

Preparação de reagentes organomagnésio do tipo $XCH_2MgCl \cdot LiCl$ a partir de di-haletos metálicos visando a síntese de haloidrinas

Rodolfo H. V. Nishimura (IC)*, Paula V. Nicolino (IC), João L. C. Lopes (PQ), Giuliano C. Clososki (PQ)
rhidekinishimura@aluno.ffclrp.usp.br

NPPNS- Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais e Sintéticos, Faculdade Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP

Palavras Chave: Grignard, organomagnésio, haloidrinas.

Introdução

Reagentes α -haloalquil-metálicos, especialmente os derivados de lítio, vem sendo utilizados na preparação de haloidrinas intermediárias da síntese de inibidores de HIV-1 protease (Figura 1).^[1]

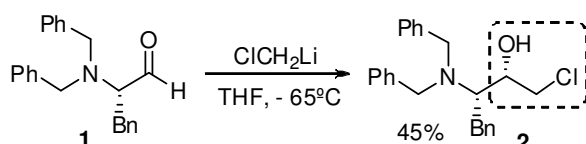


Figura 1. Preparação da cloroidrina intermediária da síntese do saquinavir.

Embora os haletos de halometil magnésio sejam muito mais estáveis e seletivos que os reagentes α -haloalquil-lítio, estes ainda não foram apropriadamente estudados em reações de formação de haloidrinas. Com o objetivo de desenvolver uma metodologia eficiente de preparação de intermediários análogos a **2**, neste trabalho foi estudada a preparação de cloretos de halometil magnésio complexados com cloreto de lítio a partir da reação de di-haletos metálicos com $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$.^[2]

Resultados e Discussão

O reagente $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (**4**), conhecido como “turbo Grignard”, foi preparado em THF pela reação de cloreto de isopropila com magnésio na presença de cloreto de lítio.

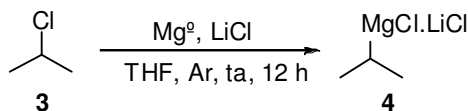


Figura 2. Preparação do reagente $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$

Os cloretos de halometil magnésio do tipo **6** foram gerados *in situ* através da adição direta do reagente **4** à solução do respectivo di-haleto em THF à -78°C por 30 minutos. Com o objetivo de testar o potencial dos novos reagentes na formação de haloidrinas, benzaldeído (**7**) foi utilizado como substrato modelo (Figura 2). A tabela 1 apresenta

alguns resultados representativos. Os melhores resultados foram obtidos quando 3 equivalentes do cloreto de clorometil magnésio foram utilizados, levando a cloroidrina **8** em 94% de conversão. A maior vantagem em relação aos métodos disponíveis na literatura é a seletividade das reações, pois praticamente não há formação de subprodutos.

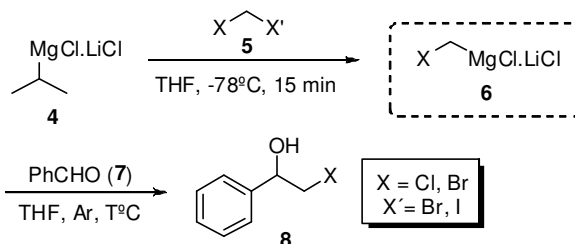


Figura 3. Formação dos haletos de halometil magnésio seguida de reação com benzaldeído.

Tabela 1. Reações de $XCH_2MgCl \cdot LiCl$ com PhCHO

Exp.	di-haleto (5)	Grignard (6)	Aldeído (7)	Haloidrina (8) (%)
1	ClCH_2I	1eq	1eq	28
2	ClCH_2I	2eq	1eq	50
3	ClCH_2I	3eq	1eq	94
4	BrCH_2Br	3eq	1eq	29
5	ClCH_2I	3eq	1eq	57*

*Reação utilizando método de Barbier.

Conclusões

Os resultados obtidos até o momento indicam que os reagentes organomagnésio do tipo **6** preparados possuem grande potencial de aplicação na síntese de haloidrinas. Esses reagentes estão no momento sendo testados na preparação de intermediários sintéticos de inibidores de HIV-protease.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq e a FAPESP pelo suporte financeiro.

¹ Beaulieu, P. L.; Wernic, D.; Duceppe, J.-S.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3317.

² Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333.