

Síntese de um intermediário com aplicação analgésica através da sequência metátese cruzada/hidrogenação

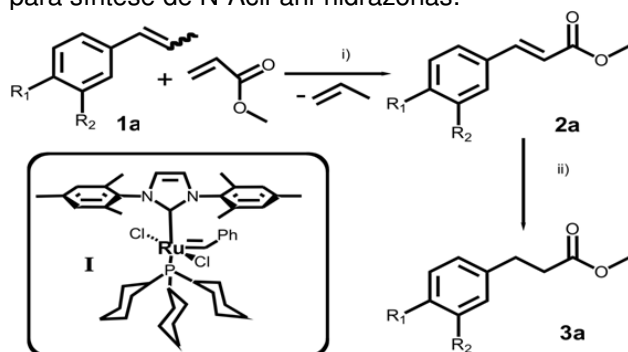
Kelley Cristina B. Oliveira^{1*} (PG), Alexandra Gonçalves Santos¹ (IC), Eduardo Nicolau dos Santos¹ (PQ)

¹ Universidade Federal de Minas Gerais UFMG, Avenida Antônio Carlos, 6627, Pampulha, 31270-901, Belo Horizonte, MG *kelleyqui@hotmail.com

Palavras Chave: Metátese cruzada, isosafrol, hidrogenação, fenol.

Introdução

Segundo Lima e colaboradores, N-acil-aril-hidrazonas, compostos com atividade analgésica, podem ser obtidas em 3 etapas com rendimento de 64%, a partir da funcionalização seletiva do safrol¹. O objetivo deste trabalho foi o estudo da otimização das condições de reação de metátese cruzada/hidrogenação² do isosafrol com o acrilato de metila (AM), (Esquema 1) para obtenção de um produto que pode ser utilizado como intermediário para síntese de N-Acil-aril-hidrazonas.



1a-2a : R₁-R₂ = -OCH₂O- **Esquema 1:** Reação de Metátese cruzada/hidrogenação

Resultados e Discussão

Para realização das reações de metátese cruzada (MC) os reagentes foram manipulados dentro de uma caixa seca e transferidos para uma autoclave com agitação e temperatura controladas (70°C). A reação procedeu sob fluxo contínuo de argônio para retirada dos produtos gasosos formados. Foram utilizados o 2-*tert*-butilfenol ou 4-*tert*-butilfenol como aditivo, dicloroetano como solvente e o

catalisador de Grubbs de 2ª geração (I). Após o término da reação de MC a autoclave foi pressurizada com 30 bar de H₂ e mantida por 3 horas, a 70°C. Os produtos de reação foram analisados por GC, GC-MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR. Além do produto de metátese desejado (**2a**), subprodutos foram formados como: autometátese do substrato (**4a**), produto vinil aromático (**5a**) e 2-butenato de metila. Em apenas 4 horas de reação de MC do isosafrol com o AM obteve-se um rendimento de 83% de **2a** utilizando 250 eq do 4-*tert*-butilfenol. O produto de metátese foi 100% hidrogenado, para formação de **3a**, intermediário com atividade analgésica. A reação de metátese é a etapa crítica.

A presença do fenol estabiliza o catalisador o que favorece uma maior conversão e seletividade do produto de metátese desejado. A reação de MC em presença do 2-*tert*-butilfenol apresentou um rendimento menor que o 4-*tert*-butilfenol devido ao maior impedimento do grupo *tert*-butil na posição 2, o que dificulta a interação com o catalisador.

Conclusões

A sequência metátese cruzada/hidrogenação de olefinas propenil aromáticas é uma reação altamente eficiente para produção de intermediários na síntese de N-Acil-aril-hidrazonas.

Agradecimentos

CAPES, CNPQ, FAPEMIG, INCT-Cat.

¹ Lima, P.; Lima, L.; Silva, K.; Léda, P.; Miranda, A.; Fraga, C.; Barreiro, E. *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 187.

² Louie, J.; Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11312.

Tabela 1: Resultados de Metátese cruzada do isosafrol com o acrilato de metila

Fenol	(18 equivalentes de fenol)			(250 equivalentes de fenol)		
	Conversão (%)	Seletividade 2a (%)	Rendimento 2a (%)	Conversão (%)	Seletividade 2a (%)	Rendimento 2a (%)
-	24	28	7	24	28	7
2- <i>tert</i> -butilfenol	84	64	54	94	62	58
4- <i>tert</i> -butilfenol	76	79	60	97	86	83

Condições da reação: Isosafrol 0,5 mmol, acrilato de metila 2,0 mmol, 70°C, dicloroetano, 1,39 x 10⁻² mmol (2,78%) catalisador de Grubbs de 2ª geração, 4 horas.

