

Otimização da rota sintética para obtenção de 2,3-diidrobzofuranos com interesse farmacológico

Álefe Jhonatas Ramos Barbosa (PG), Michelle Fidelis Corrêa (PG), João Paulo S. Fernandes (PQ)*

*Email: joao.fernandes@unifesp.br

Laboratório de Insumos Naturais e Sintéticos (LINS), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Rua São Nicolau 210, 2º andar, 09913-030 Centro, Diadema-SP, Brasil.

Palavras Chave: Substituição alílica, Rearranjo de Claisen, Diidrobzofuranos, Design fatorial, Iodociclicização.

Introdução

Benzofuranos e diidrobzofuranos são importantes heterociclos contendo oxigênio encontrados em ampla variedade de compostos biologicamente ativos, tais como morfina, ramelteon e darifenacina. A iodociclicização de alilfenóis é uma forma viável para obtenção do núcleo correspondente diidrobzofurânico com bons rendimentos, como já vem sendo explorado por nosso grupo.¹ Para acessar os 2-alilfenóis correspondentes, pode-se utilizar a estratégia de alilação seguida de rearranjo de Claisen (figura 1), entretanto, as condições para tais reações são bastante variadas na literatura. Um estudo sistemático sobre as condições específicas de alilação já foi relatada por nosso grupo,² mas apenas usando 1-naftol como substrato. Neste trabalho, apresentamos um estudo de otimização usando planejamento fatorial 2² de uma rota de síntese a partir de fenóis substituídos, a fim de alcançar as condições otimizadas em duas etapas principais: a alilação e o rearranjo de Claisen.

Resultados e Discussão

De um modo geral, núcleos benzofurânicos podem ser obtidos por diversas rotas sintéticas descritas na literatura. Neste trabalho, partimos de compostos fenólicos *orto/para*-substituídos, que foram *O*-alilados utilizando brometo de alila e carbonato de potássio. A proporção equivalente desses reagentes na alilação da vanilina (5 mmol) foram os fatores estudados por planejamento fatorial, à semelhança de trabalhos anteriores.² Observando os resultados, foi possível verificar que utilizando quantidades equimolares de brometo de alila e carbonato de potássio se obtém rendimentos maiores, sugerindo efeito sinérgico entre eles. A desproporção pode favorecer reações colaterais (entre elas, eliminação). Para validação das condições reacionais para aplicação em outros substratos, foi conduzida a reação de alilação do *p*-cresol. Nessas condições, obteve-se rendimento médio de 85% (83,9% e 86,8%), concluindo que estas condições podem ser aplicadas a outros compostos fenólicos para obter altos rendimentos. O rearranjo de Claisen foi feito a partir dos alil-ariléteres em atmosfera inerte e aquecimento, variando a presença de um solvente polar, e zinco como catalisador.³

38ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

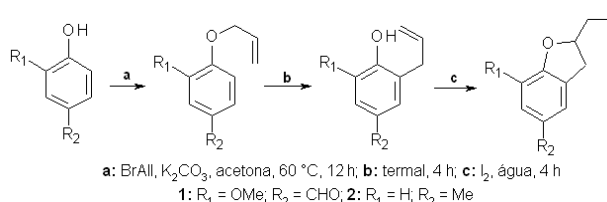


Figura 1. Síntese de 2-iodometil-2,3-diidrobzofuranos.

Tabela 1. Variáveis estudadas e rendimentos do processo para alilação de fenóis.

| Substrato | BrAll (mmol) | K ₂ CO ₃ (mmol) | Rend. médio (%)±DP |
|-----------|--------------|---------------------------------------|--------------------|
| 1 | 7,5 | 7,5 | 80 ±1,41 |
| 1 | 7,5 | 12,5 | 74 ±2,82 |
| 1 | 12,5 | 7,5 | 74 ±2,12 |
| 1 | 12,5 | 12,5 | 79 ±1,41 |
| 2 | 7,5 | 7,5 | 85 ±2,05 |

Tabela 2. Rendimentos para rearranjo de Claisen.

| Substr. | Solv. | Catal. | T (°C) | Rend.(%) |
|---------|-------------|--------|--------|----------|
| 1 | THF | Zn | 55 | n.d. |
| 1 | <i>neat</i> | - | 190 | 70 |
| 2 | DMSO | - | 190 | 4 |
| 2 | DMF | - | 190 | 16 |
| 2 | <i>neat</i> | - | 190 | 85 |

Apesar da utilização de zinco como catalisador estar descrita em artigo recente,³ sua atividade catalítica não foi observada em nossas tentativas. Apenas o rearranjo clássico mostrou-se viável, especialmente em condições sem solvente. A presença de DMSO e DMF não levou a rendimentos satisfatórios. Isso vem ao encontro dos preceitos da Química Verde, já que solventes nocivos não foram necessários.

Conclusões

Conclui-se que as condições ideais para a alilação de fenóis são quantidades equimolares dos reagentes, e que zinco não mostrou-se um catalisador adequado para o rearranjo de Claisen.

Agradecimentos

À FAPESP pelo auxílio (proc. 2013/20479-9).

¹Pancote C.G., Carvalho B.S., Luchez C.V., Fernandes J.P.S., Politi M.J. & Brandt C.A. *Synthesis*, **2009**, 23, 3963.

²Fernandes J.P.S., Carvalho B.S., Luchez C.V., Politi M.J. & Brandt C.A. *Ultrason. Sonochem.*, **2011**, 81, 489.

³Gupta M. *Open Catal. J.* **2010**, 3, 40.