**157** com ótima enantiosseletividade. A hidrólise de **157** forneceu **158** (Esquema 82). A utilização da sulfinimina enantiomérica levou à obtenção do ácido (*S*)- $\alpha$ -trifluoro-aspártico [78].

Viso e colaboradores relataram a obtenção de  $\alpha,\beta$ -diaminoésteres *syn* opticamente puros **162** a partir de *N*-sulfinilimidazolidinas **161** que, por sua vez, foram geradas a partir de uma reação de Mannich entre as sulfinimas quirais **160** e os imino-ésteres **159** (Esquema 83) [79]. Este protocolo sintético foi aplicado para a síntese de vários  $\alpha,\beta$ -diaminoácidos não proteínogênicos [80] e na síntese de alcalóides marinhos [81].



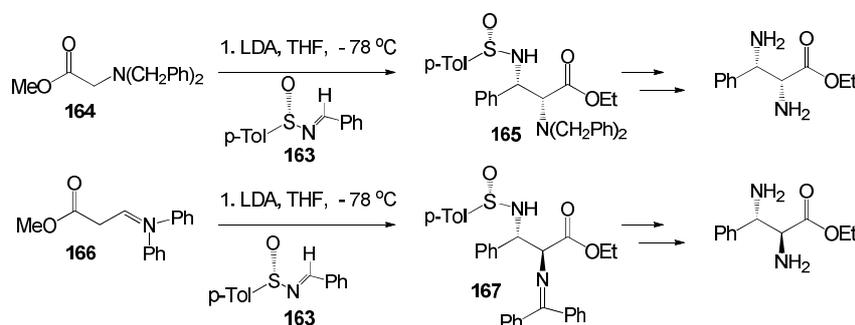
**Esquema 82.** Síntese do ácido (*S*)- $\alpha$ -trifluoro-aspártico **158**.



**Esquema 83.** Obtenção de  $\alpha,\beta$ -diaminoésteres *syn*.

Davis e Deng ampliaram esta abordagem mostrando que a utilização de enolatos de ésteres da glicina levou ao  $\alpha,\beta$ -diaminoéster *syn*, enquanto a utilização das iminas de glicinatos forneceu o

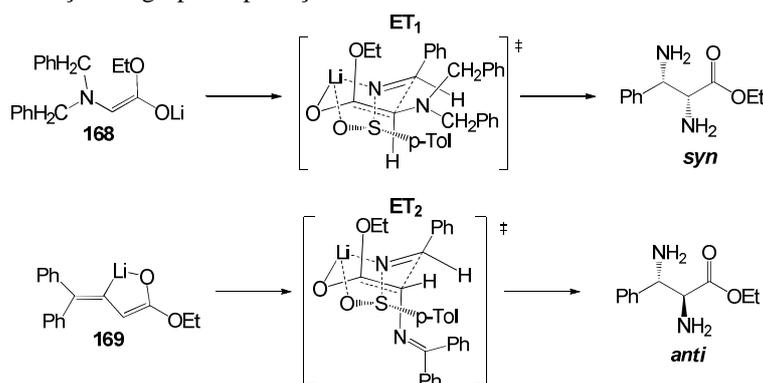
aminoácido *anti*. Neste sentido, a reação da sulfinimina (*S*)-**163** com o acetato **164** gerou o aduto *syn* **165**, enquanto o uso da imina **166** forneceu o produto *anti* **167** (Esquema 84) [82].



**Esquema 84.** Obtenção dos  $\alpha,\beta$ -diaminoéster *syn* e *anti* via sulfinimina quiral **163**.

Os cursos estereoquímicos destes processos foram explicados pelos ataques nas faces *re* dos enolatos nos modelos de estado de transição tipo cadeira (**ET<sub>1</sub>** e **ET<sub>2</sub>**). A diastereosseletividade *syn/anti* ao nível do C-2, que é função do grupo de proteção do

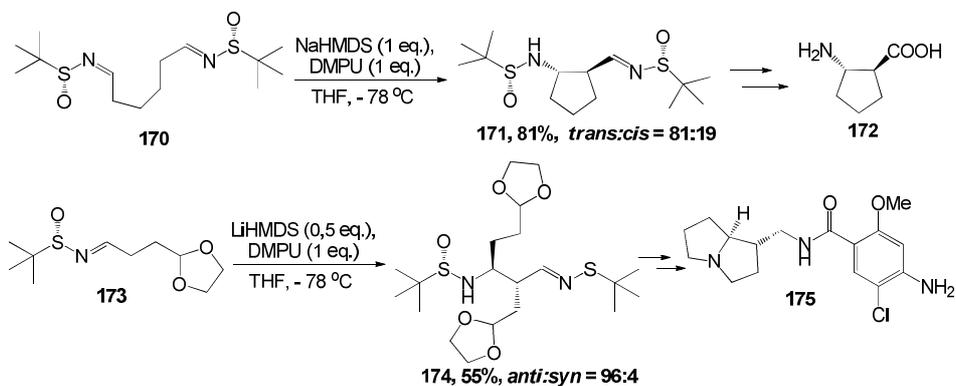
átomo de nitrogênio, é devida a geometria *E* do enolato **168** no **ET<sub>1</sub>** e *Z* **169** em **ET<sub>2</sub>**. Esta geometria preferencial *Z* é explicada através da queilação interna (Esquema 85) [82].



**Esquema 85.** Diastereosseleção na formação de **165** e **167**.

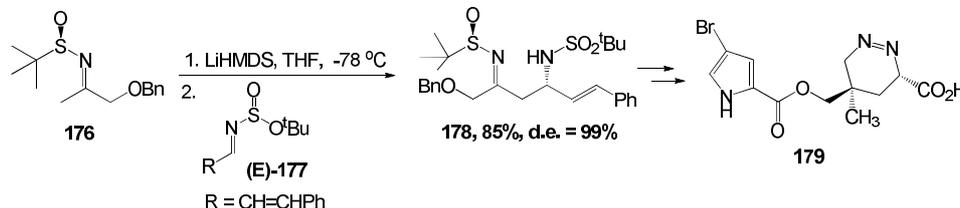
Ellman e Schenkel descreveram a síntese do ácido *trans*-2-amino-ciclopentano carboxílico **172** e do SC-53116 **175**, um agonista do receptor 5-HT<sub>4</sub> da serotonina, utilizando como etapas-chaves reações de autocondensação de sulfiniminas. O tratamento de **170** com base leva a formação preferencial da

dissulfinimina *trans* **171**, que foi facilmente convertida a **172** opticamente puro. Uma versão intermolecular desta autocondensação é executada em **173**, gerando o aduto **174**. Este aduto foi transformado, após várias etapas, em **175** na forma de um único enantiômero (Esquema 86) [83].



**Esquema 86.** Auto-condensação de sulfiniminas quirais **170** e **173**.

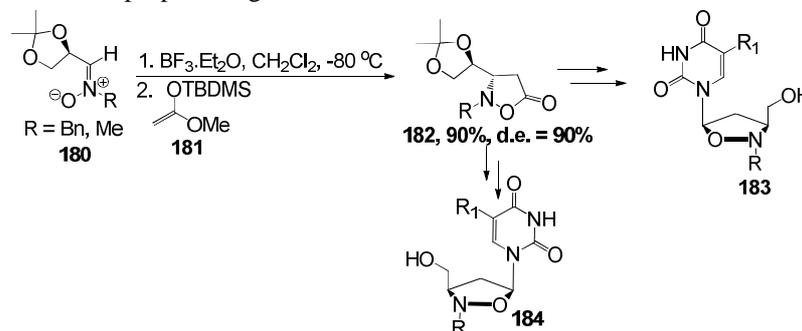
Lanter e colaboradores relataram, pela primeira vez, uma metodologia de Mannich utilizando ânions de sulfiniminas quirais como nucleófilos e N-sulfonil-iminas como o componente eletrofílico. Após estudos com vários destes substratos, estes autores aplicaram esse protocolo na síntese da Manzacidina C



Esquema 87. Síntese do alcalóide **179** via sulfinimina quiral.

Dentre as funções orgânicas que possuem ligação C=N passíveis de serem utilizadas nas reações de Mannich, as nitronas têm a vantagem de permitir um maior controle da estereosseletividade, à medida que o oxigênio atua como um novo sítio de coordenação. Baseado nisto, Merino e colaboradores descreveram a síntese de isoxazolidin-5-onas quirais com estereosseletividades *anti*, e, daí, o acesso a nucleosídeos isoxazolidinicos da série L [85].

Assim, o tratamento das nitronas quirais derivadas do D-2,3-di-O-isopropilidengliceraldeído



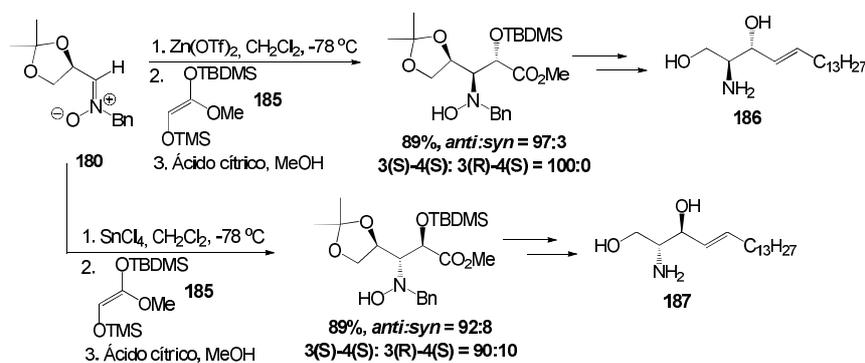
Esquema 88. Síntese dos nucleosídeos **183** e **184** com nitronas quirais.

Em uma extensão desse trabalho, porém agora utilizando o *E*-2-sililoxi-sililceteno-acetal **185**, o que permite a formação de dois centros quirais adjacentes, Merino e colaboradores descreveu a síntese

**179**, um alcalóide marinho. Assim, a reação da enolato de lítio da sulfinimina **176** com a *E*-N-sulfonil-imina **177** gerou o aduto **178** opticamente puro, que foi, então, convertido a **179** (Esquema 87) [84].

**180** com o silil ceteno acetal **181** na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  levou a obtenção diastereosseletiva das isoxazolidin-5-onas **182**. Estas, por sua vez, foram convertidas nos nucleosídeos **183** e **184**. (Esquema 88) [85]. Deve-se destacar que os nucleosídeos isoxazolidinicos da série L já foram descritos por esse mesmo grupo de pesquisas através da reação de Manich desta mesma nitrona com enolatos de sódio e de lítio [86]. Assim, tanto os nucleosídeos da série L, quanto os da série D são acessíveis a partir da nitrona **180**.

enantiomérica de D e L-*eritro*-esfingosinas (**186** e **187**, respectivamente). A diastereosseleção pode ser correlacionada com o tipo de ácido de Lewis utilizado (Esquema 89) [87].



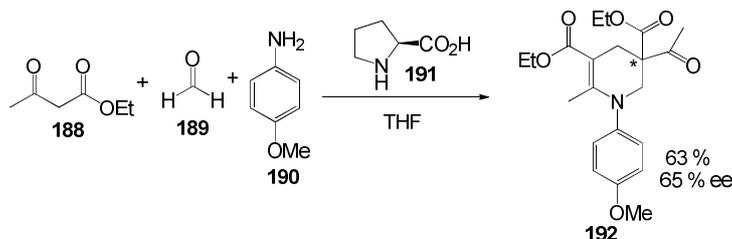
Esquema 89. Síntese do D e L-*eritro*-esfingosinas via nitrona quiral.

### 3.3. Uso de organocatalisadores

Organocatalisadores estão sendo cada vez mais utilizados em síntese orgânica assimétrica. Evitar o uso de metais nos catalisadores é uma vantagem notável da organocatálise, visto que o problema de toxicidade pelos metais é eliminado. A primeira reação de Mannich organocatalítica foi publicada em 2000 por List [88a]. A partir de então, diversos trabalhos foram publicados na comunidade científica.

A seguir, estão apresentados alguns dos principais estudos a partir de 2011 [88b].

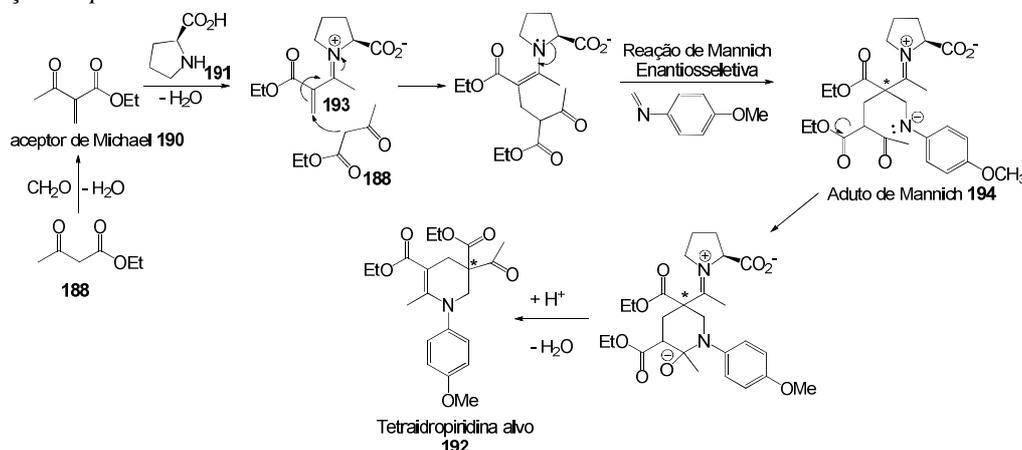
O grupo de pesquisas de Yu [89] apresentou a síntese assimétrica de tetraidropiridinas **192** organocatalisada por L-prolina **191**, em uma reação multicomponente e em cascata utilizando acetoacetato de etila **188**, formaldeído aquoso **189** e 4-metoxianilina **190** onde uma das etapas é a reação de Mannich (Esquema 90).



**Esquema 90.** Síntese enantiosseletiva de tetraidropiridinas organocatalisada por L-prolina.

O mecanismo proposto para esta reação ocorre inicialmente pela formação de um aceptor de Michael **190** através da reação de Knoevenagel entre o acetoacetato de etila **188** e o formaldeído **189**. Em seguida, a L-prolina **191** condensa-se com o aceptor de Michael para formar o íon imínio **193** que sofre adição de Michael pelo  $\beta$ -cetoéster **188**. A enamina formada ataca a imina formada *in situ* pela condensação da *p*-metoxianilina **190** e o formaldeído

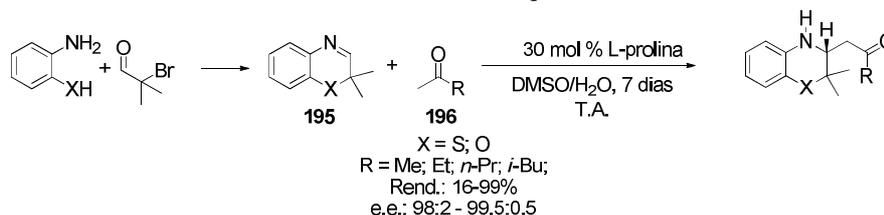
em uma reação de Mannich para a formação enantiosseletiva do novo estereocentro. O aduto de Mannich **194** formado passa por uma condensação intramolecular para a formação de um intermediário que conduz à tetraidropiridina **192** (Esquema 91). Apesar da baixa enantiosseletividade, essa reação é um bom método para formação de tetraidropirinas funcionalizadas [89].



**Esquema 91.** Mecanismo para a formação da tetraidropiridina **192**.

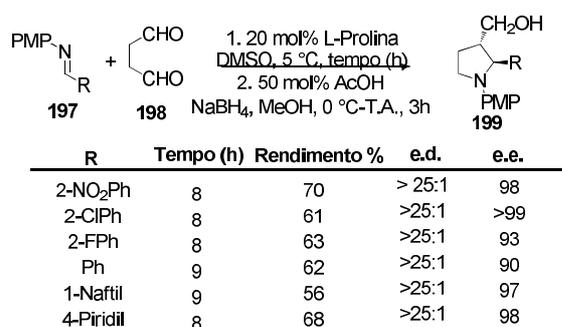
Schulz e colaboradores [90] realizaram a reação de Mannich assimétrica com cetonas **196** e iminas cíclicas **195**, fornecendo adutos de Mannich

com altos rendimentos e altas enantiosseletividades. Para isso, L-prolina foi empregada como catalisador (Esquema 92).



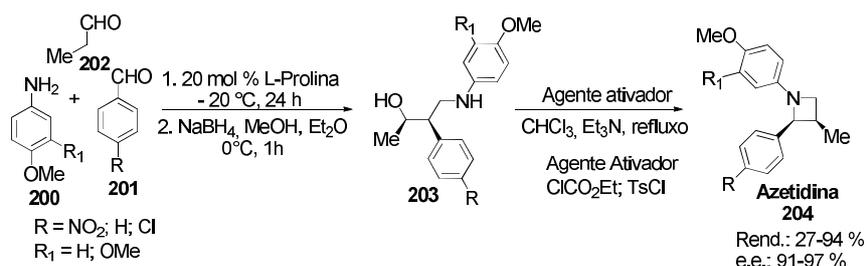
**Esquema 92.** Reação de Mannich enantiosseletiva utilizando L-Prolina.

O grupo de pesquisas de Kumar [91] mostrou a síntese assimétrica de pirrolidinas 2,3-dissubstituídas **199** através de *N*-PMP aldiminas **197** e succinaldeído **198** via uma reação de Mannich catalisada por L-prolina seguida por uma ciclização reductiva catalisada em meio ácido fornecendo altos rendimentos e excelentes enantiosseletividades. O Esquema 93 mostra alguns resultados obtidos por Kumar e colaboradores.

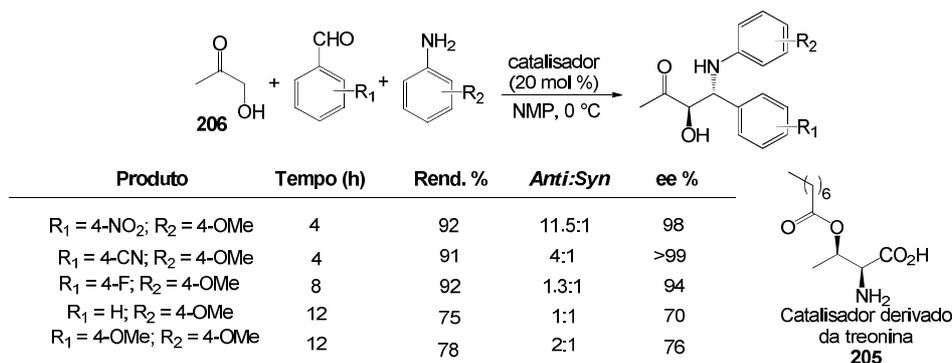


**Esquema 93.** Síntese assimétrica de pirrolidinas 2,3-dissubstituídas **199**.

A síntese estereosseletiva de azetidinas 1,2,3-trissubstituídas **204** opticamente ativas foi publicada recentemente por Amongero e Kaufman [92]. A metodologia parte de uma reação multicomponente entre anilinas e benzaldeídos substituídos (**200** e **201**, respectivamente) e aldeídos enolizáveis **202** organogacalisada por L-prolina para formar o aduto de Mannich estereosseletivamente. Em seguida, o aduto foi reduzido a um  $\gamma$ -aminoálcool **203** e por fim realizou-se uma ciclização intramolecular para se chegar à molécula-alvo **204** (Esquema 94).

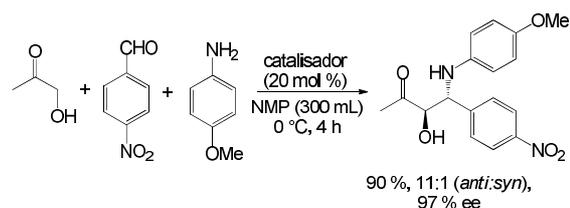


**Esquema 94.** Formação enantiosseletiva de azetidinas.



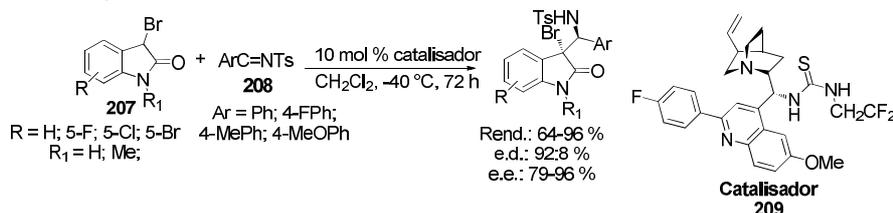
**Esquema 95.** Reação multicomponente assimétrica catalisada por derivado da treonina.

Esta reação também foi feita em larga escala utilizando 110 mmol de *p*-nitrobenzaldeído, 100 mmol da 4-metoxianilina e 300 mmol da hidroxiaçetona. A principal desvantagem em se realizar essa reação é a grande quantidade do catalisador gasto (4,9 g). Entretanto, os bons resultados obtidos para a diastereosseletividade e a enantiosseletividade foram mantidas (Esquema 96) [93].



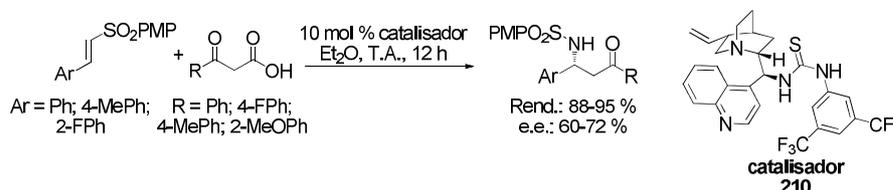
**Esquema 96.** Reação catalisada por derivado da treonina em larga-escala.

Derivados do alcaloide *cinchona* também são amplamente utilizados como organocatalisador na reação de Mannich. Li e colaboradores [94] desenvolveram a reação de Mannich assimétrica



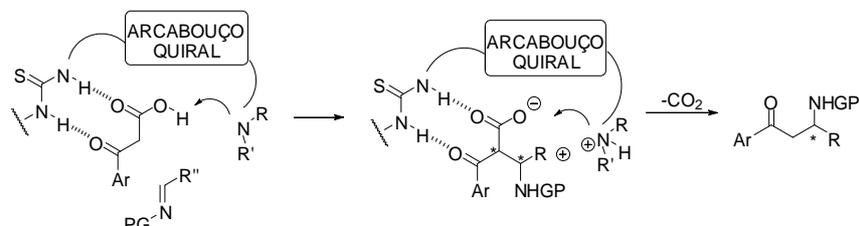
**Esquema 97.** Reação assimétrica de Mannich organocatalisada por derivados da cinchona.

Outros trabalhos envolvendo a reação de Mannich assimétrica utilizando organocatalisadores contendo a tioureia e derivados da cinchona em sua estrutura, como os descritos pelos grupos de pesquisas de Li [95] e Jiang [96] foram desenvolvidos. Jiang e



**Esquema 98.** Utilização de derivado da cinchona e tioureia na reação de Mannich.

O mecanismo proposto para a reação de Mannich assimétrica descarboxilativa para formação de β-cetoaminas protegidas de Jiang foi proposto no mesmo artigo [96] (Esquema 99). O mesmo ajuda a



**Esquema 99.** Possível mecanismo para a reação de Mannich assimétrica descarboxilativa.

### 3.4. Reação de Mannich em meio aquoso

Recentemente, a síntese orgânica em água tem recebido uma grande atenção, não somente devido as suas reatividades e seletividades diferenciadas em água, mas também pelo fato de a água ser um solvente barato e ambientalmente amigável. Neste contexto, diversas metodologias da reação de Mannich neste solvente vêm sendo desenvolvida. A seguir será mostrada uma pequena revisão destes métodos descritos na literatura.

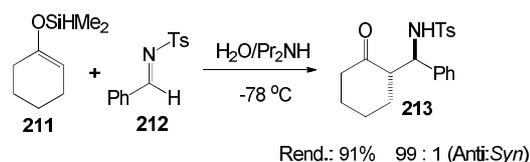
Miura e colaboradores mostraram que dimetilsilil enolatos podem ser ativados por diisopropilamina em água para atuar em uma reação

utilizando 3-bromo-oxindol **207** e N-tosiliminas **208** catalisada por derivados bifuncionais da tioureia e *cinchona* **209** (Esquema 97).

colaboradores [96] mostraram pela primeira vez a reação de Mannich organocatalítica descarboxilativa empregando β-cetoácidos e diversas iminas com excelentes rendimentos e boa enantiosseletividade. O Esquema 98 a seguir exibe os resultados obtidos.

explicar a formação preferencial de um enantiômero em relação ao outro, devido à formação das ligações de hidrogênio e do arcabouço quiral presente na molécula do catalisador.

do tipo Mannich com N-tosil iminas. Um exemplo é mostrado no Esquema 100, reagindo-se [(1-cicloexan-1-il)oxi]dimetilsilano **211** com 4-metil-N-(fenilmetileno)benzenossulfonamida **212** para obter o aduto de Mannich **213** com altos rendimentos (91%) e o produto majoritariamente *anti* (99%) [97].



**Esquema 100.** Reação de Mannich *anti*-seletiva em diisopropilamina e água.

Akiyama e colaboradores investigaram a estereosseletividade da reação de Mannich com silil acetal cetonas **214** e aldiminas **215** catalisada por  $\text{HBF}_4$  em meio aquoso. Quando a reação foi realizada em propanol aquoso, o produto *anti* **216** foi

preferencialmente formado. Já quando se utilizou um surfactante – dodecil sulfato de sódio (SDS) – em meio aquoso, o aduto *syn* **217** foi o produto majoritário (Esquema 101) [98].

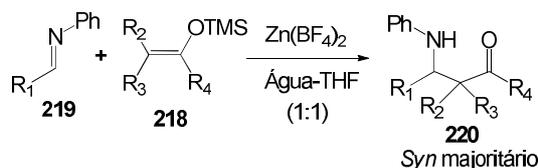


**Esquema 101.** Reação do tipo Mannich com aldimina e silil acetal cetona catalisada por  $\text{HBF}_4$ .

Ranu mostrou em seu trabalho a utilização de tetrafluoroborato de zinco como catalisador em reações do tipo Mannich onde se reagiu silil enol éter **218** com aldiminas **219** usando como solvente uma mistura água-THF (1:1). Os compostos  $\beta$ -aminocarbonilados **220** foram obtidos com altos rendimentos (86 – 98%) e boa diastereosseletividade *syn* (84 – 90%) (Esquema 102) [99].

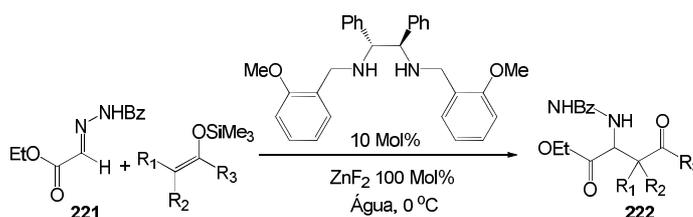
para reações de Mannich em água onde a enantiosseletividade e diastereosseletividade fossem potencializadas. Quando uma combinação de  $\text{ZnF}_2$  e uma diamina foi utilizada na reação entre o éster acilidrazona **221** com (*Z*)-silil enol éter ou (*E*)-silil enol éter obteve-se o produto  $\beta$ -aminocarbonilado **222** com alta diastereosseletividade *syn* (86 – 96%) ou *anti* (88 – 92%), respectivamente, com rendimentos bons na maioria dos casos (< 94%) (Esquema 103) [100].

Hamada e colaboradores estudaram sistemas



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	
1	Ph	H	H	Me	
2	Ph	H	H	Et	
3	Ph	Me	H	Et	
4	Ph	H	H	Ph	
5	Ph	Me	Me	<i>p</i> -(Me)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
6	Ph	H	H	<i>p</i> -(Cl)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
7	Ph-CH=CH(t)		H	H	Ph
8			H	H	Ph
9			H	H	Ph
10	Ph		Me	Me	H

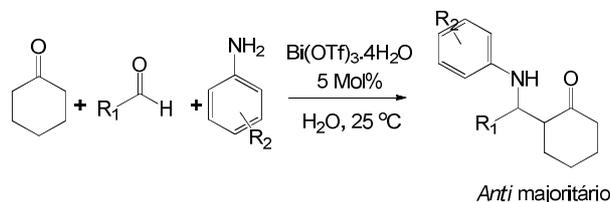
**Esquema 102.** Reação do tipo Mannich com tetrafluoroborato de zinco como catalisador.



**Esquema 103.** Reação do tipo Mannich diastereosseletiva com o éster acilidrazona.

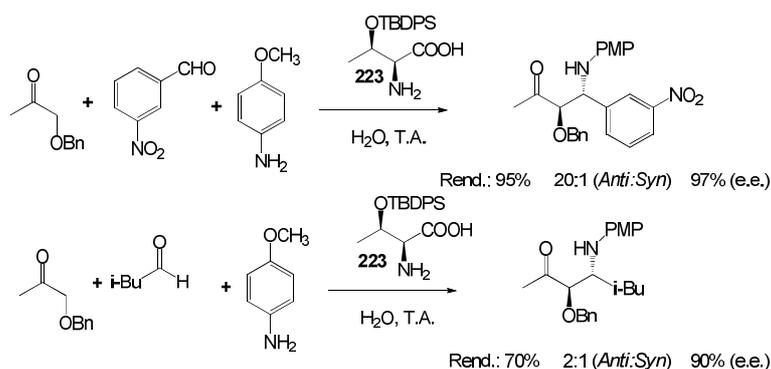
Ollevier e colaboradores utilizaram triflato de bismuto como catalisador da reação de Mannich em água com a cicloexanona, aldeídos e aminas aromáticas. As  $\beta$ -aminocetonas formadas foram obtidas em sua maioria com rendimentos de moderados a bons (35 – 95%) e seletividade *anti* (60 – 94%) (Esquema 104) [101].

Cheng em seu trabalho descreveu pela primeira vez uma reação de Mannich multicomponente *anti*-seletiva em água promovida por um organocatalisador derivado da treonina **223**. Aldeídos aromáticos e alifáticos foram utilizados e ótimos rendimentos e enantiosseletividade foram observados, como mostrado no Esquema 105 [102].



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
2	4-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl
3	4-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeO
4	2-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
5	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-Cl
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
7	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
8	3-OCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
9	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
10	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
11	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H
12		H
13	C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H

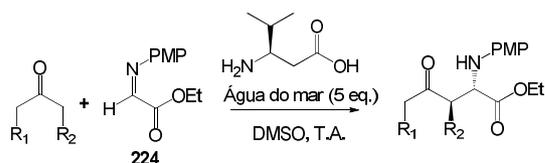
**Esquema 104.** Reação de Mannich catalisada por triflato de bismuto em água.



**Esquema 105.** Reação de Mannich empregando organocatalisador derivado da treonina.

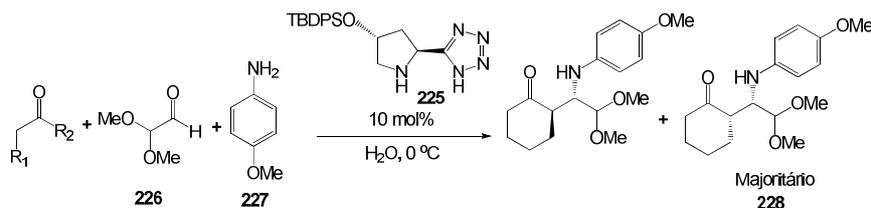
Em seu trabalho, Dziedzic e colaboradores mostraram a catálise assimétrica direta *anti*-seletiva em reações do tipo Mannich utilizando cetonas como nucleófilos,  $\alpha$ -imínio glioxilato protegido com *N*-*para*-metoxifenil (PMP) **224** e  $\beta$ -aminoácidos acíclicos como catalisadores, obtendo-se alta diastereo- e enantiosseletividade. Além disso, foi observado que a utilização de uma pequena porção de

água do mar sintética ASTM D665 (Aldrich) aumentou a enantiosseletividade e acelerou as reações catalisadas pelos  $\beta$ -aminoácidos. Quando utilizou-se a (S)- $\beta$ -Homovalina com catalisador, a metodologia alcançou 92% de rendimento, e o produto apresentou uma estereoquímica majoritariamente *anti* (19:1; *syn:anti*) e excesso enantiomérico de 99% (Esquema 106) [103].



**Esquema 106.** Reação do tipo Mannich utilizando (S)-β-Homovalina como catalisador.

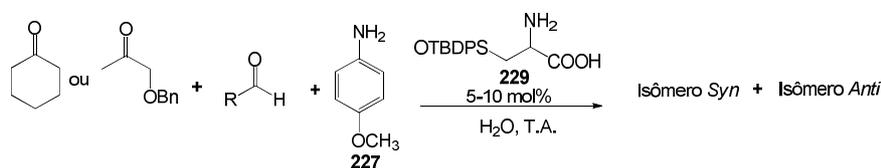
Hayashi e colaboradores estudaram o comportamento da reação de Mannich quando o catalisador híbrido siloxitetrazol **225** foi utilizado



**Esquema 107.** Reação de Mannich *Syn*-seletiva catalisada por siloxitetrazol.

Teo e colaboradores propuseram uma metodologia multicomponente para reação de Mannich altamente enantiosseletiva organocatalisada por um derivado da serina **229** protegido na presença de água, usando um sistema bifásico. Quando a ciclohexanona, *p*-anisidina **227** e uma série de aldeídos foram empregados, o processo catalítico forneceu os

produtos *syn* majoritariamente, com altos rendimentos (71 - 86 %) e enantiosseletividades (e.e. = 74 - 86%) (Esquema 108) [105]. Já utilizando *o*-benzil-hidroxiacetona, o produto *anti* foi o majoritário, também em ótimos rendimentos (64 - 81%) e com alta enantiosseletividade (e.e. 81 - 92%).

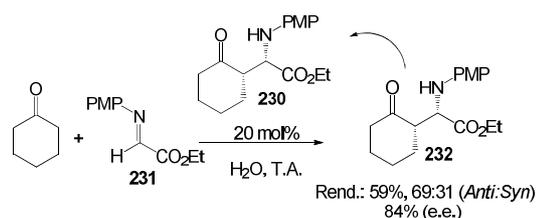


Entrada	R
1	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
3	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
4	CO <sub>2</sub> Et

**Esquema 108.** Reação de Mannich multicomponente catalisada por TBDPS-L-Serina em água.

Amedjkouh e colaboradores mostraram uma reação enantiosseletiva tipo Mannich autocatalítica utilizando apenas ciclohexanona e aldimina **231** na presença de água. Empregando inicialmente triptofano **230** como catalisador da reação e monitorando o seu progresso em função do tempo, foi observado um aumento gradativo na velocidade reacional. Segundo os autores, este comportamento sugere que um processo de autocatálise, onde o próprio produto atua como catalisador para a reação assimétrica *syn*-seletiva. Isso foi confirmado utilizando como catalisador para a reação o próprio

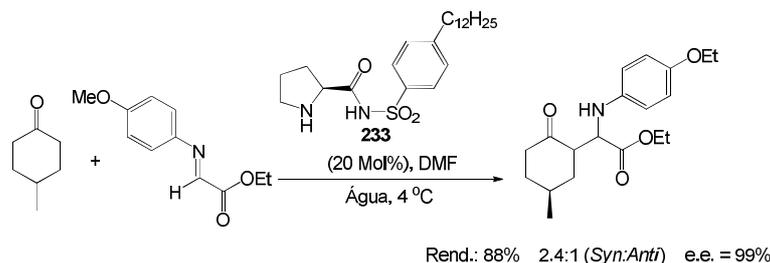
produto desejado, um composto β-cetoéster **232**, que foi preparado com 98% de excesso enantiomérico (Esquema 109) [106].



**Esquema 109.** Reação de Mannich *syn*-seletiva autocatalisada em água.

Yang e colaboradores desenvolveram em seu trabalho um protocolo *syn*-seletivo para a reação de Mannich em água utilizando um catalisador derivado

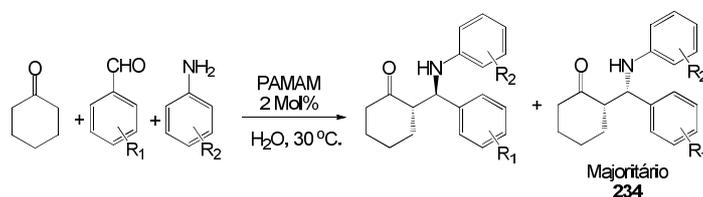
da prolina contendo o grupo *p*-dodecilfenilsulfonamida **233** (Esquema 110) [107].



**Esquema 110.** Reação de Mannich *Syn*-seletiva organocatalisada por um derivado da prolina.

Em seu trabalho, Krishnan e colaboradores realizaram a reação multicomponente de Mannich entre a ciclohexanona, diversos aldeídos aromáticos e derivados da anilina em água. Utilizando um

dendrômero de poli(amidoamina) (PAMAM), o produto da reação foi obtido em bons rendimentos (75 – 92%) e seletividade para a formação do aduto *syn* **234** (67 – 90%) (Esquema 111) [108].

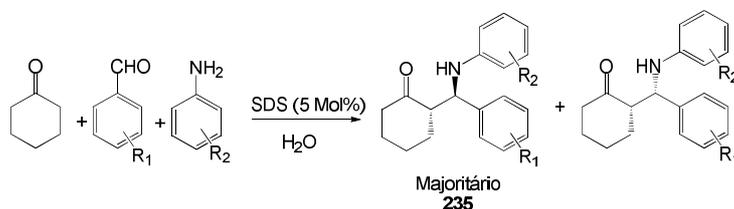


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	4-OCH <sub>3</sub>	H
3	4-NO <sub>2</sub>	H
4	H	4-OCH <sub>3</sub>
5	H	4-NO <sub>2</sub>
6	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>
7	Furfuril	H

**Esquema 111.** Reação de Mannich *syn*-seletiva catalisada por poli(amidoamina) (PAMAM).

Jafari e colaboradores realizam reações de Mannich com diversos aldeídos e aminas aromáticas, e cetonas enolizáveis em água na presença de dodecil sulfato de sódio (SDS) como catalisador/surfactante. Os produtos foram obtidos em rendimentos elevados

(90 – 94%) e com diastereosseletividade que variaram de moderada a excelente, onde os adutos *anti* **235** (58 – 100%) foram obtidos preferencialmente (Esquema 112) [109].

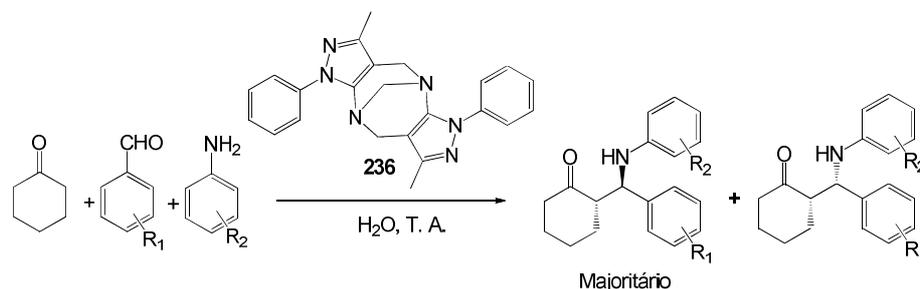


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	2-NO <sub>2</sub>	H
3	4-CH <sub>3</sub>	H
4	H	4-Cl
5	4-OCH <sub>3</sub>	4-Cl

**Esquema 112.** Reação de Mannich *anti*-seletiva em solução aquosa de SDS.

Em seus estudos, o grupo de pesquisa de Wu utilizou derivados da base de Tröger **236** como um eficiente catalisador para a reação multicomponente de Mannich com aldeídos e aminas aromáticas, e

cicloexanona. Foram observados bons rendimentos (80 – 98%) e alta diastereosseletividade, cujo estereoisômero obtido majoritariamente foi o *anti* (75 – 99%) (Esquema 113) [110].



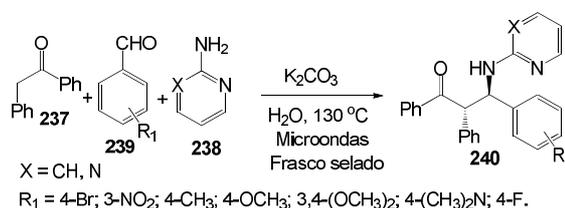
Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
2	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
3	3-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4	2-ClC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

**Esquema 113.** Reação de Mannich *anti*-seletiva organocatalisada por uma base de Tröger.

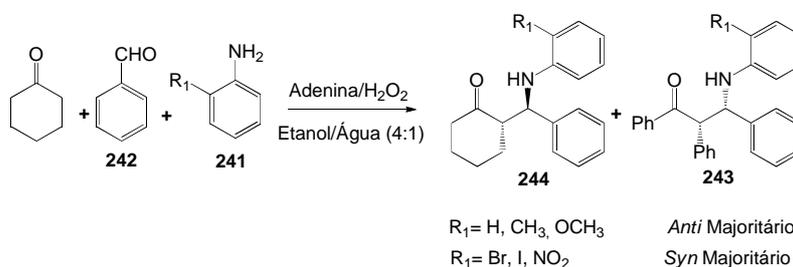
Hao e colaboradores utilizaram em seu trabalho aquecimento por microondas para realizar uma reação de Mannich multicomponente catalisada por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em água com a 1,2-difeniletanona **237**, 2-aminopiridina ou 2-aminopirimidina **238**, e aldeídos aromáticos **239**. Nessas reações foram observados ótimos rendimentos (71 – 88%) e formação exclusiva do produto *anti* **240** (Esquema 114) [111].

Goswami e Das estudaram em seu trabalho o comportamento da reação de Mannich em uma mistura de etanol-água (4:1) utilizando adenina com catalisador. Nessas condições, foram observadas a influência de grupos substituintes doadores e retiradores de elétrons na amina **241** e no aldeído **242**, ambos aromáticos, na configuração apresentada pelo aduto formado. Grupos retiradores de elétrons nas

aminas levaram a formação majoritária do produto *syn* **243**, já com grupos doadores de elétrons o efeito é contrário. Os derivados de aldeídos testados não mostraram influência significativa na diastereosseletividade do produto (Esquema 115) [112].



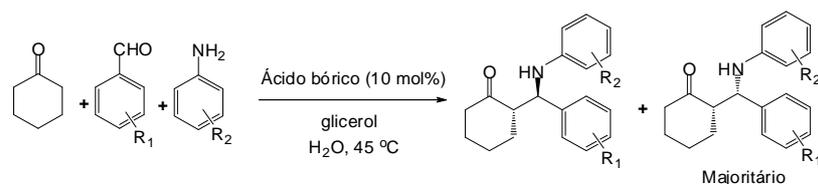
**Esquema 114.** Reação de Mannich *anti*-seletiva utilizando micro-ondas.



**Esquema 115.** Reação de Mannich catalisada por adenina/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em etanol-água (4:1).

Mukhopadhyay e colaboradores mostraram reações multicomponentes de Mannich em água com aminas, aldeídos aromáticos e cetonas cíclicas formando produtos majoritariamente *syn*. Para isso,

ácido bórico e glicerol foram utilizados como catalisadores, fornecendo rendimentos de até 95%, com até 100% de adutos *syn* no produto formado (Esquema 116) [113].

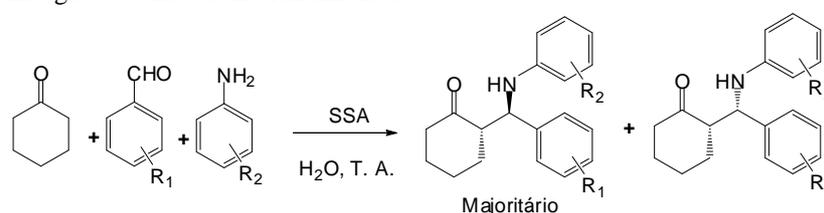


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	4-Br	6-Cl
3	2-NO <sub>2</sub>	6-Cl
4	4-OH-3-OCH <sub>3</sub>	6-Cl
5	4-OCH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>

**Esquema 116.** Reação de Mannich *syn*-seletiva catalisada por ácido bórico e glicerol.

Wan e colaboradores utilizaram o ácido amidossulfônico (SSA) como catalisador em reações multicomponentes de Mannich com aldeídos, aminas e cicloexanona em água obtendo bons rendimentos

(78 – 98%) e alta estereosseletividade. O aduto *anti* foi formado preferencialmente (Esquema 117) (70 – 99%) [114].

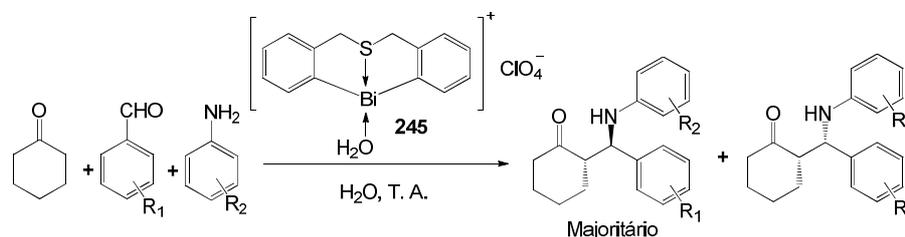


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	2-OCH <sub>3</sub>	H
3	4-NO <sub>2</sub>	H
4	H	3-CH <sub>3</sub>
5	H	3-Cl-4-F
6	H	3-Cl-4-CH <sub>3</sub>

**Esquema 117.** Reação de Mannich *anti*-seletiva catalisada amido ácido sulfônico em água.

Qiu mostrou pela primeira vez a síntese de um complexo catiônico bismuto-ligante orgânico com perclorato como contra-íon **245**, estável ao ar, que foi utilizado como catalisador em reações de Mannich

fornecendo produtos com altos rendimentos (98%) e diastereosseletividade (*anti:syn* = 96:4) (Esquema 118) [115].

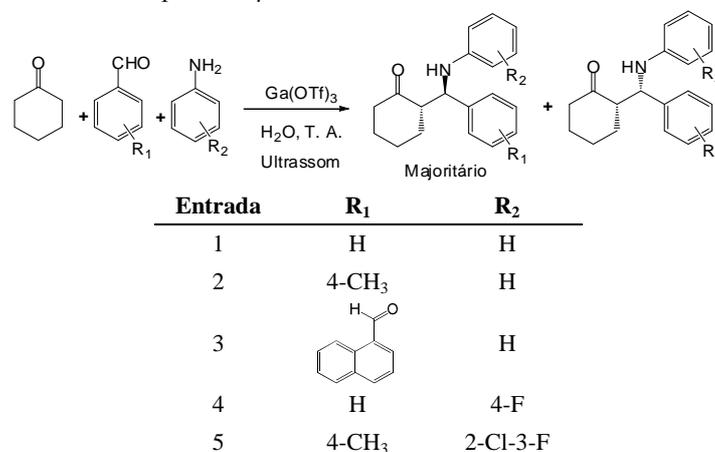


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	4-OCH <sub>3</sub>	H
3	4-CF <sub>3</sub>	H
4	H	2-CH <sub>3</sub>
5	H	4-NO <sub>2</sub>

**Esquema 118.** Organocatálise usando complexo catiônico bismuto-orgânico com perclorato.

Zhang e colaboradores utilizaram  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  como um eficiente catalisador para a reação multicomponente de Mannich com arilaldeídos, arilaminas e cetonas cíclicas em água sob irradiação de ultrassom para formar compostos  $\beta$ -amino

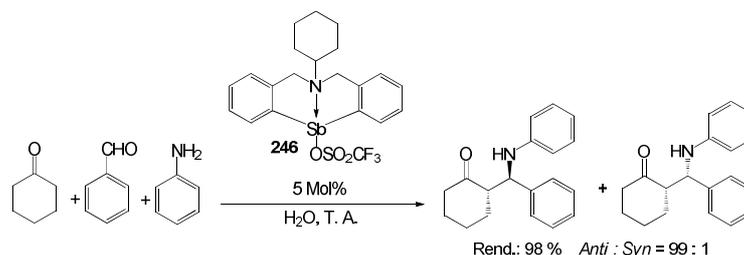
carbonílicos com ótimos rendimentos (75 – 95%) e alta estereosseletividade, obtendo-se majoritariamente produtos de configuração *anti* (61 – 91%) (Esquema 119) [116].



**Esquema 119.** Reação de Mannich *anti*-seletiva catalisada por  $\text{Ga}(\text{OTf})_3$  em água.

O grupo de pesquisa de Xia mostrou a síntese de complexos de antimônio-ligante orgânico **246** e sua utilização como catalisador de alta eficiência em reações de multicomponentes de Mannich em água fornecendo o aduto de Mannich com alta

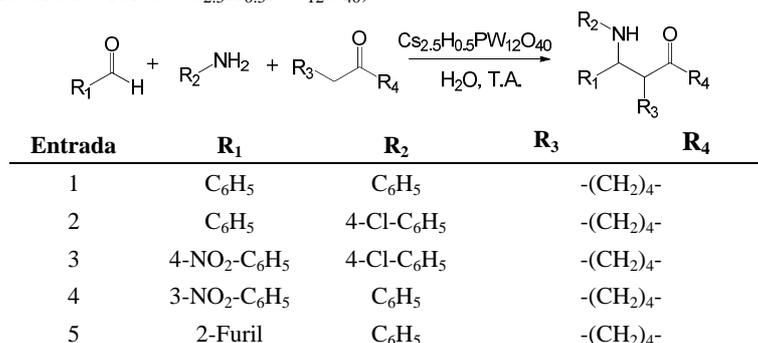
diastereosseletividade. Quando a reação entre benzaldeído, anilina e ciclohexanona foi realizada, alcançou-se um rendimento de 98% com um produto de composição *anti:syn* = 99:1 (Esquema 120) [117].



**Esquema 120:** Reação catalisada por um complexo de antimônio-orgânico em água.

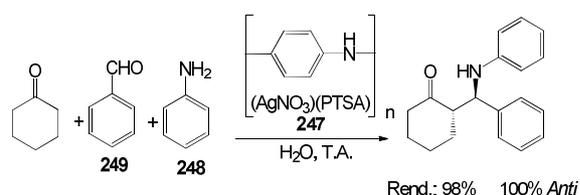
Rafiee e colaboradores buscaram em seu trabalho uma série de sais heteropolares de Keggin que pudessem atuar como catalisadores em reações de Mannich multicomponente em água. Além disso, a utilização de surfactantes também foi avaliada nesse sistema. Diversas aminas, aldeídos e cetonas foram testados. Entre os catalisadores utilizados, o que apresentou melhor resultado foi o  $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,

fornecendo o aduto de Mannich com rendimentos de até 94%, e estereoquímica *anti* majoritariamente (54 – 67%). Quando surfactantes foram empregados a fim de aumentar a solubilidade dos reagentes e do catalisador no solvente da reação, observou-se um aumento muito pequeno na eficiência da reação (Esquema 121) [118].



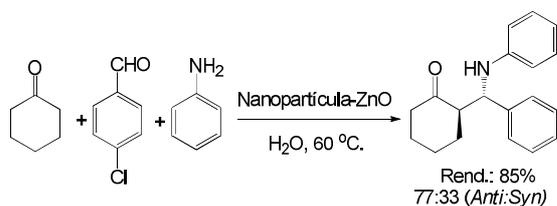
**Esquema 121.** Reação catalisada com o sal heteropolare de Keggin  $\text{Cs}_{2.5}\text{H}_{0.5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ .

Em seu trabalho, Palaniappana e colaboradores desenvolveram um catalisador, que consiste num sal de polianilina dopado com nitrato de prata e ácido *p*-toluenossulfônico (PANI-AgNO<sub>3</sub>-PTSA) **247**. Utilizando esse catalisador, a reação multicomponente de Mannich com anilina **248**, benzaldeído **249** e ciclohexanona formou o produto com rendimento de 96% e estereoquímica exclusivamente *anti*, como mostrado no Esquema 122 [119].



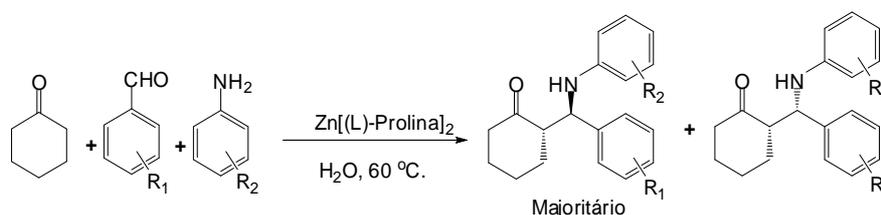
**Esquema 122.** Reação de Mannich *anti*-seletiva catalisada por (PANI-AgNO<sub>3</sub>-PTSA).

Magee e colaboradores empregaram nanopartículas de ZnO com catalisador da reação multicomponente de Mannich. Utilizando cetonas, aminas e aldeídos aromáticos, o produto β-aminocarbonilado foi obtido em ótimos rendimentos (74 - 93%) e com moderada seletividade para a formação do produto *anti* (Esquema 123) [120].



**Esquema 123.** Reação de Mannich *anti*-seletiva catalisada por nanopartículas de ZnO.

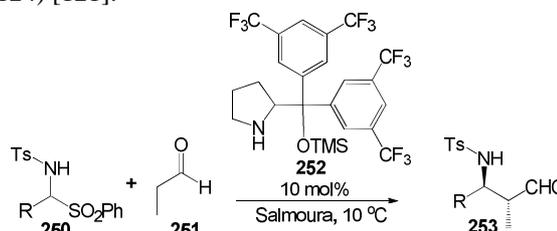
Urushima e colaboradores investigaram a reação de Mannich enantiosseletiva quando *N*-Ts



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	H	3-CH <sub>3</sub>
3	4-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
4	4-CH <sub>3</sub>	H
5	H	4-OCH <sub>3</sub>
6	Furil	H

**Esquema 125.** Reação catalisada por um complexo contendo prolina e zinco.

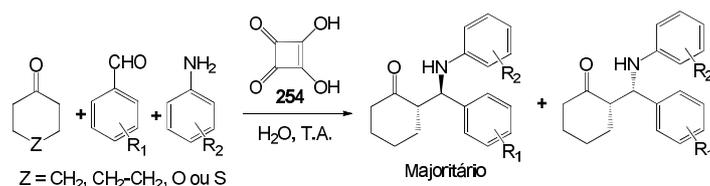
iminas **250** e propanal **251** são utilizados com diarilprolinol silil éter contendo substituintes trifluorometil **252** como catalisador e NaHCO<sub>3</sub> em diversos solventes, seguido por uma dessulfonilação numa reação dominó. Utilizando salmoura como solvente, a reação atingiu em alguns casos bons rendimentos (9 - 88%), além disso, o produto obtido majoritariamente foi o *anti* **253** (71 - 95%) (Esquema 124) [121].



**Esquema 124.** Reação catalisada por diarilprolinol silil éter em salmoura.

Kidwai e colaboradores relataram pela primeira vez o uso Zn[(L)-prolina]<sub>2</sub> como catalisador para a reação multicomponente de Mannich, a partir da ciclohexanona, derivados da anilina e benzaldeído, em meio aquoso contendo ácido acético. Os rendimentos observados foram bons (85-98%) com produto majoritário contendo uma estereoquímica *anti* (90-99%) (Esquema 125) [122].

Azizi e Davoudpour realizaram a reação multicomponente de Mannich empregando o ácido quadrático **254** como catalisador em água. Utilizando aldeídos e aminas aromáticas, e cetonas cíclicas, o aduto da reação foi obtido com altos rendimentos (60 - 95%) e seletividade *anti* variando de 50 - 95% (Esquema 126) [123].

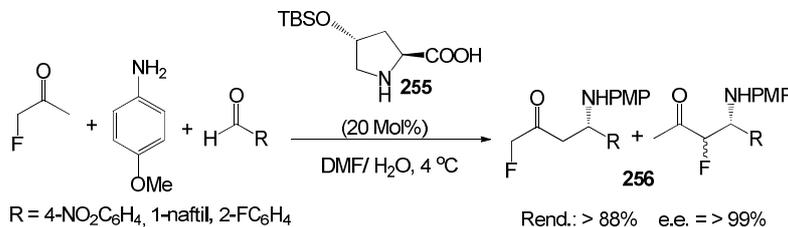


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Z
1	H	4-Bu	CH <sub>2</sub>
2	4-Cl	H	CH <sub>2</sub>
3	3-NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>
4	4-NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub>
5	4-Cl	4-Cl	CH <sub>2</sub>
6	4-CH <sub>3</sub>	3,4-diCl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
7	4-Piridil	4-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
8	3-Br	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>
9	H	H	O
10	4-CH <sub>3</sub>	H	O
11	4-Piridil	H	O
12	H	H	S
13	4-Cl	H	S

**Esquema 126.** Reação de Mannich *anti*-seletiva catalisada pelo ácido quadrático.

Gao e colaboradores propuseram a síntese enantiosseletiva de compostos β-aminocetonas α-fluorados **256** catalisada por derivados da prolina contendo substituintes na posição 4 **255** fornecendo as

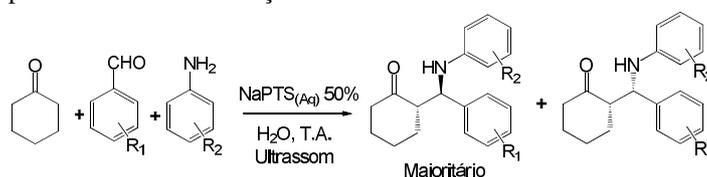
respectivas bases de Mannich em rendimentos variando de 53 a 88% e alta enantiosseletividade (94 – 99%) (Esquema 127) [124].



**Esquema 127.** Reação de Mannich estereosseletiva catalisada por derivados da prolina.

Utilizando ultrassom, Kamble e colaboradores sintetizaram β-aminocarbonilas em meio hidrotópico aquoso em curtos tempos reacionais, empregando o NaPTS como hidrótopo em uma concentração de

50%. A reação formou majoritariamente o produto com estereoquímica *anti* (65 – 96%) em altos rendimentos (82 – 91%) (Esquema 128) [125].

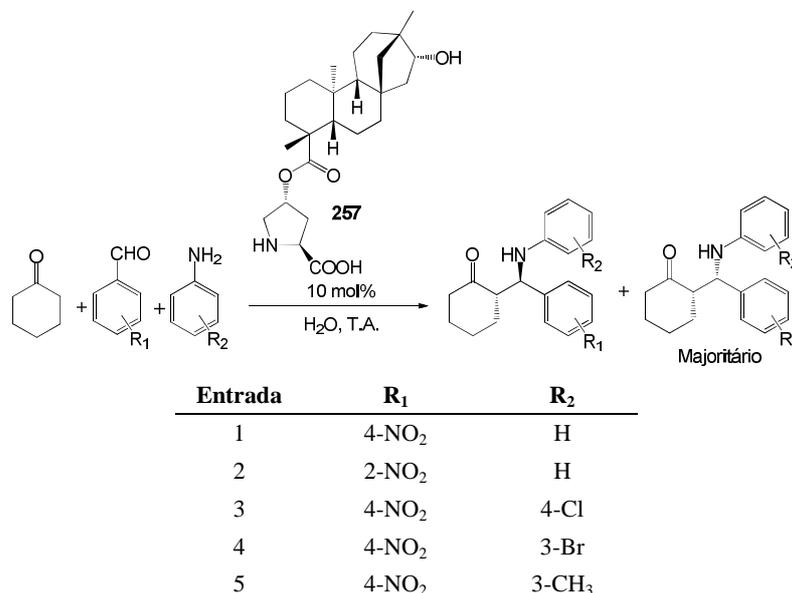


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H
2	4-Cl	H
3	4-CH <sub>3</sub>	H
4	H	3-OCH <sub>3</sub>
5	H	4-OH
6	2-Cl	H

**Esquema 128.** Reação promovida em meio hidrotópico aquoso com ultrassom.

Reações multicomponentes de Mannich assimétricas foram realizadas por An e colaboradores empregando organocatalisadores anfífilos. Quando o derivado Isosteviol-prolina **257** foi empregado na catálise, a reação com a cicloexanona, anilina e

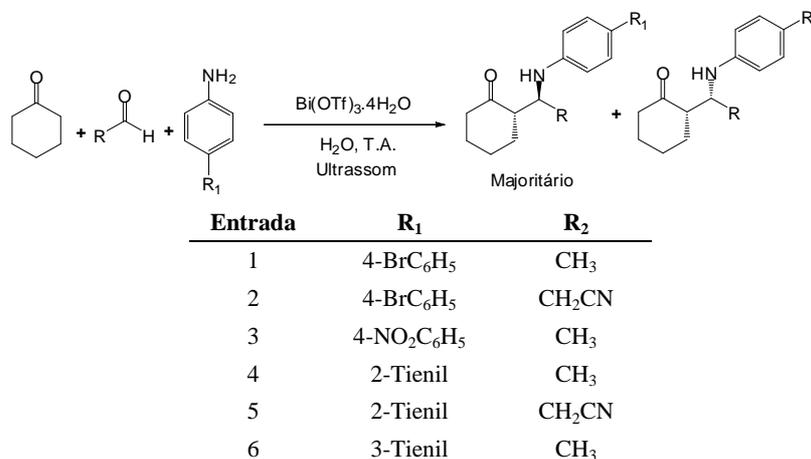
aldeídos aromáticos foi obtido o aduto *syn* com excelente diastereosseletividade (maior que 98%), enantioseletividade (excesso enantiomérico maior que 99%) e rendimentos de moderados a excelentes (38-98%) (Esquema 129) [126].



**Esquema 129.** Reação de Mannich *syn*-seletiva catalisada por Isosteviol-prolina.

Ozturkcan e colaboradores estudaram o comportamento da reação de Mannich catalisada por triflato de bismuto (III) em água, utilizando ultrassom. Os adutos foram obtidos em bons rendimentos (67 –

91%) quando comparados aos métodos tradicionais, em tempos reacionais curtos (1 – 2h) e apresentaram alta seletividade *anti* (69 – 99%) (Esquema 130) [127].



**Esquema 130.** Reação de Mannich *anti*-seletiva catalisada por Bi(OTf)<sub>3</sub> utilizando ultrassom.

#### 4. REAÇÃO DE MANNICH INTRAMOLECULAR

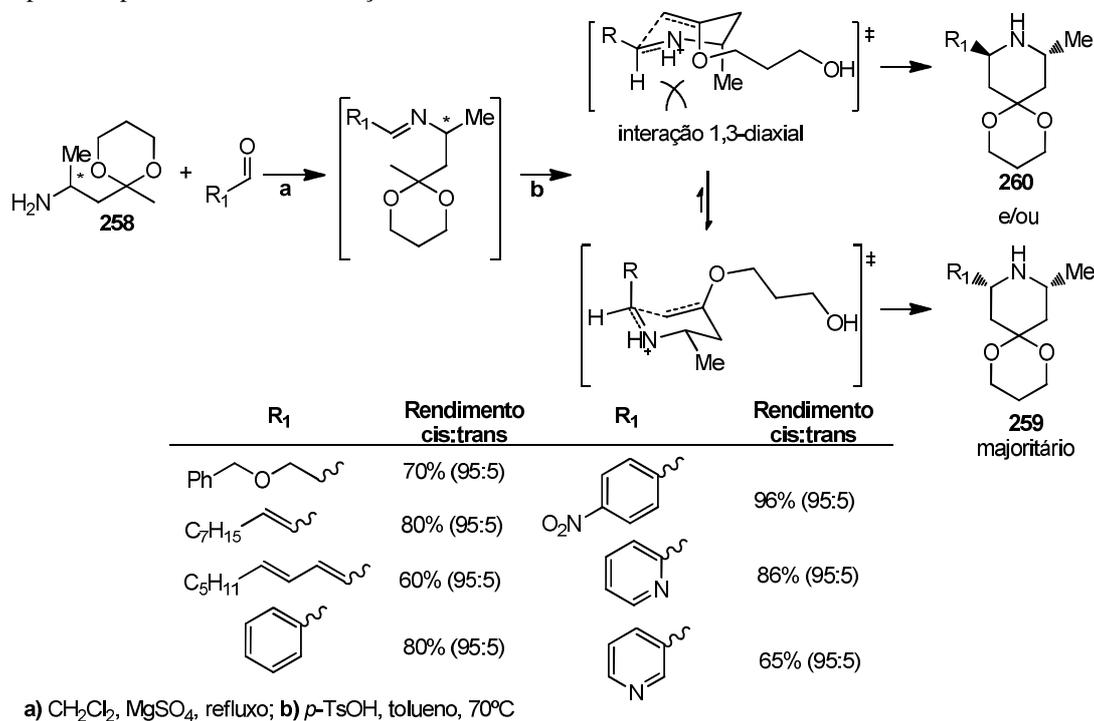
A reação de Mannich intramolecular é uma ótima via experimental para a preparação de compostos azacíclicos e uma alternativa eficiente na obtenção de diversos alcalóides e produtos naturais. A regio e estereosseletividade são atrativos de grande

valor que tornam essa reação uma ferramenta indispensável no planejamento sintético de compostos heterocíclicos em geral [15].

Canet e colaboradores obtiveram compostos piperidínicos 2,6-disubstituídos enantiomericamente puros com rendimentos entre 60-96% através de uma síntese assimétrica utilizando a reação de Mannich

intramolecular como etapa diastereosseletiva. Esta reação usando a amina quiral **258** e aldeídos aquirais variados formou o isômero *cis* **259** preferencialmente, fato explicado pelo estado de transição favorecido

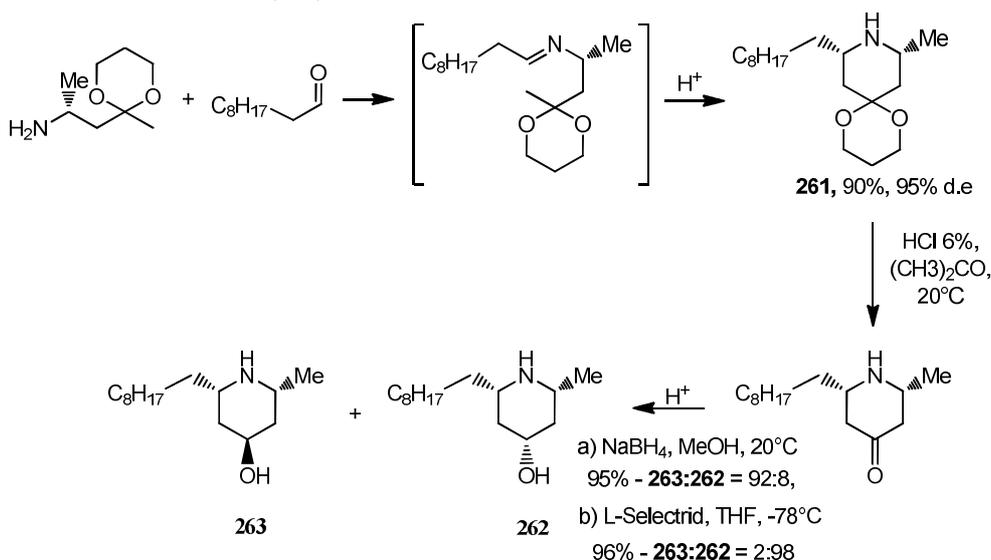
energicamente em comparação ao estado de transição do isômero *trans* **260**, menos estável devido à interação 1,3-diaxial (Esquema 131) [128].



Esquema 131. Compostos piperidínicos 2,6-disubstituídos.

Canet e colaboradores, utilizando a mesma metodologia descrita anteriormente, sintetizaram o alcaloide 241D (**262**), composto encontrado em anfíbios (principalmente da espécie *Dendrobates*) e seu epímero no carbono C-4 (**263**) mediante o

intermediário (**261**) obtido em 90% de rendimento e excesso diastereomérico de 95% através da ciclização via reação de Mannich intramolecular (Esquema 132) [129].

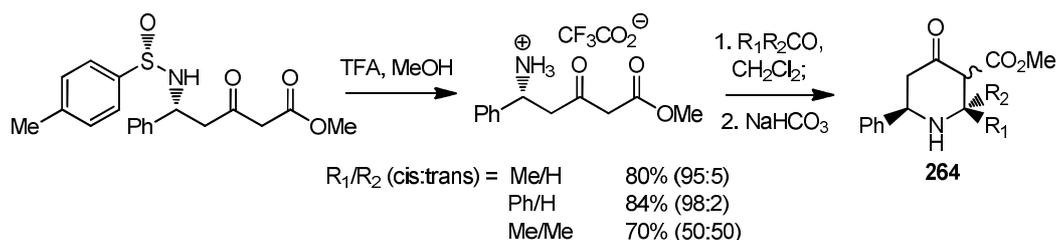


Esquema 132. Síntese do alcaloide 241D (**262**) e seu epímero (**263**).

Davis e colaboradores sintetizaram derivados piperidínicos polissubstituídos **264** mediante

ciclização intramolecular entre δ-amino-β-ceto ésteres, aldeídos e cetonas obtendo os cicloadutos

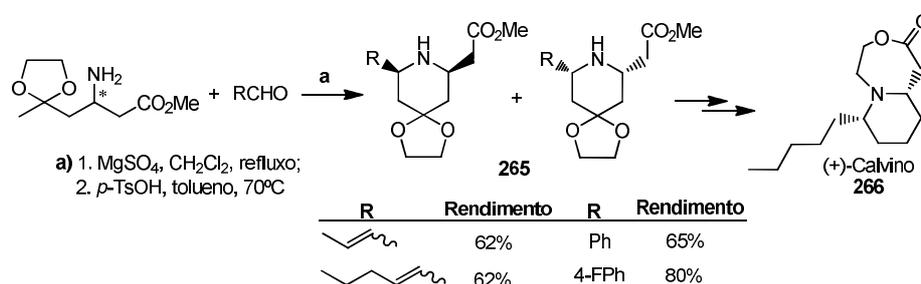
com rendimentos entre 70-84% (Esquema 133 [130]).



**Esquema 133.** Síntese de piperidinas polisubstituídas a partir de  $\delta$ -amino- $\beta$ -ceto éster.

Troin e colaboradores sintetizaram ésteres  $\beta,\beta'$ -cetoamino-homopiperidínicos cetoprotetidos **265** com 59-80% de rendimento mediante reação de Mannich intramolecular como etapa estereosseletiva

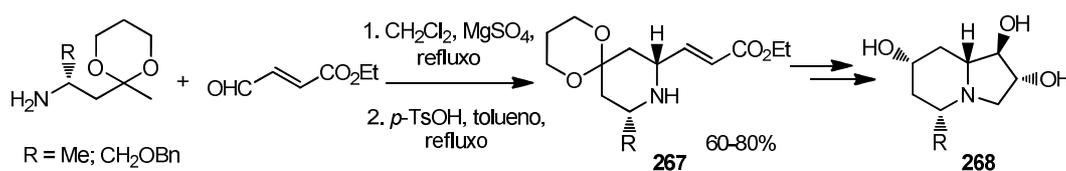
na construção do esqueleto básico do alcalóide (+)-Calvino **266**, uma *cis*-lactona piperidínica encontrada em besouros da família dos *Concinnellidae* (Esquema 134) [131].



**Esquema 134.** Síntese de  $\beta,\beta'$ -cetoamino ésteres na obtenção do alcalóide (+)-Calvino.

Troin e colaboradores utilizaram a mesma metodologia anterior na preparação de compostos indolizidínicos poli-hidroxilados **267** a partir de derivados piperidínicos 2,6-disubstituídos **268** obtidos via reação de Mannich intramolecular (Esquema 135). Compostos indolizidínicos poli-hidroxilados representam uma classe de substâncias com potencial

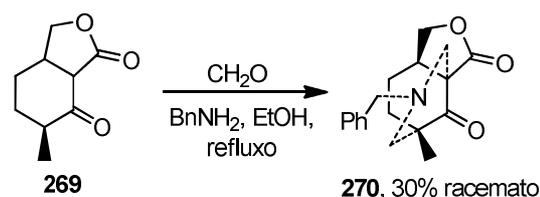
atividade inibitória de *glicosidases*, enzimas participantes de diversos processos biológicos, como por exemplo, no desenvolvimento de doenças como a diabetes [132].



**Esquema 135.** Síntese de Indolizidinas poli-hidroxiladas.

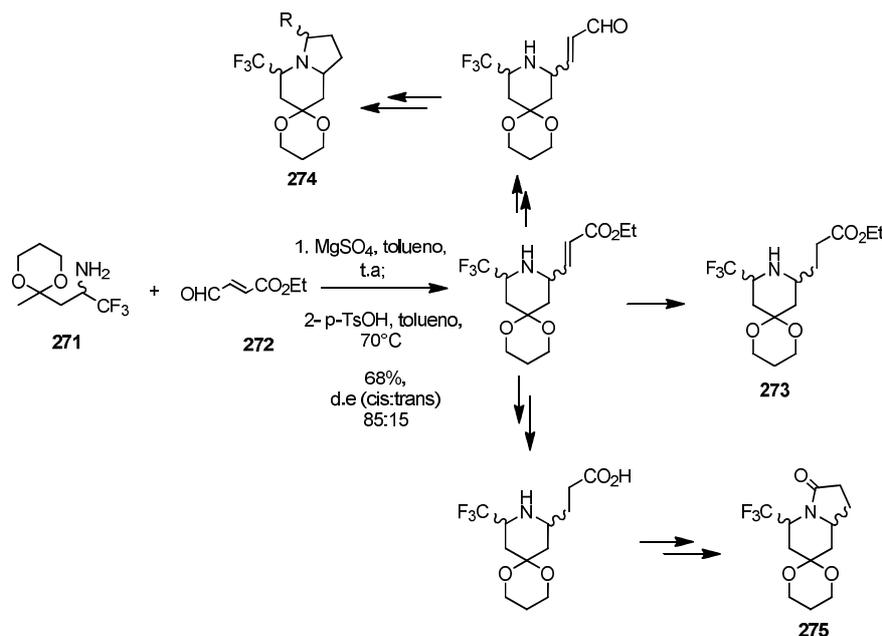
Wang e colaboradores sintetizaram a estrutura base dos alcalóides  $C_{19}$ -diterpenóides **270** mediante reação de Mannich intramolecular entre a lactona **269**, benzilamina e formaldeído em etanol sob refluxo, obtendo o produto desejado como uma mistura racêmica em 30% de rendimento (Esquema 136) [133].

trifluorometil-piperidínicos **273**, trifluorometil-indolizidínicos **274** e trifluorometil-indolizidinonas **275** (Esquema 137) [134].



**Esquema 136.** Síntese da estrutura base de alcalóides  $C_{19}$ -diterpenóides.

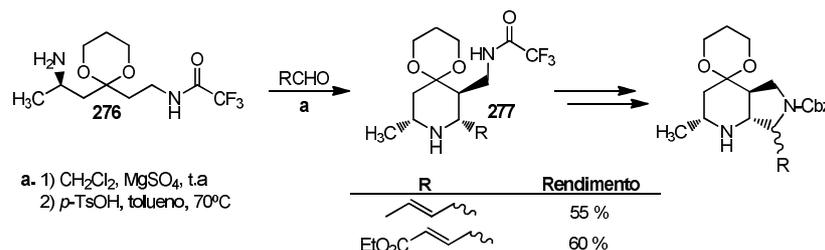
Canet e colaboradores utilizaram a reação de Mannich intramolecular entre o trifluorometil-aminocetal **271** enantiomericamente puro e o aldeído etiloxobutenoato **272** como etapa estereosseletiva na preparação de compostos  $\gamma$ -aminoácidos-



**Esquema 137.** Síntese de derivados piperídínicos, indolizidínicos e indolizidinonas.

Chalard e colaboradores sintetizaram diastereosseletivamente piperidinas trissubstituídas **277** como compostos base na preparação de poliazaheterociclos

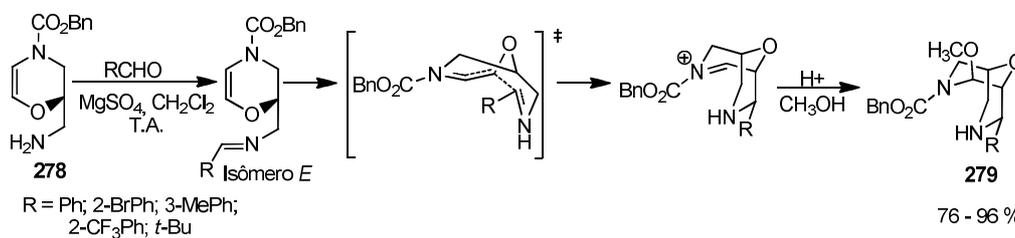
heterociclos mediante reação de Mannich intramolecular entre a diamina **276** e aldeídos **277** como compostos base na preparação de poliazaheterociclos (Esquema 138) [135].



**Esquema 138.** Síntese de poliazaheterociclos a partir de piperidinas trissubstituídas.

Kerr e colaboradores utilizaram a reação de Mannich intramolecular como etapa estereosseletiva chave na preparação de oxabispíridinas bicíclicas quirais **279**, importante esqueleto estrutural presente no alcalóide lupínico (-)-esparteína. As oxabispíridinas foram obtidas reagindo a amina quiral **278** com

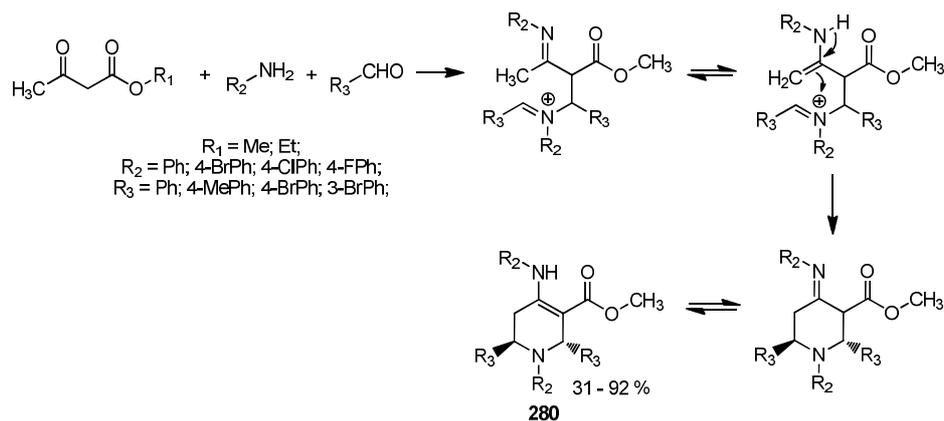
aldeídos, formando como intermediário uma *E*-imina predominantemente, que por sua vez, reagiu com o ácido trifluorometanossulfônico ou ácido *p*-toluenossulfônico em metanol para formar os respectivos biciclos bipiperídínicos substituídos (Esquema 139) [136].



**Esquema 139.** Síntese de oxabispíridinas quirais **279**.

Jeong e colaboradores obtiveram tetraidropiperidinas **280** a partir da condensação do entre aldeídos e aminas aromáticas e  $\beta$ -cetoesteres, utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{SiO}_2$  como catalisador e metanol como

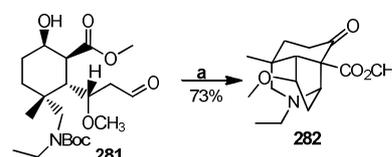
solvente. A etapa de ciclização e formação do anel piperídínicos envolve uma reação de Mannich intramolecular diastereosseletiva com rendimentos variáveis entre 31-92% (Esquema 140) [137].



Esquema 140. Síntese de tetrahidropiperidinas substituídas.

Xu e colaboradores utilizaram a reação de Mannich intramolecular como etapa chave na preparação da estrutura base A-E-F **282** de alcalóides *C<sub>19</sub>*-diterpenóides funcionalizados nos carbonos C<sub>1</sub> e C<sub>6</sub>. Utilizando a amina protegida **281**, os autores observaram que a reação de Mannich ocorria simultaneamente à remoção do grupamento BOC, obtendo a amina tricíclica com rendimento de 73% (Esquema 141) [138].

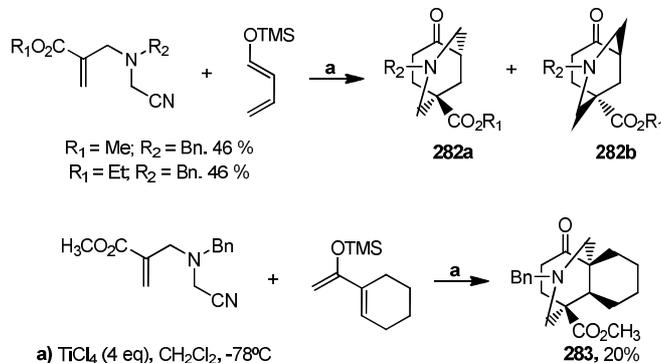
azatriciclotridecanos **283** preparados mediante uma reação do tipo dominó Diels-Alder/Mannich intramolecular entre  $\alpha$ -cianoaminoacrilatos e sililoxidienos (Esquema 142) [139].



a) 1-Dess-Martin Periodinano (DMP), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2- 5% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Esquema 141. Síntese do esqueleto tricíclico A-E-F de alcalóides *C<sub>19</sub>*-diterpenóides.

Barker e colaboradores sintetizaram análogos dos alcalóides *Delphinium* e *Aconitum* a partir de uma síntese linear utilizando como esqueleto base os compostos azabiclononanos **282** e

Esquema 142. Síntese de azaciclos análogos de alcalóides *Delphinium* e *Aconitum*.

## 5. CONCLUSÃO

A reação de Mannich tanto nas suas versões intermolecular e intramolecular é uma das principais reações de formação carbono-carbono descrita na literatura e talvez, o principal método de escolha para a introdução de nitrogênio em moléculas orgânicas, que apresenta diversas e importantes atividades, principalmente na área medicinal. Diversas metodologias vêm sendo desenvolvidas par obter adutos de Mannich em altos rendimentos e estereosseletivades, onde destaca-se a aplicação de

diversos organocatalisadores. Outra vertente importante é a reação de Mannich em meio aquoso, seja ela multicomponente ou indireta.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] Tollens, B. ; Marle, V. *Ber.* **1903**, 36, 1351.
- [2] Mannich, C. *J. Chem. Soc., Abstracts* **1917**, 112, 634.
- [3] Mannich, C. *Arch Pharm.* **1917**, 255, 261. [[CrossRef](#)]
- [4] Falkenberg, M. B.; Pereira, P. A. *Lat. Am. J. Pharm.* **2007**, 26, 614.

- [5] a) Hernández, A.; Marcos, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2683 [[CrossRef](#)]; b) Karstens, F. J. W.; Moolenaar, M. J.; Rutjes, F. P. J. T.; Grabowska, U.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8629. [[CrossRef](#)]
- [6] Pilli, R. A. *Quím. Nova* **1994**, *17*, 159. [[Link](#)]
- [7] Grieco, P. A.; Noguez, J. A.; Masaki, Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 495. [[CrossRef](#)]
- [8] Kupchan, S. M.; Hemingway, R. J.; Werner, D.; Karim, A. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3903. [[CrossRef](#)]
- [9] Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Álvarez, M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7639. [[CrossRef](#)]
- [10] a) Blicke, F. F. *Organic Reactions* **1942**, *1*, 303. b) Tramontini, M. *Synthesis* **1973**, 703 [[CrossRef](#)]; c) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791 [[CrossRef](#)]; d) Thompson, B. B. *J. Pharm. Sci.* **1968**, *57*, 715. [[CrossRef](#)]
- [11] a) Janey, J. M.; Armstrong III, J. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 390. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]; b) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Saito, S.; Mizuki, Y.; Ishitani, H.; Yamashita, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5476 [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]; c) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shin, N.; Shoji, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11393 [[CrossRef](#)]; d) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 143 [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]; e) Shen, B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397; [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]; f) Kim, S-G.; Park, T-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1626 [[CrossRef](#)]; g) Lou, S.; Dai, P.; Schaus, S. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998 [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]; h) Fujita, T.; Nagasawa, H.; Uto, Y.; Hashimoto, T.; Asakawa, Y.; Hori, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 827 [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]; i) Hata, S.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8514 [[CrossRef](#)]; j) Etayo, P.; Badorrey, R.; Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2812 [[CrossRef](#)]; k) Machan, T.; Davis, A. S.; Liawruangrath, B.; Pine, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2725 [[CrossRef](#)].
- [12] Leffer, M. T.; Hathaway, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3222. [[CrossRef](#)]
- [13] Martin, S.F.; Bur, S. K. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3221. [[CrossRef](#)]
- [14] McClure, N. L.; Dai, G. Y.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2617. [[CrossRef](#)]
- [15] Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044. [[CrossRef](#)]
- [16] Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 330. [[CrossRef](#)]
- [17] Kinast, G.; Tietz, L.F.; *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 239. [[CrossRef](#)]
- [18] Ahond, A.; Cavé, A.; Kan-Fan, C.; Husson, H. P.; Rostolan, J.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5622. [[CrossRef](#)]
- [19] Pinheiro, S.; Greco, S. J.; Veiga, L.S.; Farias, F. M. C.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1157. [[CrossRef](#)]
- [20] a) Gaudry, M.; Jasor, Y.; Khac, T.B.; *Org. Synth.* **1979**, *59*, 153; b) Jasor, Y.; Gaudry, M.; Lucche, M. J.; Marquet, A.; *Tetrahedron* **1977**, *33*, 295. [[CrossRef](#)]
- [21] Kleinmann, E. F. *Comp. Org. Synth.* **1991**, *2*, 893. [[CrossRef](#)]
- [22] a) Ha, H-J.; Ahn, Y-G. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 969 [[CrossRef](#)]; b) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Hitchings, G. *J. Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2683. [[CrossRef](#)]
- [23] Yang, Y.Y.; Shou, W. G.; Wang, Y. G. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10079. [[CrossRef](#)]
- [24] Loh, T. P.; Liung, S. B. K. W.; Tan, K. L.; Wei, L. L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3227. [[CrossRef](#)]
- [25] Xia, M., Lu, Y. D. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2006**, *127*, 1119. [[CrossRef](#)]
- [26] a) Davis, F. A.; Szweczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222 [[CrossRef](#)]; b) Cozzi, P. G.; Di Simone, B.; Umami-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1691. [[CrossRef](#)]
- [27] a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1989**, *28*, 1067 [[CrossRef](#)]; b) Liebeskind, L. S.; Welker, M. E.; Fengl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6328. [[CrossRef](#)]
- [28] Códova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [29] a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583 [[CrossRef](#)]; b) Eyley, S. C.; Heaney, H.; Papageorgiou, R. F.; Wilkins, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2997 [[CrossRef](#)]; c) Heaney, H.; Papageorgiou, R. F.; Wilkins, R. F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1161; d) Hosomi, A.; Iijima, S.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 547 [[CrossRef](#)]; e) Heaney, H.; Papageorgiou, R. F.; Wilkins, R. F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2941. [[CrossRef](#)]
- [30] a) Enders, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 981 [[CrossRef](#)]; b) Brown, D. S.; Earle, M. J.; Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Papageorgiou, G.; Wilkins, R. F.; Eyley, S. C. *Synlett* **1990**, 619. [[CrossRef](#)]
- [31] Iza, A.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D. *Synthesis*, **2006**, 23, 4065.
- [32] Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 875. [[CrossRef](#)]
- [33] Haja, S.; Iguchi, M.; Iwasawa, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1721. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [34] Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060. [[CrossRef](#)]
- [35] D'Occa, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709. [[CrossRef](#)]
- [36] DeMong, D. E.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3529. [[CrossRef](#)]
- [37] Guenoun, F.; Zair, T.; Lamaty, F.; Pierrot, M.; Lazaro, R.; Viallefont, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1563. [[CrossRef](#)]
- [38] Timmons, C.; Guo, L.; Liu, J.; Cannon, J. F. Li, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7634. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [39] Zhang H-H.; Hu, X-Q.; Wang, X.; Luo, Y-C.; Xu, P-F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3634. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [40] Shimizu, M.; Teramoto, Y.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.*

- 1995, 36, 729. [[CrossRef](#)]
- [41] a) Holy, N.; Fowler, R.; Burnett, E.; Lorenz, R. *Tetrahedron* **1979**, 35, 613 [[CrossRef](#)]; b) Danishefsky, S. J.; Chackalamannil, S.; Harrison, P.; Silvestri, M.; Cole, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 2474 [[CrossRef](#)]; c) Danishefsky, S. J.; Silvestri, M.; Kahn, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 23, 1419; d) Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 944 [[CrossRef](#)]; f) Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Collington, E. W.; Carr, R. A. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6902. [[CrossRef](#)]
- [42] Seebach, D.; Schiess, M.; Betschart, C. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1593. [[CrossRef](#)]
- [43] Katritzky, A. R.; Harris, P. A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 987. [[CrossRef](#)]
- [44] a) Holy, N.; Fowler, R.; Burnett, E.; Lorenz, R. *Tetrahedron* **1979**, 35, 613 [[CrossRef](#)]; b) Roberts, J. L.; Borromeo, P. S.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 19, 1621 [[CrossRef](#)]; c) Woods, W. G.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1124 [[CrossRef](#)]; d) McClure, N. L.; Dai, G. Y.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2617. [[CrossRef](#)]
- [45] Nolen, E. G.; Allocco, A.; Vitarius, J.; McSorley, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1532.
- [46] a) Pinheiro, S.; Greco, S. J.; Veiga, L. S.; de Farias, F. M. C.; Costa, P. R. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1157 [[CrossRef](#)]; b) Mellão, M. L.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1607. [[CrossRef](#)]
- [47] Pilli, R. A.; Alves, C. F.; Böckelmann, M. A.; Mascarenhas, Y. P.; Nery, J. G.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2891. [[CrossRef](#)]
- [48] a) Tomioka, K.; Hata, S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8514 [[CrossRef](#)]; b) Tomioka, K.; Yamada, K.-I.; Iwasawa, T.; Iguchi, M.; Hata, S. *Organic Lett.* **2004**, 6, 1721. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [49] Olivo, H. F.; Barragán, E.; Romero-Ortega, M.; Sarduy, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4214. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [50] Palomo, C.; Oiarbide, M.; González-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; García, J. L.; González, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1063. [[CrossRef](#)]
- [51] a) Liebeskind, L. S.; Welker, M. E.; Fengl, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6328 [[CrossRef](#)]; b) Liebeskind, L. S.; Welker, M. E.; Goedken, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 441 [[CrossRef](#)]; c) Broadley, K.; Davies, S. G. *Tetrahedron* **1984**, 25, 1743. [[CrossRef](#)]
- [52] a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067 [[CrossRef](#)]; b) Enders, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 981 [[CrossRef](#)]; c) Agami, C.; Bihan, D.; Puchot-Kadouri, C. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9079. [[CrossRef](#)]
- [53] a) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Komiyama, S.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3731 [[CrossRef](#)]; b) Bakos, T.; Vincze, I. *Synth. Commun.* **1992**, 22, 1377. [[CrossRef](#)]
- [54] a) Hosimi, A.; Iijima, S.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 547 [[CrossRef](#)]; b) Fairhurst, R. A.; Heaney, H.; Papageorgiou, G.; Wilkins, R. F.; Eyley, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1433. [[CrossRef](#)]
- [55] a) Joshi, G. C.; Pande, L. M. *Synthesis* **1975**, 450 [[CrossRef](#)]; b) Woods, W. G.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1124. [[CrossRef](#)]
- [56] a) Rochin, C.; Babot, O.; Dunoguès, J.; Duboudin, F. *Synthesis* **1986**, 228 [[CrossRef](#)]; b) Kinast, G.; Tietze, L. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 239. [[CrossRef](#)]
- [57] Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 330. [[CrossRef](#)]
- [58] Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Prince, B.; Puchot, C. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7003. [[CrossRef](#)]
- [59] Enders, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 981. [[CrossRef](#)]
- [60] a) Rish, N.; Arend, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2422 [[CrossRef](#)]; b) Rangaiashenvi, M. V.; Hiremath, S. V.; Kulkarni, S. N. *Indian J. Chem.* **1982**, sect B, 21.
- [61] a) Vinkovic, V.; Sunjic, V. *Tetrahedron* **1997**, 53, 689 [[CrossRef](#)]; b) Musson, M. L.; Raposo, C.; Crego, M.; Anaya, J.; Caballero, M. C.; Moran, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7061 [[CrossRef](#)]; c) Rish, N.; Esser, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233 [[CrossRef](#)]; d) Böhme, H.; Osmers, K.; Wagner, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2785. [[CrossRef](#)]
- [62] Arend, M. *Dissertação – Universität Gesamthochschule Paderborn, Alemanha*, **1996**.
- [63] Fuks, R.; King, G. S. D.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 675. [[CrossRef](#)]
- [64] a) Kossejans, M.; Marten, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3409 [[CrossRef](#)]; b) Arend, M.; Rish, N. *Synlett* **1997**, 8, 974. [[CrossRef](#)]
- [65] Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Pinna, L.; Rassa, G.; Battistini, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 765. [[CrossRef](#)]
- [66] Saidi, M. R.; Azizi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 389. [[CrossRef](#)]
- [67] Chen, Y.-J.; Wang, D.; Liu, L.; Zhao, C.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2977.
- [68] Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1044. [[CrossRef](#)]
- [69] a) Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5773 [[CrossRef](#)]; b) Moutou, J. L.; Schmitt, M.; Wermuth, C. G.; Bourguignon, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6883 [[CrossRef](#)]; c) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1067 [[CrossRef](#)]; d) Pilli, R. A.; Russowsky, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1053.
- [70] Kunz, K. *Pure Appl. Chem.* **1995**, 67, 1627. [[CrossRef](#)]
- [71] Lock, R.; Waldman, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2753. [[CrossRef](#)]
- [72] Hattori, K.; Miyata, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1151. [[CrossRef](#)]
- [73] Ishihara, K.; Miyata, M.; Hattori, K.; Tada, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 10520. [[CrossRef](#)]
- [74] Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1323. [[CrossRef](#)]

- [75] Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B. C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. [[CrossRef](#)]
- [76] Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7112. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [77] Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12. [[CrossRef](#)]
- [78] Lazzaro, F.; Crucianelli, M.; De Angelis, F.; Frigerio, M.; Malpezzi, L.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 889. [[CrossRef](#)]
- [79] Viso, A.; Fernández de a Padilla, R.; Garcia, A.; Alonso, M.; Guerrero-Strachan, C.; Fonseca, I. *Synlett* **1999**, 1543. [[CrossRef](#)]
- [80] Viso, A.; Fernández de a Padilla, R.; López-Rodríguez, M. L.; Garcia, A.; Flores, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [81] Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 621. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [82] Davis, F. A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2789. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [83] Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3621. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [84] Lanter, J. C.; Chen, H.; Zhang, X.; Sui, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5905. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [85] Merino, P.; Alamo, E. M.; Bona, M.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T.; Vieceli, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9239. [[CrossRef](#)]
- [86] Merino, P.; Franco, S.; Garces, N.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Chem. Commun.* **1998**, 493. [[CrossRef](#)]
- [87] Merino, P.; Jimenez, P. Tejero, T. *J. Org. Chem.* **2006**, 72, 4685 e referências citadas. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [88] a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336 [[CrossRef](#)]; b) Greco, S. J.; Lacerda Jr., V. dos Santos, R. B. *Aldrichimica Acta* **2011**, 44, 15 e referências citadas.
- [89] Yu, D.-F.; Wang, Y.; Xu, P.-F. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 3273. [[CrossRef](#)]
- [90] Schulz, K.; Ratjen, L.; Martens, J. *Tetrahedron.* **2011**, 67, 546. [[CrossRef](#)]
- [91] Kumar, I.; Mir, N. A.; Gupta, V. K.; Rajnikant. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6975. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [92] Amongero, M.; Kaufman, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1924. [[CrossRef](#)]
- [93] Wu, C.; Fu, X.; Li, S. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2011**, 22, 1063. [[CrossRef](#)]
- [94] Li, J.; Du, T.; Zhang, G.; Peng, Y. *Chem Commun.* **2013**, 59, 1330. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [95] Li, W.; Song, B.; Bhadury, P. S.; Li, L.; Wang, Z.; Zhang, X.; Hu, D.; Chen, Z.; Zhang, Y.; Bai, S.; Wu, J.; Yang, S. *Chirality.* **2012**, 24, 223. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [96] Jiang, C.; Zhong, F.; Lu, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1279. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [97] Miura, K.; Tamaki, K.; Nakagawa, T.; Hosomi, A. *Angew. Chem. Int.* **2000**, 39, 1958. [[CrossRef](#)]
- [98] Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4025. [[CrossRef](#)]
- [99] Ranu, B. C.; Samanta, S.; Guchhait, S. K. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 983. [[CrossRef](#)]
- [100] Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7768. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [101] Ollevier, T.; Nadeau, E.; Bégin, A. A. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8351. [[CrossRef](#)]
- [102] Cheng, L.; Wu, X.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1018. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [103] Dziejdzic, P.; Córdova, A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2007**, 18, 1033. [[CrossRef](#)]
- [104] Hayashi, Y.; Urushima, T.; Aratake, S.; Okano, T.; Obi, K. *Org. Lett.* **2008**, 10, 21. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [105] Teo, Y. C.; Lau, J. J.; C.; Wu, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, 19, 186. [[CrossRef](#)]
- [106] Amedjkouh, M.; Brandberg, M. *Chem. Commun.* **2008**, 3043. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [107] Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2246. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [108] Krishnan, G. R.; Thomas, J.; Sreekumar, K.; Arkivoc. **2009**, 10, 106. [[CrossRef](#)]
- [109] Jafari, A. A.; Moradgholi, F.; Tamaddon, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1249. [[CrossRef](#)]
- [110] Wu, H.; Chen, X. M.; Ye, L.; Xin, H. Q.; Xu, H. H.; Yue, C. H. *Tetrahedron Letters.* **2009**, 50, 1062. [[CrossRef](#)]
- [111] Hao, W. J.; Jiang, B.; Tu, S. J.; Cao, X. D.; Wu, S. S.; Yan, S.; et al. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1410. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [112] Goswami, P.; Das, B. *Tetrahedron Letters.* **2009**, 50, 2384-2388. [[CrossRef](#)]
- [113] Mukhopadhyay, C.; Datta, A.; Butcher, R. J.; *Tetrahedron Letters.* **2009**, 50, 4246. [[CrossRef](#)]
- [114] Wan, Y.; Lin, W.; Chen, X. M.; Shen, Y.; Xin, H. Q.; Xu, H. H. *Letters in Organic Chemistry.* **2009**, 6, 456. [[CrossRef](#)]
- [115] Qiu, R.; Yin, S.; Zhang, X.; Xia, J.; Xu, X.; Luo, S.; et al. *Chem. Commun.* **2009**, 4759. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [116] Zhang, G.; Huang, Z.; Zou, J. *Chinese J. Chem.* **2009**, 27, 1967. [[CrossRef](#)]
- [117] Xia, J.; Qiu, R.; Yin, S.; Zhang, X.; Luo, S.; Au, C. T.. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1487. [[CrossRef](#)]
- [118] Rafiee, E.; Eavani, S.; Nejad, F. K.; Joshaghani, M. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 6858. [[CrossRef](#)]
- [119] Palaniappana, S.; Rajendera, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2507. [[CrossRef](#)]
- [120] MaGee, D. I.; Dabiri, M.; Salehi, P.; Torkianb, L. *Arkat-USA.* **2011**, 11, 156.
- [121] Urushima, T.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8273. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [122] Kidwai, M.; Jain, A.; Poddar, R.; Bhardwaj, S. *Appl. Organometal. Chem.* **2011**, 25, 335. [[CrossRef](#)]
- [123] Azizi, N.; Davoudpour, A. *Catal. Lett.* **2011**, 141, 1506.

- [CrossRef]
- [124] Gao, Q.; Liu, Y.; Lu, S. M.; Li, J.; Li, C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1983. [CrossRef]
- [125] Kamble, S.; Kumbhar, A.; Rashinkar, G.; Barge, M.; Salunkhe, R. *Ultrasonics Sonochemistry.* **2012**, *19*, 812. [CrossRef][PubMed]
- [126] An, Y. J.; Wang, C. C.; Liu, Z. P.; Tao, J. C. *Helv. Chim. Acta.* **2012**, *95*, 43. [CrossRef]
- [127] Ozturkcan, S. A.; Turhan, K.; Turgut, Z. *Chem. Pap.* **2012**, *66*, 61. [CrossRef]
- [128] Ciblat, S.; Besse, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y.; Veschambre, H.; Gelas, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2225. [CrossRef]
- [129] Ciblat, S.; Calinaud, P.; Canet, J.-L.; Troin, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 353.
- [130] Davis, F. A.; Chao, B.; Rao, A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3169. [CrossRef]
- [131] Rougnon-Glasson, S.; Tratat, C.; Canet, J.-L.; Chalard, P.; Troin, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 1561. [CrossRef]
- [132] Baumann, D.; Bennis, K.; Ripoche, I.; Théry, V.; Troin, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5289. [CrossRef]
- [133] Yang, Z. K.; Chen, Q. H.; Wang, F. P. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 4192. [CrossRef]
- [134] Jatoi, W. B.; Desiront, A.; Job, A.; Troin, Y.; Canet, J.-L. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2013**, *145*, 8. [CrossRef]
- [135] Plas, A.; Abrunhosa-Thomas, I.; Chalard, P.; Troin, Y. *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 6873. [CrossRef]
- [136] Brice, H.; Gill, D. M.; Goldie, L.; Keegan, P. S.; Kerr, W. J.; Svensson, P. H. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4836. [CrossRef][PubMed]
- [137] Ramachandran, R.; Jayanthi, S.; Jeong, Y. T. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 363. [CrossRef]
- [138] Liu, Z. G.; Xu, L.; Chen, Q. H.; Wang, F. P. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 159. [CrossRef]
- [139] Goodall, K. J.; Brimble, M. A.; Barker, D. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 5759. [CrossRef]

## Fitoquímica e Atividades Biológicas do Gênero *Swartzia*: Uma Breve Revisão

Ricardo Carvalho dos Santos<sup>a\*</sup> e Antonio Alves de Melo Filho<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia, BIONORTE, Doutorado em Biotecnologia, Coordenação Estadual de Roraima – Universidade Federal de Roraima – UFRR, Campus Cauamé, BR 174, s/n, Km12 (sentido Pacaraima), Distrito do Monte Cristo, CEP 69310-250, Boa Vista, Roraima, Brasil.

<sup>b</sup>Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Roraima, Av. Capitão Ene Garcez, 2413, Campus Paricarana, CEP 69312-000, Boa Vista, Roraima, Brazil.

Article history: Received: 16 April 2013; revised: 14 May 2013; accepted: 16 June 2013. Available online: 10 July 2013.

**Abstract:** In this review, the traditional uses, isolated natural substances, plant extracts and biological activities of the *Swartzia* genus are described. Are also presented how to obtain the crude extracts, phytochemicals separation, isolation and purification, and still equipment using spectrometric identification of these can be seen. For the literature review, were used major databases and search engines, such as: Scielo, Science Direct, Scopus, SciFinder and Web of Science.

**Keywords:** *Swartzia*; phytochemistry; bioactive compounds; pharmaceutical properties

### 1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas com fins medicinais é milenar. Há relatos que civilizações muito antigas, com mais de 4000 anos, já faziam uso das plantas para combater doenças, como os chineses, indianos, mesopotâmios e outros [1]. Com o crescente uso de algumas plantas medicinais, no final do século XIX a maioria dos medicamentos era derivada de plantas. Atualmente, a medicina convencional tem passado a aceitar com mais frequência o uso de fitoterápicos [2].

A Família Leguminosae compreende uma das maiores famílias e, além do ponto de vista econômico e ornamental, possui grande potencial medicinal. Esta Família organiza-se em três Subfamílias: Caesalpinioideae, Mimosoideae e Papilionoideae. O gênero *Swartzia* pertence à Subfamília Papilionoideae [3-7].

As espécies do gênero *Swartzia* têm apresentado diversas classes de compostos importantes, como saponinas, flavonoides, diterpenoides etc. Estas classes de substâncias se destacam com importantes atividades biológicas, atuando como fungicida, antimicobacteriano, larvicida, moluscicida e antimalarial [4, 8-14].

Para o levantamento bibliográfico sobre o

gênero *Swartzia*, foram utilizadas as bases de dados Scielo, SciFinder, Science Direct, Scopus, Web of Science e outras. A pesquisa foi realizada utilizando-se as palavras-chaves: “*Swartzia*”, “phytochemistry”, “bioactive constituents” e “pharmacological properties”, destacando-se o gênero em estudo.

### 2. A FAMÍLIA LEGUMINOSAE, A SUBFAMÍLIA PAPILIONOIDEAE E O GÊNERO SWARTZIA

A Família Leguminosae possui aproximadamente 727 gêneros e 19.325 espécies, superada apenas por outras duas grandes famílias, como Asteraceae e Orchidaceae. Como já mencionado, Leguminosae é destaque do ponto de vista econômico, ornamental e medicinal [15].

A Leguminosae subdivide-se em três subfamílias, como a Caesalpinioideae com cerca de 2.250 espécies, Mimosoideae com 3.270 espécies e a Papilionoideae com 13.800. Esta última abriga o gênero *Swartzia* com cerca de 180 espécies distribuídas pela América tropical, destas, os estudos fitoquímicos são incipientes [3-7, 15, 16].

O gênero *Swartzia* pertence à Tribo Swartzieae, a qual possui distribuição pela Amazônia

\* Corresponding author. E-mail: [ricardocs.br@gmail.com](mailto:ricardocs.br@gmail.com) (R. C. Santos)

até a América Central, Sudeste do Brasil e ocorrência de poucas espécies na África e Madagascar [17].

O gênero *Swartzia* apresenta algumas características próprias como as descritas por Mansano e Souza [18]:

“A estrutura da flor é peculiar do gênero, muito característico em que o cálice é inteiro no broto e se divide aberto irregularmente na antese, a corola tem uma pétala ou a pétala está faltando, o androceu é, geralmente multiestaminado e dimorfo, e existem espécies com mais de um carpelo por flor.”

Este gênero se apresenta em sua grande maioria como árvores que vão de 2 a 20 m de altura, mas poucos são arbustos, seu fruto aparece como legume [19, 20]. Já Schultes [21] destaca a qualidade da madeira, uso medicinal e a toxicidade de espécies deste gênero.

### 3. USO TRADICIONAL DE SWARTZIA

Os principais usos tradicionais, nomes, locais e atividades biológicas de algumas espécies do gênero *Swartzia* de diferentes regiões estão listadas na Tabela 1 [21].

**Tabela 1.** Uso tradicional de *Swartzia*

Espécies de Swartzia	Regiões	Atividades	Partes do vegetal
<i>S. madascariensis</i>	África	Veneno de peixe Antidiarreico Inseticida	Frutos Casca Pericarpio
<i>S. arborescens</i>	América do Sul	Tóxico	Sementes
<i>S. racemosa Benth</i>	Brasil Colômbia	Bronzeamento Antidiarreico	Casca Frutos
<i>S. auriculata</i>	Colômbia	Veneno de peixe	Casca
<i>S. brachyrhachis</i>	Brasil	Expelir parasitas intestinais	Sementes
<i>S. cabreræ</i>	Colômbia	Vermífugo	Folhas
<i>S. conferta</i>	Colômbia	Antidiarreico	Galhos
<i>S. gigantea</i>	Brasil	Fortalecer utensílios de barro	Cascas (cinzas)
<i>S. microcarpa</i>	Colômbia	Antidiarreico	Frutos
<i>S. pendula</i>	Colômbia	Veneno de peixe	Casca
<i>S. Schomburghii</i>	Colômbia	Vermífugo	Vagem
<i>S. Schultesii</i>	Colômbia	Veneno de peixe	Casca
<i>S. sericea</i>	Colômbia	Veneno de peixe	Folhas e casca
<i>S. simplex</i> var. <i>grandiflora</i>	Colômbia	“Inflamação no fígado”	Folhas

### 4. OBTENÇÃO DOS EXTRATOS E ANÁLISE FITOQUÍMICA

Ao se coletar espécies vegetais, faz-se necessário depositar um *voucher*, uma espécie testemunha. É gerado então um documento com o máximo de informações acerca da espécie que está sendo coletada, tais como local de coleta, dados ecológicos, evidências de hibridização, sementes, floração, frutificação, entre muitos outros. São registros permanentes que a qualquer momento pesquisadores podem buscá-los em herbário [14, 22, 23].

São diversas partes das plantas de *Swartzia* que podem ser utilizadas para a obtenção de extratos crus, como: as folhas [7], caule [14], os frutos [24], as

sementes e raízes [25] e o cerne [26]. A partir destes itens do vegetal se obtêm os extratos e diversos compostos com significativas atividades biológicas, podem ser isolados e identificados. Assim, com as amostras vegetais (folhas, cascas, caule, frutos e raízes), Romanik e colaboradores [27] relatam alguns procedimentos importantes que se devem realizar antes de se obter os extratos, como pulverizar ou homogeneizar as amostras, e secagem em temperatura ambiente. Diversos solventes orgânicos podem ser usados para a obtenção dos extratos vegetais [14].

Com os extratos em mãos, inicia-se o processo de extração dos compostos presentes na planta em estudo, utilizando-se um solvente de escolha ou a mistura destes. Geralmente, os compostos presentes

no extrato são separados utilizando-se coluna cromatográfica de sílica gel, alumina ou Florisil. Dessa forma, há a possibilidade de se isolar uma vasta quantidade de substâncias. Após esta etapa é feita a purificação do composto isolado a fim de identificá-lo qualitativamente e quantitativamente com uso de equipamentos de cromatografia líquida de alta eficiência, eletroforese ou cromatografia em fase gasosa [14, 27]. Geralmente há a necessidade de utilização de técnicas para elucidar as estruturas químicas, sendo comum o uso de equipamentos de ressonância magnética nuclear (RMN), espectrômetros de massas (EM), ultravioleta (UV), infravermelho (IV), entre outros [15, 28].

## 5. COMPOSTOS IDENTIFICADOS DE SWARTZIA

Diversos compostos isolados do gênero *Swartzia* foram identificados com o auxílio de equipamentos, ou simplesmente por identificação qualitativa na análise fitoquímica preliminar, confirmando a presença de uma determinada substância. As classes mais comuns de compostos encontradas no gênero estão relacionadas na Tabela 2.

As estruturas químicas dos compostos isolados e identificados estão apresentadas na Tabela 3 (veja em [Material Suplementar](#)).

**Tabela 2.** Substâncias identificadas de *Swartzia*

Espécie	Classe(s) de substância(s) isolada(s)
<i>S. apetala</i>	estilbenos, flavanonas, pterocarpanos e triterpenos [14]
<i>S. langsdorffi</i>	diterpenos e saponinas [7, 25, 29]
<i>S. schomburgkii</i>	saponinas [9]
<i>S. polyphylla</i>	flavonoides, isoflavonas, pterocarpanos, sesquiterpenos [8, 13, 26, 30, 31]
<i>S. arborescens</i>	diterpenoides [32]
<i>S. simplex</i>	saponinas e alcaloides <sup>ab</sup> [21, 33]
<i>S. laevicarpa</i>	pterocarpanos, cumarinas e cromonas [34]
<i>S. brachyrachis</i>	isoflavonas e glicosídeos [4]
<i>S. ulei</i>	sitosteróis e estigmasterol [35]
<i>S. leiocalycina</i>	pterocarpanos [36]
<i>S. madascariensis</i>	pterocarpanos, saponinas e triterpenoides [37, 38]
<i>S. leptopetala</i>	triterpenoides <sup>a</sup> e flavonoides <sup>a</sup> [24]

<sup>a</sup>Análise fitoquímica preliminar

<sup>b</sup>Primeiro indicativo de alcaloide do gênero

## 6. ALGUMAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS DE SWARTZIA

### 6.1. Atividade antimicrobiana

A candidíase é uma doença causada por fungos do gênero *Candida*. Geralmente fazem parte da flora da pele, boca, intestinos e vagina. Essa doença geralmente se manifesta em pessoas com baixa imunidade devido a situações multifatoriais, como nos pacientes com HIV ou leucemia, por exemplo [39, 40]. Segundo Araújo [14] tanto o extrato vegetal hexânico, como os compostos isolados da espécie de *S. apetala* possuem atividade contra fungos de *Candida spp.* *S. langsdorffi* também apresenta atividade fungicida para patógenos e fitopatógenos [7].

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria que geralmente pode ser encontrada no corpo humano como na pele, fossas nasais, garganta e intestinos.

Essa bactéria pode gerar doenças simples como espinhas e furúnculos e as graves como pneumonia, meningite, endocardite e outros [41]. Magassouba et al. [42] relatam que a casca da raiz da *S. madascariensis* possui atividade contra essa bactéria.

A *Streptococcus mutans* é uma bactéria cariogênica e está entre os principais causadores de cáries dentais [43]. Estudos realizados por Osawa et al. [26] indicaram que flavonas isoladas de *S. polyphylla* possuem atividade bactericida contra esse microrganismo.

O bacilo *Micobacterium tuberculosis* é o agente causador da tuberculose, a qual é uma doença infecciosa que geralmente atinge os pulmões e afeta mais homens que mulheres em idades de 15 a 59 anos [44-46]. Para Rojas et al. [13], T-cadinol e flavonoides presentes no extrato etanólico das cascas de *S. polyphylla*, são responsáveis pelas suas propriedades micobactericida e fungicida.

## 6.2. Atividade moluscicida

A esquistossomose é uma doença crônica parasitária gerada por vermes do gênero esquistossomo que infecta o molusco *Biomphalaria glabrata* [47]. É considerado um problema de saúde pública em 76 países, atingindo mais de 200 milhões de pessoas em 2009 e os países africanos são os mais atingidos [48]. A *S. madagascariensis* possui um grande potencial moluscicida contra o transmissor de esquistossomose, tanto por seus compostos identificados (saponinas) quanto por seus extratos [33, 49]. Potencial moluscicida pode também ser atribuído às espécies *S. simplex* [38] e *S. langsdorffi* [25].

## 6.3. Outras atividades biológicas

Rojas et al. [13] encontraram que tanto o extrato etanólico das cascas de *S. Polyphylla*, como o composto isolado e identificado presente nesse extrato, possuem atividade larvicida sobre *Culex quinquefasciatus*.

Segundo a Organização Mundial de Saúde - World Health Organization, WHO [50] cerca de 2,5 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco de transmissão de dengue e a doença é endêmica em mais de 100 países de todos os continentes, com exceção da Europa. Estima-se que 50 a 100 milhões de pessoas são infectadas anualmente. Assim como a dengue, a malária é endêmica em cerca de 109 países ou territórios dos cinco continentes, com aproximadamente 216 milhões de pessoas infectadas apenas em 2010. Portanto, a busca por substâncias naturais ou sintéticas para combater principalmente os vetores dessas doenças ser torna extremamente relevante.

Minjas e Sarda [52] relatam atividade larvicida dos extratos de *S. madagascariensis*, contra larvas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Anopheles gambiae*, vetores da dengue e da malária, respectivamente [53, 54]. Por outro lado, extratos da casca e da raiz dessa mesma planta, de acordo com Ouattara et al. [12], apresentaram atividade antimalarial *in vitro* contra cepas W2 de *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina.

Santos e colaboradores [55] relatam o potencial antioxidante do extrato etanólico da casca da raiz da espécie *Swartzia latifolia*.

## 7. CONCLUSÃO

Algumas espécies do gênero *Swartzia* têm sido pesquisadas quanto à sua toxicidade, farmacologia e fitoquímica. As substâncias químicas isoladas e identificadas do gênero são interessantes, como os diterpenos, saponinas e os flavonóides, todas com alguma atividade biológica. As espécies de *Swartzia* apresentam alguma atividade farmacológica e por isso, também, são utilizadas na medicina popular. Mas como pôde ser visto, estudos fitoquímicos deste gênero ainda são incipientes.

## 8. REFERÊNCIAS E NOTAS

- [1] Phillipson, J. D. *Phytochem.* **2001**, *56*, 237. [[CrossRef](#)]
- [2] Gilani, A. H.; Rahman, A. U. *J. Ethnopharmacology.* **2005**, *100*, 43. [[CrossRef](#)]
- [3] Cowan, R. S. *Swartzia (Leguminosae, Caesalpinioideae, Swartzieae). Fl. Neotrop. Monogr.* (1) 108. Hafner Publishing: New York, 1967.
- [4] Sanchez, C. S.; Rocha, A. F. I.; Pinheiro, M. L. B.; Andrade, C. H. S.; Monte, F. J. Q. *Acta Amazon.* **1999**, *29*, 419. [[Link](#)]
- [5] Santos, C. C. Estudo fitoquímico das raízes e dos frutos de *Swartzia langsdorffii*: determinação estrutural de metabolitos e aplicações: detecção de alcaloides polihidroxilados nas raízes de *Lonchocarpus* spp. por CG/EM. [Doctoral dissertation.] Campinas, Brasil: Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, 2001. [[Link](#)]
- [6] Dutra, V. F.; Messias, M. C. T. B.; Garcia, F. C. P. *Rev. Bras. Bot.* **2005**, *28*, 493. [[CrossRef](#)]
- [7] Marqui, S. R.; Lemos, R. B.; Santos, L. A.; Castro-Gamboa, I.; Cavalheiro, A. J.; Bolzani, V. S.; Silva, D. H. S. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 828. [[CrossRef](#)]
- [8] Dubois, J. L.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 902. [[CrossRef](#)]
- [9] Abdel-Kader, M. S.; Bahler, B. D.; Malone, S.; Werkhoven, M. C. M.; Wisse, J. H.; Neddermann, K. M.; Bursuker, I.; Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1461. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [10] Atawodi, S. E. *African J. Biotech.* **2005**, *4*, 177. [[Link](#)]
- [11] Santos, C. C.; Magalhães, E. G.; Magalhães, A. F. *Phytochem. Anal.* **2007**, *18*, 484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- [12] Ouattara, Y.; Sanon, S.; Traoré, Y.; Mahiou, V.; Azas, N.; Sawadogo, L. *Afri. J. Traditional, CAM.* **2006**, *3*, 75. [[Link](#)]
- [13] Rojas, R.; Bustamante, B.; Ventosilla, P.; Fernández, I.; Caviedes, L.; Gilman, R. H.; Lock, O.; Hammond, G. B. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 278. [[CrossRef](#)]
- [14] Araújo, M. F.; Vieira, I. J. C.; Braz-Filho, R.; Motta, O. V.; Mathias, L. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2009**, *19*, 366. [[CrossRef](#)]
- [15] Veitch, N. C. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 417. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- [16] Magalhães, A. F.; Tozzi, A. M. G. A.; Santos, C. C.; Magalhães, E. G. *Eclét. Quím.* **2010**, *35*, 169. [[CrossRef](#)]
- [17] Mansano, V. F.; Tozzi, A. M. G. A. *Rev. Bras. Bot.* **1999**, *22*, 249. [[CrossRef](#)]
- [18] Mansano, V. F.; Souza, A. L. *Bot. J. Linn. Soc.* **2005**, *147*, 235. [[CrossRef](#)]
- [19] Loureiro, A. A.; Rodrigues, W. A. *Acta Amazon.* **1975**, *5*, 79. [[Link](#)]
- [20] Mansano, V. F.; Lima, J. R. *Rodriguésia* **2007**, *58*, 469. [[Link](#)]
- [21] Schultes, R. E. *J. Ethnopharm.* **1979**, *1*, 79. [[CrossRef](#)]
- [22] Carter, R.; Bryson, C. T.; Darbyshire, S. J. *Weed Tech.* **2007**, *21*, 1101. [[CrossRef](#)]
- [23] Hildreth, J.; Hrabeta-Robinson, E.; Applequist, W.; Betz, J.; Miller, J. *Anal Bioanal Chem.* **2007**, *389*, 13. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [24] Jiménez, G.; Hasegawa, M.; Rodríguez, M.; Estrada, O.; Méndez, J.; Castillo, A.; Gonzalez-Mujica, F.; Motta, N.; Vásquez, J.; Romero-Vecchione, E. *J. Ethnopharm.* **2001**, *77*, 77. [[CrossRef](#)]
- [25] Magalhães, A. F.; Tozzi, A. M. G. A.; Santos, C. C.; Serrano, D. R.; Zanotti-Magalhães, E. M.; Magalhães, E. G.; Magalhães, L. A. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2003**, *98*, 713. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [26] Osawa, K.; Yasuda, H.; Maruyama, T.; Morita, H.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2970. [[CrossRef](#)]
- [27] Romanik, G.; Gilgenast, E.; Przyjazny, A.; Kamiński, M. *J. Biochem. Biophys. Meth.* **2007**, *70*, 253. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [28] Wolfender, J. L.; Rodriguez, S.; Hostettmann, K. *J. Chromat. A.* **1998**, *794*, 299. [[CrossRef](#)]
- [29] Magalhães, A. F.; Tozzi, A. M. G. A.; Santos, C. C.; Magalhães, E. G. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1290. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [30] Yutaka, H.; Jusuke, H.; Shoji, K.; *Jpn. Kokai Tokkyo Hoho.* **1994**. CAN122: 9780AN1995:229243CAPLUS.
- [31] Dubois, J. L.; Sneden, A. T. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 629. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [32] Orphelin, B.; Brum-Busquet, M.; Tillequim, F.; Koch, M.; Moretti, C. *Heterocycles* **1996**, *43*, 173. [[CrossRef](#)]
- [33] Borel, C.; Hostettman, K. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 570. [[CrossRef](#)]
- [34] Braz-Filho, R.; Demoraes, M. P. L.; Gottlieb, O. R. *Phytochem.* **1980**, *19*, 2003. [[CrossRef](#)]
- [35] Formiga, M. D.; Gottlieb, O. R.; Midori, K.; Almeida, E. L.; Pereira, M. O. S.; Magalhães, M. T. *Phytochem.* **1974**, *14*, 828. [[CrossRef](#)]
- [36] Donnelly, D. M.; Fitzgerald, M. A. *Phytochem.* **1971**, *10*, 3147. [[CrossRef](#)]
- [37] Harper, S. H.; Kemp, A. D.; Underwood, W. G. E.; Campbell, R. V. M. *J. Chem. Soc. (C)*. **1969**, 1109.
- [38] Borel, C.; Gupta, M. P.; Hostettman, K. *Phytochem.* **1987**, *26*, 2685. [[CrossRef](#)]
- [39] Krcmery, V.; Krupova, I.; Denning, D. W. *J. Hosp. Infect.* **1999**, *41*, 181. [[CrossRef](#)]
- [40] Pomarico, L.; Souza, I. P. R.; Castro, G. F. B. A.; Teles, R. P.; Luiz, R. R.; Maia, L. C. *J. Dentis.* **2010**, *38*, 10. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [41] Santos, A. L.; Santos, D. O.; Freitas, C. C.; Ferreira, B. L. A.; Afonso, I. F.; Rodrigues, C. R.; Castro, H. C. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* **2007**, *43*, 413. [[CrossRef](#)]
- [42] Magassouba, F. B.; Diallo, A.; Kouyaté, M.; Mara, F.; Bangoura, O.; Camara, A.; Traoré, S.; Diallo, A. K.; Zaoro, M.; Lamah, K.; Diallo, S.; Camara, G.; Traoré, S.; Kéita, A.; Camara, M. K.; Barry, R.; Kéita, S.; Oularé, K.; Barry, M. S.; Donzo, M.; Camara, K.; Toté, K.; Berghe, D. V.; Totté, J.; Pieters, L.; Vlietinck, A. J.; Baldé, A. M. *J. Ethnopharm.* **2007**, *114*, 44. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [43] Nishikawara, F.; Nomura, Y.; Imai, S.; Senda, A.; Hanada, N. *Eur. J. Dent.* **2007**, *1*, 31. [[PubMed](#)]
- [44] Glickman, M. S.; Jacobs, W. R. *Cell* **2001**, *104*, 477. [[CrossRef](#)]
- [45] De Backer, A. I.; Mortelé, K. J.; De Keulenaer, B. L.; Parizel, P. M. *J. Belg. Radiol.* **2006**, *89*, 243.
- [46] WHO - World Health Organization. Global Tuberculosis Control: WHO Report 2011. WHO Press, Geneva, 2011. [[Link](#)]
- [47] Clerinx, J.; Gompel, A. V. *Trav. Med. Infect. Dis.* **2011**, *9*, 6. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [48] WHO - World Health Organization. Schistosomiasis: number of people treated worldwide in 2009. *Weekly Epidemiological Record.* **2011**, *86*, 73. [[PubMed](#)]
- [49] Sarda, R. K.; Chhabra, S. C.; Minjas, J. N. *J. Ethnopharm.* **1986**, *15*, 211. [[CrossRef](#)]
- [50] World Health Organization - WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control – New Edition. WHO Press: Geneva, 2009. [[Link](#)]
- [51] World Health Organization - WHO. World Malaria Report: 2011. WHO Press: Geneva, 2011. [[Link](#)]
- [52] Minjas, J. N.; Sarda, R. K. *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* **1986**, *80*, 460. [[CrossRef](#)]
- [53] Jansen, C. C.; Beebe, N. W. *Micro. Infect.* **2010**, *12*, 272. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [54] Y. T. Touré, A. M. J. Oduola, C. M. Morel. *Trends Parasitol.* **2004**, *20*, 142. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
- [55] Santos, R. C.; Costa, H. N. R.; Câmara, M. M. V.; Melo Filho, A. A.; Pontis, J. A.; Flach, A. Resumo na 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, SBQ, Águas de Lindóia, São Paulo, Brasil, 2011. [[Link](#)]