

## COIODAÇÃO DE ALQUENOS COM NUCLEÓFILOS OXIGENADOS: REAÇÕES INTERMOLECULARES

Antonio Manzollilo Sanseverino, Flavia Martins da Silva, Joel Jones Jr. e Marcio C. S. de Mattos\*

Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CP 68545, 21945-970 Rio de Janeiro - RJ

Recebido em 6/7/00; aceito em 15/1/01

COIODINATION OF ALKENES WITH OXYGENATED NUCLEOPHILES: INTRAMOLECULAR REACTIONS. A review on the electrophilic addition of iodine to alkenes in the presence of oxygen containing nucleophiles (cohalogenation reaction) is presented. The intermolecular reactions are discussed with emphasis in methods of reaction and synthetic applications of the resulting vicinal iodo-functionalized products (iodohydrins,  $\beta$ -iodoethers and  $\beta$ -iodocarboxylates).

Keywords: cohalogenation; alkenes; iodine; electrophilic addition.

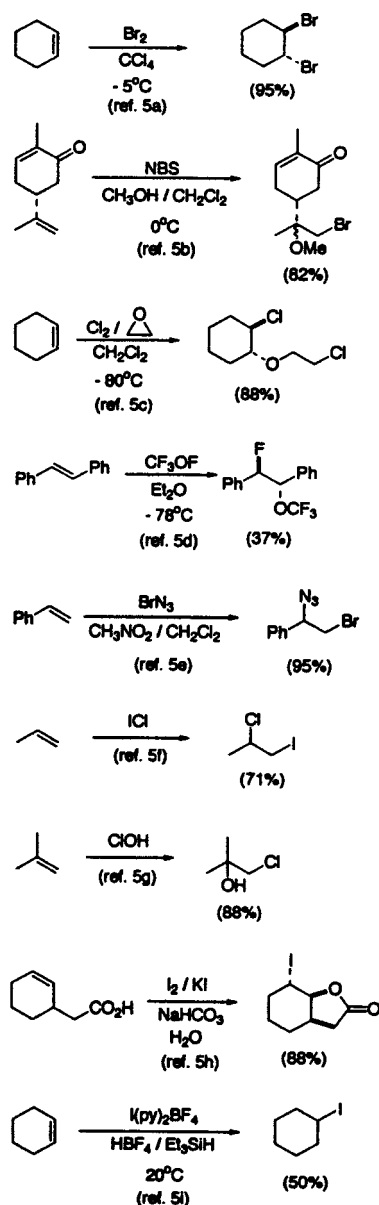
## INTRODUÇÃO

A halogenação eletrofílica de alquenos para formar dialcanos vicinais é um processo bem conhecido na literatura<sup>1</sup>, sendo geralmente observada alta estereosseletividade *trans* e orientação tipo Markovnikov<sup>2</sup> ao se utilizar um substrato não simétrico. Quando a halogenação é feita em presença de um nucleófilo ou de um solvente nucleofílico (água, álcoois, nitrilas, etc), pode ocorrer a incorporação deste no substrato, levando a produtos difuncionalizados como haloidrinas ( $\beta$ -halo-álcoois),  $\beta$ -halo-éteres, etc, sendo esta reação conhecida como "coalogenação"<sup>3</sup>. Como vários reagentes de halogenação eletrofílica de alquenos são conhecidos e disponíveis (halogênios, pseudo-halogênios, N-haloamidas, etc), as reações de coalogenação vêm despertando o interesse de vários químicos orgânicos sintéticos devido à sua grande aplicabilidade<sup>3b</sup>. A versão intramolecular desta reação também é bastante utilizada em síntese, possuindo importância através de halo-ciclações<sup>4</sup>. No Esquema 1, estão apresentadas algumas reações de adição eletrofílica de halogênios a alquenos<sup>5</sup>.

O mecanismo usualmente aceito para a coalogenação de alquenos envolve inicialmente a formação de um complexo  $\pi$  entre o alqueno e o halogênio, seguida da sua decomposição para um íon halônio cíclico e abertura por um nucleófilo para originar um produto halo-funcionalizado vicinal<sup>2,3b</sup>, como mostrado no Esquema 2.

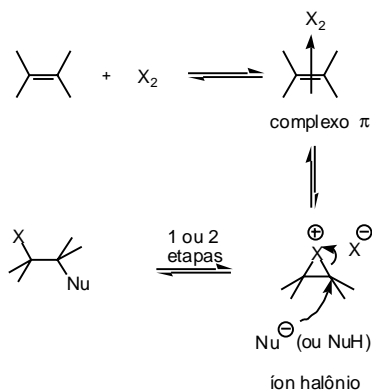
Iodetos orgânicos são bastante úteis em síntese orgânica e em medicina. Em síntese orgânica, sua utilidade está na fácil interconversão de grupos funcionais, visto que diversas reações da ligação C-I são conhecidas, em especial as substituições a partir de processos nucleofílicos ou radicalares<sup>6</sup>. Já em medicina, compostos orgânicos contendo iodo radioativo são empregados como auxiliares em radiodiagnóstico<sup>7</sup>.

A maneira mais direta de se introduzir átomos de iodo a partir de um alqueno talvez seja pela reação de iodação. Entretanto, essa reação é reversível<sup>8</sup>, embora seja possível deslocar o equilíbrio para a formação de produtos utilizando um excesso de substrato<sup>9</sup>. A adição de iodo a compostos insaturados é muito lenta, quando comparada com as adições de  $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$  ou halogênios mistos<sup>10</sup>. Além disso, diiodo-compostos vicinais são instáveis em certas condições, podendo ocorrer reações de substituição ou eliminação. Por exemplo, à temperatura ambiente o 1,2-diiodo-butano sofre eliminação acelerada por luz<sup>11</sup>, enquanto que o 1,2-diiodo-pentano é decomposto em presença de pequenas quantidades de iodo durante a destilação para sua purificação<sup>12</sup>.



Esquema 1. Adição eletrofílica de halogênios a alquenos.

\*e-mail: mmattos@iq.ufrj.br



Esquema 2. Esquema mecanístico da coiodação de alquenos.

Em reações de iodação de alquenos, o íon iodônio intermediário já foi isolado em certos casos e sua estrutura confirmada por raio X, como por exemplo, o formado na reação de iodo com adamantil-adamanteno em presença de AgOTf. Neste caso, como foi utilizado um sal de prata com um contra-íon de pouca nucleofilicidade e um alqueno cuja estrutura dificulta o ataque do nucleófilo para a abertura do íon iodônio devido à repulsão estérica, o íon iodônio é estável a *ca.* -15 °C e pode ser estudado<sup>13</sup>. Como esperado, este intermediário cíclico é simétrico, sendo os comprimentos das ligações C-I praticamente iguais (~2,3 Å), o da ligação C-C um pouco menor (~1,5 Å), os ângulos C-I-C de 36° e os ângulos I-C-C de cerca de 71° (Figura 1).

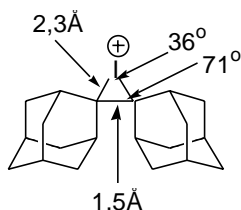


Figura 1. Estrutura do íon iodônio do adamantil-adamanteno.

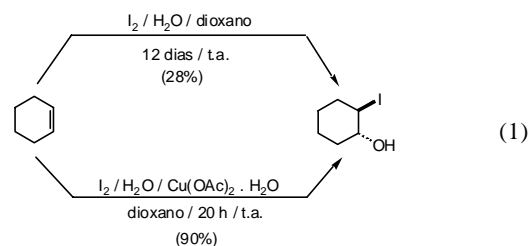
Apesar dos problemas mencionados, a iodo-funcionalização (ou coiodação) de alquenos com vários nucleófilos é obtida satisfatoriamente com o emprego de diversos agentes de iodação eletrofílica como I<sub>2</sub> assistido por sais metálicos, N-iodo-succinimida, pseudo-halogênicos, etc, sendo que as aplicações em síntese orgânica são numerosas<sup>3b</sup>.

Assim, o objetivo deste trabalho é mostrar a utilidade das reações de coiodação de alquenos com nucleófilos oxigenados. Serão apresentados diferentes reagentes de iodação eletrofílica e discutidas as reações intermoleculares com suas aplicações em síntese orgânica.

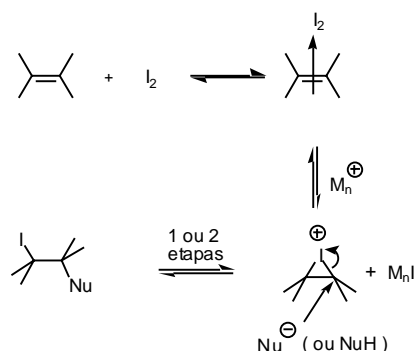
## COIODAÇÃO INTERMOLECULAR DE ALQUENOS COM NUCLEÓFILOS OXIGENADOS

### Coiodação de Alquenos Utilizando I<sub>2</sub> Assistido por Sais Metálicos

A velocidade de adição de iodo a compostos insaturados é bem mais lenta do que a adição de outros halogênicos ou halogênicos mistos<sup>10</sup>, e uma das maneiras de acelerá-la é através da assistência de sais metálicos. Por exemplo, a coiodação do ciclohexeno com água fornece o *trans*-2-iodo-ciclo-hexanol em 28% de rendimento após 12 dias de reação à temperatura ambiente. Já essa mesma reação em presença de Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O fornece o mesmo produto em 90% após 20 h à temperatura ambiente<sup>14</sup>.



A literatura tem pouca informação sobre o mecanismo desta reação. Foi proposto que ela se processaria através da formação de um complexo π entre o iodo e a ligação dupla, com posterior decomposição pelo sal metálico ao íon iodônio, sendo este último aberto nucleofilicamente para originar o produto difuncionalizado<sup>15</sup>, como mostrado no Esquema 3.



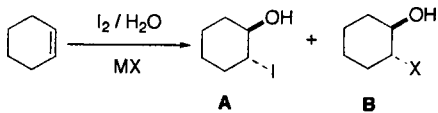
Esquema 3. Esquema mecanístico da coiodação de alquenos assistida por sais metálicos.

Está bem relatado na literatura que sais de Ag(I)<sup>16</sup> são tradicionalmente empregados para assistir a coiodação de alquenos com solventes nucleofílicos oxigenados. Todavia, outros sais mais baratos e disponíveis comercialmente também podem ser utilizados com excelentes resultados, sendo verificado que o contra-íon e a natureza do sal metálico têm grande influência na formação de produtos nas reações de coiodação.

Na Tabela 1 estão apresentados os resultados da coiodação do ciclo-hexeno com água em presença de alguns sais metálicos. Pode-se observar que a reação em presença de CuCl<sub>2</sub> leva à formação do cloro-iodo-ciclo-hexano como produto principal. No entanto, a substituição do contra-íon do sal metálico para um bem menos nucleofílico (sulfato) leva à formação exclusiva da iodidrina, não sendo observado o produto de incorporação do contra-íon do sal<sup>14</sup>. Um resultado análogo foi obtido com sais de Ce(IV), onde pelo emprego de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> formase o iodo-nitrato além da iodidrina, enquanto que com o emprego de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> só foi detectada a iodidrina<sup>17</sup>.

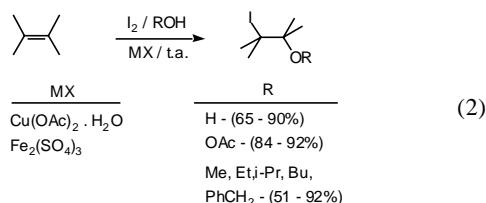
Assim, a coiodação de alquenos com diferentes nucleófilos em presença de um sal metálico com contra-íon de baixa nucleofilicidade permite a preparação de diversos compostos β-iodo-funcionalizados pela escolha adequada do nucleófilo (ou solvente) presente na reação. Com essa idéia, Barluenga e colaboradores<sup>18</sup> mostraram a eficácia de Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (facilmente preparado pela reação entre CuO e HBF<sub>4</sub> aq.) em reações de coiodação de alquenos com vários nucleófilos e obtiveram bons rendimentos de produtos iodo-funcionalizados vicinais.

Nesse contexto, iodidrinás<sup>14</sup>, β-iodo-éteres<sup>19</sup> e β-iodo-acetatos<sup>20</sup> podem ser obtidos a partir da coiodação de vários alquenos com água, álcoois e ácido acético, respectivamente, em presença de sais metálicos facilmente disponíveis (eq.2). Os melhores resultados foram observados com Cu(OAc)<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O e Fe<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, porém KIO<sub>3</sub><sup>21</sup>, Pb(OAc)<sub>2</sub><sup>22</sup> e

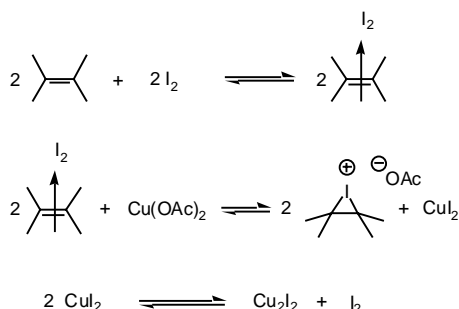
**Tabela 1.** Razão entre os produtos obtidos na coiodação do ciclo-hexeno com água assistida por sais metálicos.


MX	A/B	Ref.
CuCl <sub>2</sub>	traços / ca. 100	14
CuSO <sub>4</sub>	100 / 0	14
FeCl <sub>3</sub>	33 / 66	14
Fe <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> ) <sub>3</sub>	100 / 0	14
HgCl <sub>2</sub>	0 / 100	14
CoCl <sub>2</sub>	50 / 50	14
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>5</sub>	57 / 53	17
Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	100 / 0	17

outros sais menos comuns, como Tl(OAc)<sub>3</sub><sup>23</sup>, Bi(OAc)<sub>3</sub><sup>24a</sup> e Ce(SO<sub>3</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>24b</sup> também se mostraram eficientes em algumas dessas reações.



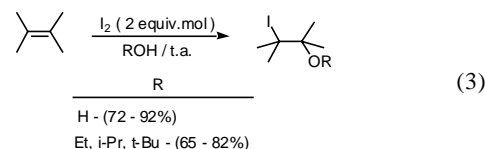
Embora não tenha sido estudada em detalhes, a estequiometria das reações de coiodação de alquenos assistida por sais metálicos é tal que o substrato e o iodo são utilizados em quantidades equimolares. Uma exceção interessante é o caso do Cu(OAc)<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O onde, após a geração do íon iodônio, o CuI<sub>2</sub> formado se desproporciona a Cu<sub>2</sub>I<sub>2</sub> e I<sub>2</sub> (Esquema 4)<sup>15a</sup>. Desta forma, o iodo é regenerado e pode ser empregado em menos de 1 equiv. mol em relação ao alqueno, o que é uma vantagem considerável do sal de Cu(II) em relação aos outros sais metálicos.

**Esquema 4.** Iodação de alquenos assistida por acetato cúprico.

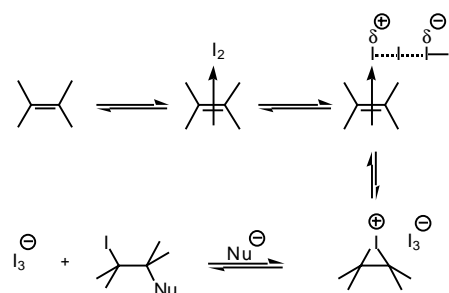
### Coiodação de Alquenos Utilizando Excesso de I<sub>2</sub>

A adição de 1 equiv. mol de I<sub>2</sub> a um alqueno em presença de etanol é muito lenta e fornece o β-iodo-éter em baixo rendimento<sup>25</sup>. Já a coiodação de alquenos com dioxano aquoso ou álcoois (solventes da reação) em presença de 2 equiv. mol de iodo mostrou ser uma forma simples e eficiente de preparação de iodidrinhas e β-iodo-éteres, respectivamente (eq.3)<sup>25</sup>. Todavia, este resultado é surpreendente, visto que vai contra a

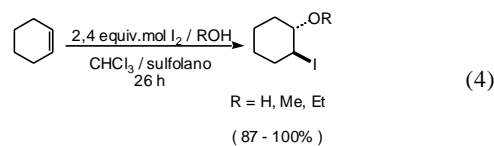
literatura<sup>15,26</sup>, pois em ausência do sal metálico deveria ocorrer um baixo rendimento do produto de coiodação, além da formação do 1,2-diiodo-alcano como produto lateral<sup>15a</sup>. No entanto, o método provou ser genérico, não sendo detectados produtos laterais.



Uma hipótese razoável para o fato das coiodações em presença de excesso de I<sub>2</sub> funcionarem tão bem seria que o segundo equivalente do halogênio assumiria o papel do sal metálico, como nas reações assistidas, possibilitando assim a decomposição do complexo π ao íon iodônio cíclico (Esquema 5)<sup>25</sup>. A cinética de reação de iodo com um alqueno não é um processo simples, sendo que as ordens de reação variam drasticamente de acordo com a polaridade do solvente<sup>8</sup>. Por outro lado, a não detecção de diiodo-alcenos poderia estar relacionada à baixa nucleofilicidade do íon iodeto através de sua solvatação pelo iodo formando o ânion triiodeto<sup>1</sup> (o triiodeto é considerado um eletrófilo melhor que iodo<sup>27</sup>).

**Esquema 5.** Esquema mecanístico proposto para a coiodação de alquenos em presença de 2 equiv. mol de iodo.

No final da década de 70, Rutledge e colaboradores<sup>28</sup> relataram um método de síntese de iodidrinhas pela coiodação de alquenos com água em presença de 2,4 equiv. mol de iodo em clorofórmio/sulfolano e também uma rota similar para β-iodo-éteres a partir da coiodação de alquenos com álcoois (eq.4).



No entanto, comparando-se a metodologia de Rutledge com a que emprega 2 equiv. mol e I<sub>2</sub> em dioxano aquosa ou álcoois<sup>25</sup>, a primeira parece ser mais complexa (devido à possibilidade do sulfolano participar da reação oxidando o HI a iodo egerando sulfóxido) e ter tempos reacionais bem maiores (mais de 24 h), além de um procedimento experimental mais trabalhoso (como o uso de solventes anidros, para o caso dos β-iodo-éteres).

### Coiodação de Alquenos Utilizando N-Halo-Amidas

Uma outra metodologia utilizada para a coiodação de alquenos é a sua reação com N-iodo-amidas, reagentes de iodação eletrofílica empregados em meio neutro.

Apesar de serem facilmente preparadas a partir da reação do seu sal de prata com I<sub>2</sub>, as N-iodo-amidas descritas na literatura

e empregadas como fonte de iodo eletrofílico em reações de coiodação não são muitas (Figura 2), sendo que a NIS é comercial e a mais amplamente utilizada.

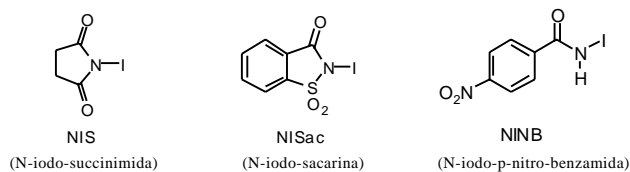
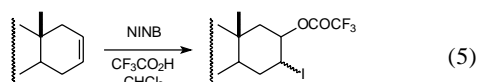


Figura 2. N-iodo-amidas empregadas em coiodação de alquenos.

Assim, diversas reações de coiodação de alquenos com nucleófilos oxigenados em presença de N-iodo-amidas estão descritas na literatura. A NIS foi empregada para preparação de iodoidrinas<sup>29</sup>, β-iodo-éteres<sup>30</sup> e β-iodo-carboxilatos<sup>31</sup>. Já a NISac, foi utilizada para a obtenção de iodoidrinas e β-iodo-éteres<sup>32</sup>, enquanto que a NINB para a preparação de β-iodo-carboxilatos derivados de esteróides (eq.5)<sup>33</sup>.



### Coiodação de Alquenos Utilizando Sais de Bis(Piridina)Iodônio(I) e Análogos

Sais de bis(piridina)iodônio(I) e análogos (Figura 3) agem como fontes suaves de iodo eletrofílico para diferentes compostos insaturados<sup>34</sup>.

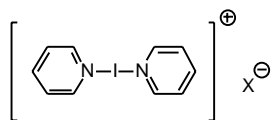
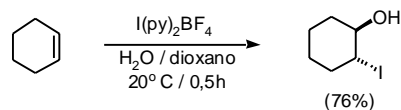
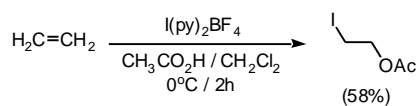


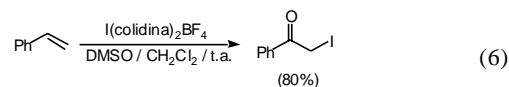
Figura 3. Estrutura dos sais de bis(piridina)iodônio(I).

Diner e Lown<sup>35</sup> prepararam o nitrato de bis(piridina)iodônio(I) [I(py)<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>] e estudaram sua reação com alquenos. Embora fosse uma doador eficiente de iodônio, a utilização daquele reagente apresentou limitações severas em termos sintéticos, devido à presença do ânion nitrato, que pode atuar como nucleófilo. Já Barluenga e colaboradores<sup>51</sup> prepararam o tetrafluoroborato de bis(piridina)iodônio(I) [I(py)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>], pela reação de iodo / piridina com Hg(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> suportado em sílica e demonstraram a sua eficácia para a coiodação de alquenos com vários nucleófilos (Esquema 6). Diferentemente do reagente anterior, o I(py)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> tem a vantagem de possuir um contra-íon muito pouco nucleofílico, não sendo assim observadas reações paralelas.



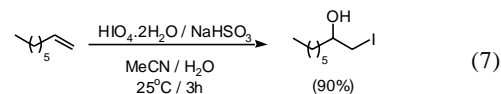
Esquema 6. Coiodação de alquenos com nucleófilos oxigenados promovida pelo I(py)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>.

O reagente I(colidina)<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> em DMSO<sup>36</sup> e o dicromato de piridina / iodo<sup>37</sup> foram usados para a conversão de alquenos em compostos α-iodo-carbonilados (eq.6).

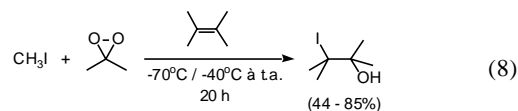


### Outras Metodologias de Coiodação de Alquenos

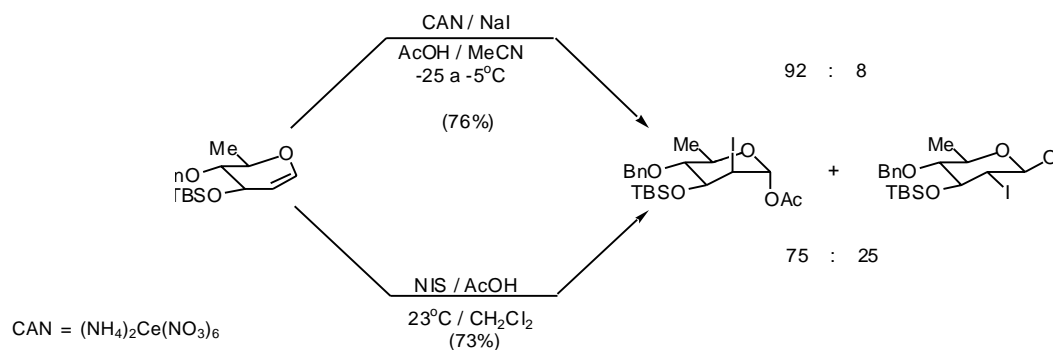
Um método bem interessante para a obtenção de iodoidrinas a partir de alquenos consiste na utilização do sistema redutor ácido periódico / bissulfito de sódio, que leva à formação de ácido hipoiodoso *in situ*. Segundo os autores, para o caso do 1-octeno foi obtido regioespecificamente o isômero com orientação Markovnikov<sup>38</sup> (eq.7), enquanto que através de outras metodologias obtêm-se misturas com predominância desse regioisômero<sup>25</sup>.



Outra metodologia para a formação de iodoidrinas, que também gera o ácido hipoiodoso *in situ*, foi relatada recentemente e consiste na reação de dimetil-dioxirano (DMDO) com iodo-metano em presença de um alqueno<sup>39</sup> (eq.8).



A preparação de iodo-acetatos em alta seletividade em glicais foi realizada com (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> / NaI em AcOH/MeCN. Embora o mecanismo desta reação não seja bem conhecido, o método é superior ao da utilização de NIS / AcOH (Esquema 7)<sup>40</sup>.

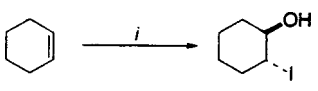


Esquema 7. Preparação de iodo-acetatos em glicais.

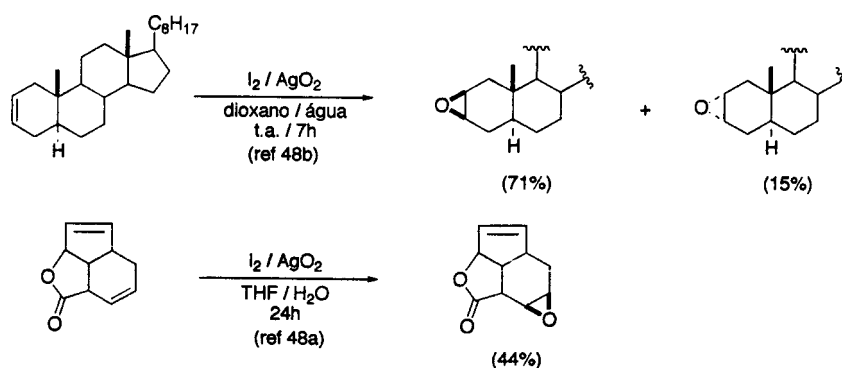
### Comparação entre as Metodologias de Coiodação de Alquenos

A Tabela 2 mostra uma comparação entre as diversas metodologias empregadas para a coiodação do ciclo-hexeno com água. A preparação do *trans*-2-iodo-ciclo-hexanol foi escolhida como referência, embora muitos dos métodos apresentados sejam também utilizados com outros alquenos e diferentes nucleófilos oxigenados.

**Tabela 2.** Comparação entre metodologias de coiodação do ciclo-hexeno com água.

	i	t(h)	%	Ref.
	I(py)BF <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O / dioxano / t.a	5	76	5i
	Cu(OAc) <sub>2</sub> .H <sub>2</sub> O / I <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O - dioxano / t.a	20	90	14
	2 equiv. I <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O - dioxano / t.a.	7	86	25
	2,4 equiv. I <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O / sulfolano / CHCl <sub>3</sub> / 0°C / t.a.	24	81	28
	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> / I <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O / MeCN / t.a.	4	74	18b
	HIO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O / NaHSO <sub>3</sub> / MeCN / H <sub>2</sub> O / t.a.	3	80	38
	a: MeI / DMDO / acetona / -70°C; b: -40°C até t.a.	20	85	39
	NIS / DME / H <sub>2</sub> O / -20°C / 2,5h	2	95	29b
	Ce(SO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O / I <sub>2</sub> / H <sub>2</sub> O / MeCN / 50°C	3	99	17

Analisando-se essa tabela, observa-se que o rendimento para a obtenção do *trans*-2-iodo-ciclo-hexanol varia de 74 a 99 %, dependendo da metodologia de coiodação empregada. De todas elas, a coiodação assistida pelo acetato cúprico parece ser a mais simples, pois emprega reagentes facilmente disponíveis. Embora o NIS forneça o produto num rendimento maior, este reagente é sensível ao ambiente, relativamente caro e precisa ser importado, o mesmo ocorrendo com o sulfato de cério(IV). A metodologia que emprega 2 equiv. mol de iodo também parece promissora, porém, em termos de custo, é consideravelmente mais elevada, visto que o segundo equiv. mol não é incorporado na reação (a metodologia mais barata seria o emprego de acetato cúprico que emprega apenas 0,75 equiv. mol de iodo).

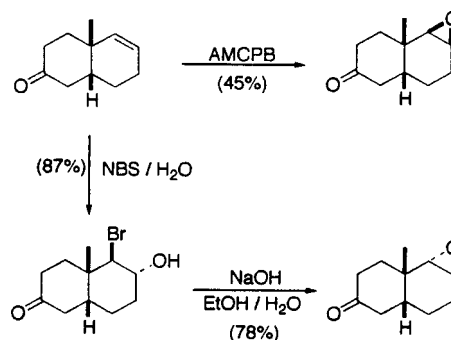


**Esquema 9.** Obtenção de epóxidos a partir da coiodação de olefinas com água mediada por Ag<sub>2</sub>O.

### APLICAÇÕES DE REAÇÕES DE COIODAÇÃO EM SÍNTESE ORGÂNICA

#### Iodoidrinas

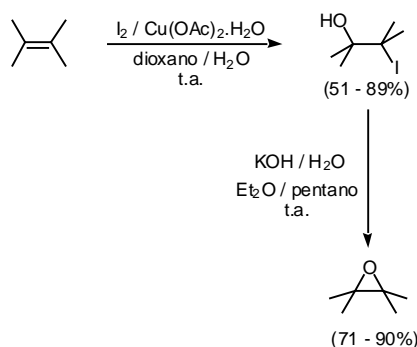
Epóxidos são intermediários importantes e versáteis em química orgânica sintética<sup>41</sup> e podem ser facilmente preparados pela ciclização de haloidrinas com bases<sup>42</sup>. Assim, a conversão de alquenos em epóxidos via haloidrinas é sinteticamente interessante, pois esta pode ser uma rota alternativa aos perácidos e análogos (que são potencialmente explosivos). Além disso, essa rota também permite a obtenção do epóxido com a estereoquímica oposta à obtida com perácidos<sup>3b</sup> (Esquema 8).



**Esquema 8.** Preparação estereosseletiva de epóxidos.

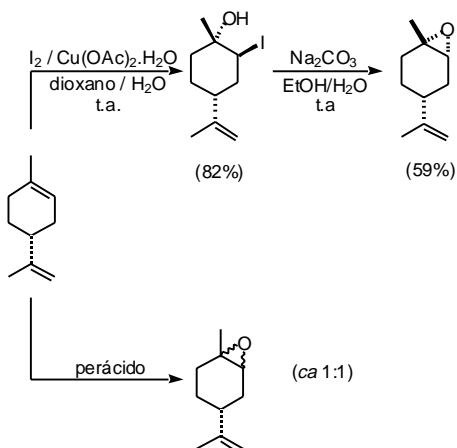
Cloro- e bromoidrinas são facilmente preparadas pela halogenação de alquenos em meio aquoso. No entanto, a síntese de iodoidrinas por este método é mais difícil<sup>43</sup> devido à reversibilidade da adição de iodo à ligação dupla. Por este motivo, as iodoidrinas são tradicionalmente preparadas a partir de  $\alpha$ -iodo-cetonas<sup>44</sup>, epóxidos<sup>45</sup>, outras haloidrinas<sup>46</sup> ou pela iodação de alquenos em presença de agentes oxidantes<sup>43</sup>. Assim, a coiodação de alquenos com água assistida por sais metálicos parece ser uma rota simples para a obtenção de iodoidrinas a partir de alquenos<sup>47</sup>. Em certos casos, ocorre também a possibilidade de estereo-<sup>48</sup> e quimiosseletividade<sup>48a</sup>, como relatado em alguns trabalhos que usam Ag<sub>2</sub>O para assistir a coiodação de alquenos e ocorreu a formação do epóxido *in situ* a partir da iodoidrina (Esquema 9).

Uma metodologia simples para a preparação de epóxidos via iodoidrinas foi desenvolvida por Sanseverino e de Mattos<sup>47</sup>, através da coiodação de alquenos com água assistida por acetato cúprico, seguida do tratamento da iodoidrina formada com KOH em um sistema bifásico H<sub>2</sub>O / éter / pentano. A partir desta metodologia, diversos epóxidos foram obtidos em 43 - 76 %, a partir dos alquenos (Esquema 10).



Esquema 10. Preparação de epóxidos a partir de iododrininas.

A aplicação desta metodologia ao limoneno levou à obtenção do *trans*-1,2-epoxi-limoneno, indicando alta estereosseletividade nas reações de coiodação<sup>49</sup> (Esquema 11). Esse resultado é importante, pois a reação do limoneno com perácidos leva à formação da mistura de *cis*- e *trans*-epóxidos em proporção de *ca* 1:1<sup>50</sup> e a rota tradicional para a preparação do epóxido *trans* puro é a partir da coalogenação do limoneno com NBS aquoso seguida de ciclização com base<sup>51</sup> ou através da destruição seletiva do isômero *cis* da mistura 1:1 dos epóxidos *cis/trans*<sup>52</sup>.

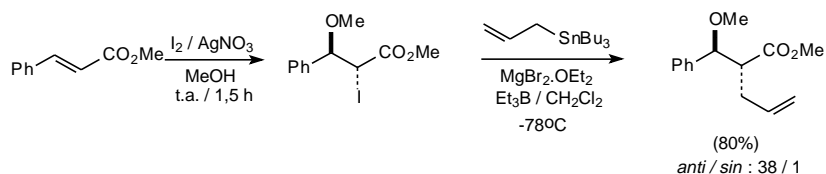


Esquema 11. Síntese estereosseletiva de epóxidos a partir do limoneno.

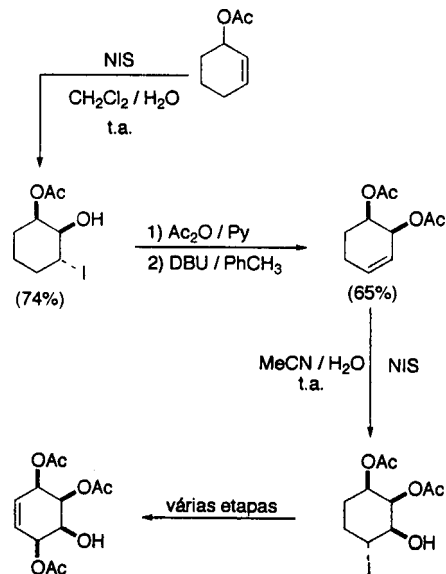
Um outro exemplo interessante é a coiodação regio- e estereosseletiva do acetato de 2-ciclo-hexenila<sup>53</sup> por NIS, sendo esta metodologia usada como estratégia para a síntese de derivados do conduritól (Esquema 12)<sup>53b</sup>.

### $\beta$ -Iodo-Éteres

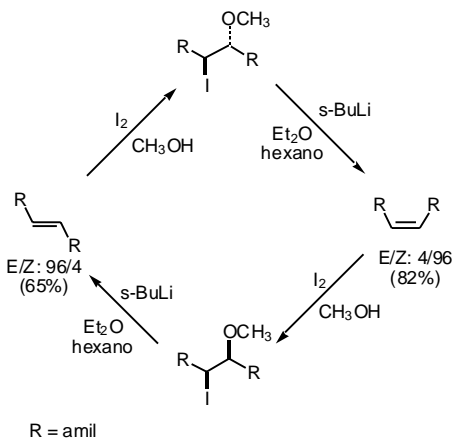
Os  $\beta$ -iodo-éteres podem ser preparados através da coiodação de alquenos com álcoois. Estes compostos são intermediários úteis para alilações estereosseletivas via radicais livres<sup>16c</sup> (Esquema 13) ou como matéria-prima na isomerização estereosseletiva de *E* / *Z* alquenos<sup>54</sup> (Esquema 14).



Esquema 13. Utilização de  $\beta$ -iodo-éter para a alilação estereosseletiva.

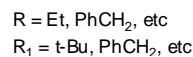
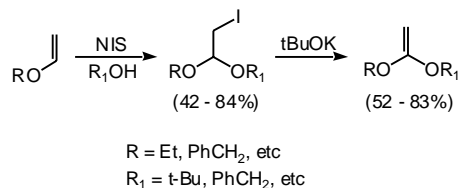


Esquema 12. Síntese de derivados do conduritól.



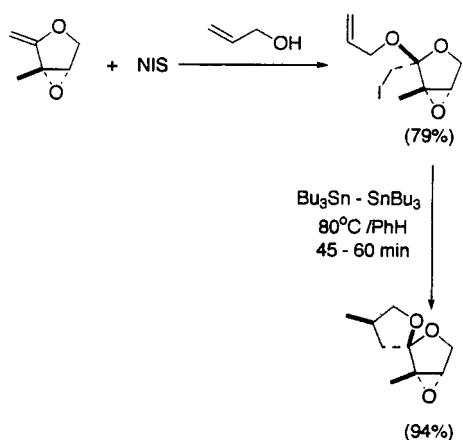
Esquema 14. Isomerização de alquenos a partir de  $\beta$ -iodo-éter.

Cetenos acetais não simétricos também podem ser preparados através da coiodação de éteres vinílicos com álcoois seguida de eliminação<sup>55</sup> (Esquema 15).



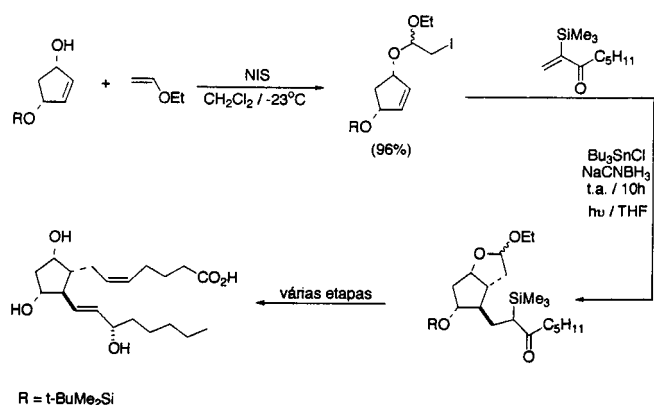
Esquema 15. Preparação de cetenos acetais não simétricos a partir da coiodação de éteres vinílicos com álcoois.

A coiodação de epóxi-metileno-furanos com álcoois insaturados, seguida de redução do respectivo  $\beta$ -iodo-éter é uma metodologia útil para a síntese de espiro-compostos com alta estereosseletividade<sup>56</sup> (Esquema 16).



Esquema 16. Utilização de  $\beta$ -iodo-éteres na síntese de espiro-compostos.

Uma rota para a prostaglandina  $F_2\alpha$  foi desenvolvida por Stork e colaboradores, onde a etapa chave é uma ciclização radicalar a partir de um  $\beta$ -iodo-éter, obtido pela coiodação do etil-vinil-éter com um derivado monoprotetido do ciclo-pentenodiol<sup>57</sup> (Esquema 17).



Esquema 17. Rota para a preparação de prostaglandina  $F_2\alpha$ .

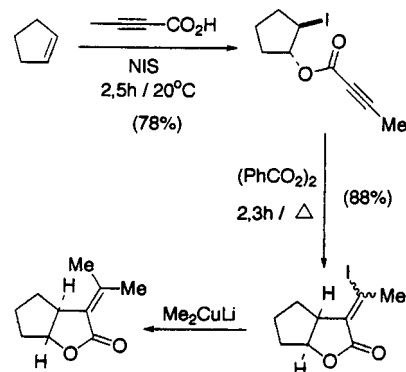
### $\beta$ -Iodo-Carboxilatos

Segundo Wilson<sup>16a</sup>, uma antiga aplicação da coiodação de alquenos com ácidos carboxílicos assistida por sais metálicos é a preparação de *trans* dióis vicinais a partir dos  $\beta$ -iodo-carboxila-

tos, sendo o método conhecido como reação de Prévost (reação de alquenos com um carboxilato de prata(I) e iodo em um solvente anidro). Mais tarde, Woodward e Brucher<sup>16b</sup> realizaram uma modificação simples e prática deste método (uso de ácido acético aquoso) para a obtenção de *cis* dióis vicinais (Esquema 18).

Tanto na metodologia de Prévost quanto na modificação de Woodward, tem-se a coiodação do alqueno com carboxilato de prata seguida de participação do grupo vizinho para o deslocamento do iodeto, formando um íon oxônio intermediário. No primeiro caso, um segundo equivalente do carboxilato abre o intermediário para gerar o diéster *trans*, cuja hidrólise leva ao diol com a mesma configuração. Por outro lado, na modificação de Woodward, como a coiodação é feita em meio aquoso, ocorre a adição de água ao oxônio, levando ao hidroxi-éster *cis*, cuja hidrólise fornece o diol *cis*.

Um exemplo de aplicação útil de coalogenação com NIS e um derivado de ácido carboxílico é a preparação de  $\alpha$ -iodovinilideno- $\gamma$ -butirolactonas<sup>58</sup>, materiais de partida para produtos naturais, especialmente  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactonas sesquiterpênicas que possuem atividade citotóxica, antitumoral e bactericida<sup>59</sup>. Outro dado que merece um comentário é que NIS apresentou resultados melhores nesta rota de obtenção de iodo-lactonas que  $I(py)_2BF_4$ , que é outro reagente doador de iodo eletrofílico<sup>58a</sup> (Esquema 19).

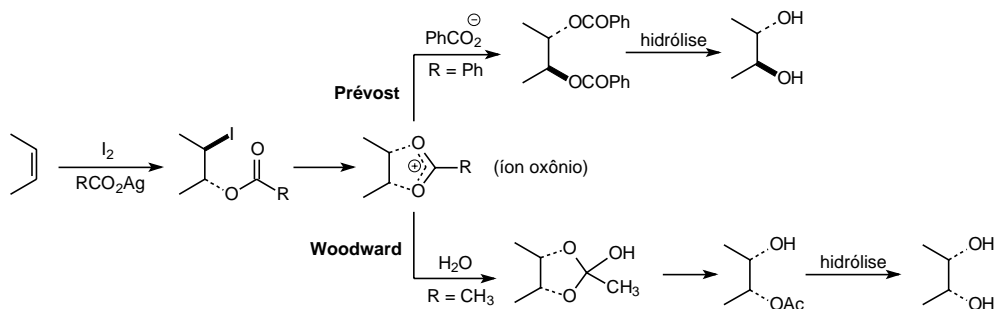


Esquema 19. Utilização de NIS na síntese de lactonas.

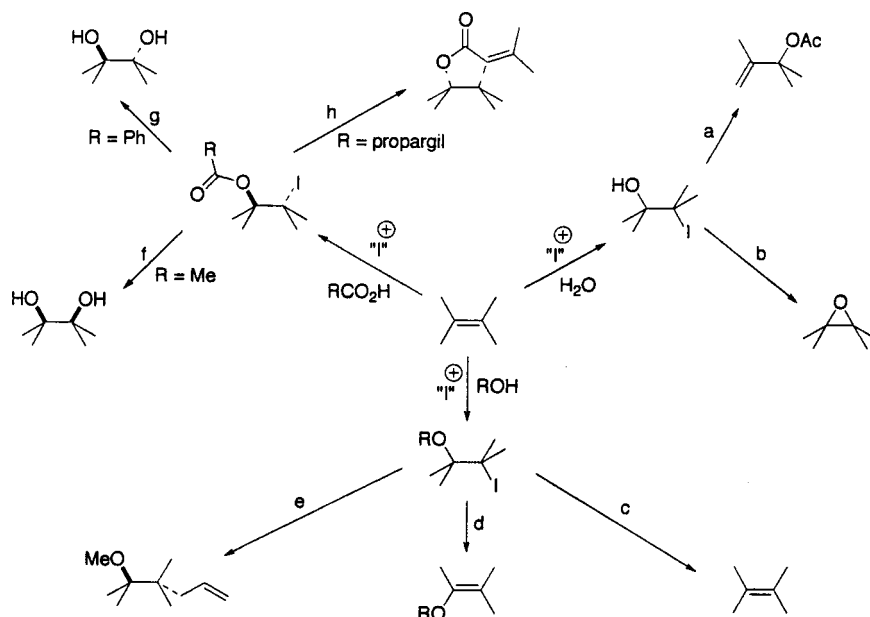
### CONCLUSÕES

A coiodação de alquenos (funcionalização eletrofílica da ligação dupla carbono-carbono com iodo / nucleófilos) pode ser realizada através de diversas metodologias e com vários nucleófilos oxigenados. Os produtos resultantes (iodidrinás,  $\beta$ -iodo-éteres e  $\beta$ -iodo-carboxilatos) são intermediários úteis em síntese, como apresentado no Esquema 20.

Embora a reação de um alqueno com iodo / nucleófilo oxigenado e sais de prata seja uma metodologia tradicional em coiodação, outros sais mais baratos e disponíveis como  $Fe_2(SO_4)_3$  ou  $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$  também podem ser usados nesta reação.



Esquema 18. Preparação de *cis* ou *trans* dióis vicinais.



a)  $\text{Ac}_2\text{O} / \text{py} / \text{DBU} / \text{PhCH}_3$ <sup>53b</sup>; b)  $\text{KOH} / \text{H}_2\text{O} / \text{Et}_2\text{O} - \text{pentano}$ <sup>47</sup>; c)  $\text{RLi} / \text{Et}_2\text{O} / \text{hexano}$ <sup>54</sup>; d)  $t\text{-BuOK}$ <sup>55</sup>; e)  $\text{aiii-tributil-estanho} / \text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2 / \text{Et}_3\text{B} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>16c</sup>; f)  $\text{NaOH} / \text{PhCO}_2$ <sup>18b</sup>; g)  $\text{NaOH} / \text{H}_2\text{O}$ <sup>16a</sup>; h)  $(\text{PhCO}_2)_2 / \text{Me}_2\text{CuLi} / \text{calor}$ <sup>58</sup>

Esquema 20. Aplicações em síntese orgânica de reações de coadição de alquenos com nucleófilos oxigenados.

## AGRADECIMENTOS

AMS e FMS agradecem ao CNPq pela bolsa de doutorado.

## REFERÊNCIAS

- De La Mare, P. B. D.; *Electrophilic Halogenation*; Cambridge University Press; Londres, 1976.
- March, J.; *Advanced Organic Chemistry. Reaction, Mechanism and Structure*; John Wiley and Sons; Nova York, 1992; p.750-751.
- (a) Movsumza, M. M.; Muradova, S. S.; Gurbanov, P. A.; Shabanov, A. L.; *Zh. Org. Khim.* **1972**, 8, 2031. (b) Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P.; *Synthesis* **1993**, 1177 e referências citadas.
- Cardillo, G.; Orena, M.; *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321.
- (a) Snyder, H. R.; Brooks, L. A.; *Org. Synth.* **1943**, Coll. Vol. 2, 171. (b) Srikrishna, A.; Hemamalini, P.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4883. (c) Dulcère, J.-P., Rodriguez, J.; *Synthesis* **1993**, 399. (d) Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Jackman, G. P.; Ogunkoya, L.; Pechet, M. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 739. (e) Hassner, A.; Boerwinkle, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 216. (f) De La Mare, P. B. D.; Galandauer, S.; *J. Chem. Soc.* **1958**, 36. (g) De La Mare, P. B. D.; Salama, A.; *J. Chem. Soc.* **1956**, 3337. (h) House, H. O.; Carlson, R. G.; Babad, H.; *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3359. (i) Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 319.
- Christie, S. D. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 737 e referências citadas.
- (a) Seevers, R. H.; Counsell, R. E.; *Chem. Rev.* **1982**, 82, 575. (b) Hamant, S.; Mathieu, J. P.; Morin, C.; Trimcevic, I.; Vidal, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 1687.
- Robertson, P. W.; Butchers, J. B.; Durham, R. A.; Healy, W. B.; Heyes, J. K.; Johannesson, J. K.; Tait, D. A.; *J. Chem. Soc.* **1950**, 2191.
- Field, K. W.; Wilder, D.; Utz, A.; Kolbe, K. E.; *J. Chem. Educ.* **1987**, 64, 269.
- White, E. P.; Robertson, P. W.; *J. Chem. Soc.* **1939**, 1509.
- Skell, P. S.; Pavlis, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2956.
- Ayres, R. L.; Michejda, C. J.; Rack, E. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1389.
- Brown, R. S.; Nagorski, R. W.; Bennet, A. J.; McClung, R. E. D.; Aarts, G. H. M.; Klobukowski, M.; McDonald, R.; Santarsiero, B. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2448.
- de Mattos, M. C. S.; Sanseverino, A. M.; *J. Chem. Res. (S)* **1994**, 440.
- (a) Georgoulis, C.; Valéry, J. M.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 2361. (b) Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Roberts, J. L.; Rutledge, P. S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1974**, 1858.
- (a) Wilson, C. V.; *Org. React.* **1957**, 9, 350. (b) Woodward, R. B.; Brucher Jr., R. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 209. (c) Guindon, Y.; Guérin, B.; Chabot, C.; Mackintosh, N.; Olgivie, W. W.; *Synlett* **1995**, 449.
- Horiuchi, C. A.; Ikeda, A.; Ikeda, M.; Hosokawa, H.; Sugiyama, T.; Takahashi, T. T.; *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 60.
- (a) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J.; Asensio, G. A.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1491. (b) Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; Campos, P. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1990**, 2807.
- Sanseverino, A.M.; de Mattos, M.C.S.; *V Encontro Regional de Química*, Rio de Janeiro, 1993.
- Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S.; *VII Encontro Regional de Química*, Rio de Janeiro, 1997.
- Parrilli, M.; Barone, G.; Adinolfi, M.; Mangoni, L.; *Gazz. Chim. Ital.* **1974**, 104, 835.
- Bedekar, A. V.; Nair, K. B., Soman, R.; *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2299.
- Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Roberts, J. L.; Rutledge, P. S.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 359.
- (a) Trainor, R. W.; Deacon, G. B.; Jackson, W. R.; Giunta, N.; *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 1265. (b) Iranpoor, N.; Shekarriz, M.; *Tetrahedron* **2000**, 56, 5209.
- Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S.; *Synthesis* **1998**, 1584.



26. Georgoulis, C.; Valéry, J. M.; *Synthesis* **1978**, 402.
27. Kocovsky, P.; Pour, M.; *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5580.
28. Cambie, R. C.; Noall, W. I.; Potter, G. J.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 226.
29. (a) Moufid, N.; Renaud, P.; *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1001. (b) Smietana, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 193.
30. Middleton, D. S.; Simpkins, N. S.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 21.
31. (a) Prevost, C.; *Compt. Rend.* **1937**, *204*, 700. (b) Hamm, S.; Hennig, L.; Findeisen, M.; Müller, D.; Welzel, P.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1345.
32. Dolenc, C.; *Synlett* **2000**, 544.
33. Goosen, A.; Hoffmann, E.; Taljaard, B.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 41.
34. Barluenga, J.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 431.
35. Diner, U. E.; Lown, J. W.; *Can J. Chem.* **1971**, *49*, 403.
36. Evans, R. D.; Schauble, J. H.; *Synthesis* **1986**, 727.
37. D'Ascoli, R.; D'Auria, M.; Nucciarelli, L.; Piancatelli, G.; Scettri, A.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4521.
38. Masuda, H.; Takase, K.; Hasegawa, A.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5550.
39. Asensio, G.; Andreu, C.; Boix-Bernardini, C.; Mello, R.; González-Núñez, M. E.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2125.
40. Roush, W. R.; Narayan, S.; Bennet, C. E.; Briner, K.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 895.
41. (a) Smith, J. G.; *Synthesis* **1984**, 629. (b) Rao, A. S.; Pakinikar, S. K., Kirtane, J. G.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323.
42. Berti, G.; *Top. Stereochem.* **1973**, *7*, 93.
43. (a) Cornforth, J. M.; Green, D. T.; *J. Chem. Soc. C* **1970**, 846. (b) Antonioletti, R.; D'Auria, M.; De Mico, A.; Piancatelli, G.; Scetti, A. A.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1765. (c) Cornforth, R. H.; *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 928.
44. Brown, H. C.; Pai, G. G.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1384.
45. (a) Palumbo, Y.; Ferreri, C.; Caputo, R.; *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1307. (b) Einhorn, C.; Luche, J. -L.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1368.
46. Stewart, C. A.; Vanderwerf, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1259.
47. Sanseverino, A. M.; de Mattos, M. C. S.; *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 559.
48. (a) Polniaszek, R. P.; Stevens, R. V.; *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3023. (b) Parrili, M.; Barone, Y.; Adinolfi, M.; Mangoni, L.; *Tetrahedron Lett.* **1976**, 207. (c) Eckrich, R.; Neumann, B.; Stammer, H.-G.; Kuck, D.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3839.
49. Sanseverino, A. M.; da Silva, F. M.; Jones Jr., J.; de Mattos, M. C. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 381.
50. Thomas, A. F.; Bessière, Y.; *Nat. Prod. Rep.* **1989**, *6*, 291.
51. Gurudutt, K. N.; Rao, S.; Srinivas, P.; *Flavour Fragrance J.* **1992**, *7*, 343.
52. dos Santos, A. G.; Castro, F. de L.; Jones Jr., J.; *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 2651.
53. (a) Bange, J.; Haughan, A. F.; Sweeney, J. B.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1405. (b) Bange, J.; Haughan, A. F.; Knight, J. R. Sweeney, J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 1039.
54. Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6770.
55. Middleton, D. S.; Simpkins, M. S. A.; *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 21.
56. Dalla, V.; Pale, P.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7857.
57. Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384.
58. (a) Haaima, G.; Weavers, R. T.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1085. (b) Haaima, G.; Routledge, A.; Weavers, R. T.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5159.
59. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 94.