

Otimização da síntese do ácido 4-metilresorcílico

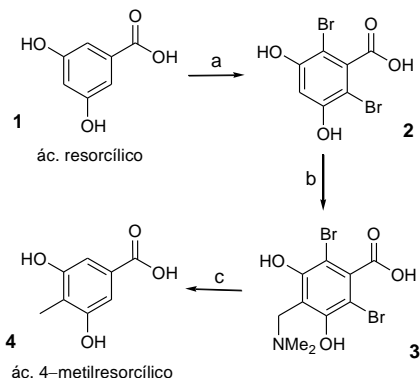
Camila Bernardes Nascimento^{1*} (IC), Bruna Silva Terra² (IC), Fernando Macedo Jr¹ (PQ).
*camilabnascimento@gmail.com

1. Departamento de Química, Universidade Estadual de Londrina
2. Departamento de Farmácia, Universidade Estadual de Londrina

Palavras-chave: aminoalquilação, ácido 4-metilresorcílico, substituição eletrofílica aromática.

Introdução

O ácido 4-metilresorcílico é um intermediário sintético chave para a síntese de neurotoxinas¹ e de vários metabólitos de fungos do grupo esclerotiorina². Apesar da simplicidade estrutural do ácido 4-metilresorcílico, a sua síntese não é trivial. Dentre os estudos descritos, destaca-se a síntese proposta por Borchardt² e Sinhababu (Esquema 1), que utiliza o ác. α -resorcílico (**1**) como material de partida. Altos rendimentos foram descritos para as três etapas sintéticas desta rota (rendimento global 66%).



Esquema 1 - Síntese do ác. 4-metilresorcílico descrita por Borchardt e Sinhababu. (a): Br₂ (2,0 eq.), CHCl₃, 6,5h, 25°C; (b): CH₂O_(aq) 37% (2,0 eq.), NHMe_{2(aq)} 40% (2,0 eq.), EtOH, AcOH, 25°C, 24h; (c): Ni (Raney), NaOH 3,0 mol/L, 25°C, 12h.

Entretanto, em nossas mãos, mesmo após várias tentativas utilizando-se as condições experimentais originalmente descritas (etapa b), a formação do composto **3** não foi observada.

Neste trabalho, descrevemos os estudos de otimização das condições reacionais que culminaram na obtenção eficiente e reprodutível do ácido 4-metilresorcílico, **4**.

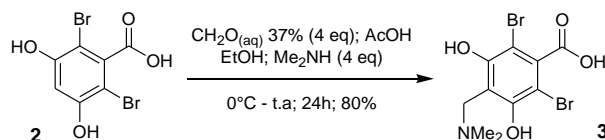
Resultados e Discussão

Conforme descrito na metodologia de Borchardt, a bromação regioseletiva das posições *orto* do ác. α -resorcílico (etapa a), resultou na obtenção do ácido 2,6-dibromo-3,5-dihidroxibenzoico (**2**).

A etapa b, utilizando as condições reacionais descritas, não se mostrou efetiva para a transformação de **2** no produto de aminoalquilação regioseletiva **3**. Conforme mencionado anteriormente, o mesmo não foi detectado mesmo depois de várias tentativas.

Após extensiva experimentação, modificações

incorporadas no procedimento resultaram na obtenção do derivado hexassubstituído desejado (**3**). Desta forma, a adição de quatro equivalentes de dimetilamina sobre uma solução resfriada contendo quatro equivalentes de formaldeído e um equivalente do substrato aromático **2** levou ao produto esperado (**3**) em 80% de rendimento (Esquema 2).



Esquema 2 - Condições de reacionais otimizadas para a aminoalquilação (etapa b)

Subsequentemente, o tratamento de **3** com níquel de Raney em meio básico resultou no ácido 4-metilresorcílico, **4**.

A caracterização dos intermediários **2** e **3** foi realizada por técnicas espectroscópicas [**2**: IV (cm⁻¹) 1685, 1330, 1245, 830; RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 6,68 (1H; s); δ 10,57 (2H; s); **3**: IV (cm⁻¹) 1711, 1618, 1475, 1395, 1347, 1310, 1261, 1162, 1139, 1084, 932, 663].

Além disso, a comparação dos dados físicos (IV e RMN de ¹H) do produto final obtido (**4**) com os dados da literatura confirmou o sucesso da síntese. Curiosamente, os valores de ponto de fusão descritos por Borchardt e Sinhababu para **2**, **3** e **4** não coincidem com os dados apresentados neste trabalho (**2**: 188-190°C, **3**: 179-182°C e **4**: 201-203°C).

Conclusões

Neste trabalho, foi possível otimizar as condições experimentais da reação de aminoalquilação de **2** viabilizando a síntese do ác. 4-metilresorcílico (**4**) em bons rendimentos. Além disso, este estudo culminou na correção de dados de pontos de fusão descritos na literatura¹ para os compostos **2**, **3** e **4**, e representa ainda, uma fonte de consulta inédita de dados de IV para estes compostos.

Agradecimentos

Ao CNPq pela concessão de bolsa PIBITI (C.B.N.).

¹Borchardt, R. T.; Sinhababu, A. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5021.

²Whalley, W. B., Briggs, D. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1976**, 1382-1384.