



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA



**USO DA REAÇÃO DE BAYLIS-  
HILLMAN: SÍNTESE ASSIMÉTRICA DO  
EFAROXAN E ANÁLOGOS**

*DISSERTAÇÃO DE MESTRADO*

**Aluno: Gabriel Pinto de Carvalho e Silveira**

**Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho**

**Novembro de 2006**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE  
QUÍMICA DA UNICAMP**

C253u

Carvalho e Silveira, Gabriel Pinto de.  
Uso da reação de Baylis-Hillman: síntese  
assimétrica do efaroxan e análogos / Gabriel Pinto  
de Carvalho e Silveira. -- Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.

Dissertação - Universidade Estadual de  
Campinas,  
Instituto de Química.

1. Baylis-Hillman. 2. Efaroxan. 3. Diabetes. I.  
Coelho,  
Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de  
Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Título em Inglês:** The Baylis-Hilman reaction: Assymetric Synthesis of Efaroxan and Derivates

**Palavras-chaves em inglês:** Baylis-Hilman, Efaroxan, Diabetes

**Áreas de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química

**Banca examinadora:** Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Timothy John Brockson (DQ-Ufscar), José Augusto Rosário Rodrigues (IQ-Unicamp)

**Data da Defesa:** 17/11/2006

*Este trabalho é dedicado  
profundamente aos meus pais Lúcia e  
Luiz Octávio, meus avós, meus  
irmãos, Ana Maria e todos meus  
amigos*

## *Agradecimentos*

- Ao Prof. Fernando Coelho, que além dos ensinamentos químicos, bioquímicos, laboratoriais, me ensinou a perseverança com seu exemplo, a amizade descompromissada e o carisma inigualável. Meu profundo “muito obrigado”;
- À minha família, principalmente meus pais e meus avós. Os pais, por tudo, sem condições mínimas de resumo neste texto, e aos meus avós pela valiosíssima herança genética;
- À Ana Maria, a prova de que o amor verdadeiro existe;
- Aos amigos do grupo de pesquisa e do laboratório, Elizandra, Giordano, Ricardo, Valéria, Patrícia, César, Bruno, Demetrius, Giovanni, Newton, Ricardo (Roque), Tonhão, Ariel, Marcelo, Ângelo, e outros que passaram pelas bancadas da vida;
- Aos professores do Instituto de Química. As aulas da pós-graduação foram fantásticas;
- Aos funcionários do Instituto de Química, em especial da Ressonância, CPG e Vidraria;
- Aos meus amigos: Ricardo Marinho, Yoshi, Fernando, Lauren e André, Pablo / Walter/ Bruno (PAC), Érico/ Maurício/ Leandro/ Diego (MEF), Dionysio, Andruch, Theo, Maurício, Carol, Marília, Cássio, Nandinho e mais os que não lembro agora;
- À FAPESP e ao CNPq pelo auxílio financeiro.

Rua Amador Bueno, 165, apto 132,  
Campinas - SP  
Tel: (19) 9164-4237  
Email: gpcsilveira@gmail.com

## **Gabriel Pinto de Carvalho e Silveira**

---

<b>Informações pessoais</b>	Data de Nascimento: 16/03/1979 Naturalidade: São José dos Campos Nacionalidade: Brasileiro Estado Civil: Solteiro
<b>Formação</b>	<b>11/2006 Mestrado em Química Orgânica pelo Instituto de Química da UNICAMP – Sub-área Síntese Orgânica – sob orientação do Pr. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho</b>  07/2001 Ensino Superior – Farmacêutico-Bioquímico – Universidade Federal do Maranhão – São Luís – MA
<b>Experiências</b>	<b>3M do Brasil</b> Período: Março de 2004 (vigente) Cargo/atividade: <b>Executivo de Contas</b> . Gerenciamento de key accounts na divisão de Personal Care, atuando no segmento de produtos descartáveis (fraldas, absorventes) e segmento farmacêutico. Desenvolvimento e implementação de produtos industriais diretamente na linha fabril de clientes. Gerenciamento e cálculos de custo, margem de contribuição, precificação, perdas e otimização de processos. Relacionamento direto com decisores, clientes faturamento médio R\$ 100.000,00, cota total R\$ 1.000.000,00 / mês.  <b>JANSSEN-CILAG Farmacêutica – Prestação de serviço via AMBIOTEC</b> Período: janeiro de 2004 a março de 2004. Cargo/atividade: Analista de controle de qualidade químico. Desenvolvimento de métodos analíticos para novos produtos e modificações de processos. Implementação e treinamento de novas técnicas analíticas químicas e físico-químicas.  <b>Laboratório de Síntese Orgânica do Instituto de Química da UNICAMP</b> Período: fevereiro de 2001 a dezembro de 2003 Cargo/atividade: Estágio curricular para conclusão do curso de Farmácia sob

orientação do Pr. Dr. Carlos Roque Duarte Correa. Mestrado dedicação exclusiva através de financiamento pelo estado de São Paulo com bolsa e ajuda de custo. Experiência em desenvolvimento de processos químicos, desenho de estruturas químicas com atividade biológica e otimização de etapas e rotas sintéticas. Experiência em técnicas analíticas quantitativas e de identificação química.

**HENSA-FARMA Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

Período: fevereiro de 1999 a agosto de 2000

Cargos/atividade: Analista de controle de qualidade químico; Analista de controle de qualidade de processos; estagiário.

**Publicações** Silveira, G. P. C.; Coelho, F. **Processo de Obtenção de Diidrobenzofuranos**, *Depósito de patente INPI 2006*, PI0603112-9

Silveira, G. P. C.; Coelho, F. **Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis–Hillman adduct**, *Tetrahedron Letters* **2005** 46, 6477-6481

Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H., **Ultrasound in Baylis-Hillman with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations**, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7437-7447

**Trabalhos Apresentados em Congressos** Silveira, G. P. C., Coelho, F., **Uso da Reação de Baylis-Hillman em Síntese Orgânica: Estudos Visando a Síntese Assimétrica do Efaroxan e Análogos**, *10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, PS-119, Brazil, São Pedro-SP, August 24-28, 2003

Silveira, G. P. C., Coelho, F., **Studies on Assymetric Total Syntesis of Efaroxan**, *26 Reunião Anual da SBQ*, QO-138, Brasil, Poços de Caldas-MG, 26 de maio de 2003

## Resumo

**Uso da reação de Baylis-Hillman: síntese assimétrica do efaroxan e análogos.** O diabetes *melitus* é uma patologia que acomete milhões de pessoas em todo o mundo e aproximadamente 4% da população brasileira. Alguns fármacos são disponibilizados no mercado para o tratamento dessa doença, como as sulfoniluréias e as biguanidas, porém apresentam uma série de problemas com o uso prolongado, e várias contra-indicações assim como efeitos adversos. Em razão disso, novos fármacos têm sido estudados para o tratamento dessa doença, em especial os derivados imidazolínicos. Destaca-se entre esses derivados, o Efaroxan, que apresenta excelente resposta hipoglicemiante na sua forma enantiomericamente pura (R-Efaroxan).

Baseado nestes precedentes, e considerando que nenhuma síntese assimétrica deste fármaco foi descrita na literatura, até o presente momento, propomos uma via sintética para o Efaroxan, na sua versão assimétrica, utilizando como substrato um aduto de Baylis-Hillman.

A escolha desse aduto de Baylis-Hillman se deve ao fato de ser possível realizar várias reações de interconversões de grupos funcionais, que nos permitem acessar o nosso alvo com um número reduzido de etapas. Dessa forma, realizamos a primeira síntese assimétrica do Efaroxan, numa versão que permite não só obter o enantiômero *R*, como também o enantiômero *S*, que apresenta bons resultados no tratamento de doenças neurodegenerativas. A síntese total de um intermediário-chave para a preparação do Efaroxan, um derivado diidrobenzofurânico, foi executado em 8 etapas, com um rendimento global da ordem de 7,8%.

## Summary

**The Baylis-Hilman reaction: Assymmetric Synthesis of Efaroxan and Derivates.** Diabetes melitus is a pathology that affect millions of people in the whole world and approximately 4% of the Brazilian population. Some drugs are available in the market for the handling of this illness, as the sulfonyl ureas and the biguanides families, however they present a series of problems with the drawn out use, and some contraindications as well as adverse effect. In ratio of this, new drugs have been studied for the handling of this illness, in special the imidazonile derivatives. It is distinguished enters these derivatives, the Efaroxan, that presents excellent hypoglycemic reply in its enantiomeric pure form (R-Efaroxan).

Based in these precedents, and considering that the assymmetric synthesis of this drug was not described in literature, until the present moment, we consider a synthetic way for the Efaroxan, in its assymmetric version, using as substrate one Baylis-Hillman adduct.

The Baylis-Hillman adduct choice was based in the fact of being possible to carry through some reactions of functional groups interconversion, that allow to have access our target with a reduced number of steps. We carry through the first assymmetric synthesis of the Efaroxan, in a version that not only allows to get enantiomer R, as well as enantiomer S, that presents good results in the handling of neurodegenerativies illnesses. The total synthesis of a intermediary-key for the Efaroxan, dihidrobenzofuran derivated, was executed in 8 steps, with a global yield of the 7,8% order.

**Índice Geral**

		Páginas
1	Introdução	1
1.1	Considerações Preliminares	1
1.2	Sínteses Descritas	5
2	Objetivos	9
2.1	ESTRATÉGIA RETROSSINTÉTICA	10
3	A REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN	12
3.1	Mecanismo da reação	13
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	15
4.1	Preparação dos adutos de Baylis-Hillman	15
4.2	Estratégias para obtenção do composto 5	18
4.2.1.1	Estratégia I – bromação do aduto 2a	20
4.2.1.2	Estratégia I – Alquilação do cinamato bromado 4 frente $(CH_3)_2CuLi$	22
4.2.2.1	Estratégia II - Acetilação do aduto 2a	24
4.2.2.2	Estratégia II – Obtenção do cinamato 5 utilizando reagente de Grignard	25
4.2.2.3	Estratégia 2: Obtenção do cinamato 5, utilizando reagente de Gilman	28
4.3	Redução da função éster - formação do álcool alílico 6	35
4.4	Obtenção do epóxido 7	37
4.4.1	A reação de epoxidação assimétrica de Sharpless	37
4.4.2	Formação do epóxido 7	38
4.4.3	Determinação da pureza enantiomérica do epóxido 7	42
4.4.3.1	Síntese do racemato do epóxido 7	42
4.4.3.2	Determinação da pureza enantiomérica e rotação óptica	43
4.5	OBTENÇÃO DO ÁCIDO 16	45
4.5.1	Estratégia I – Via grupos de proteção silanos	45
4.5.1.1	Estratégia I – Proteção do epóxido 7 com TIPS e TBS	45
4.5.1.2	Estratégia I – Obtenção do álcool 9	47
4.5.1.3	Estratégia I – Obtenção do álcool diidrobenzofurânico protegido 10	48
4.5.2	Estratégia II – Formação do álcool 11 sem etapas de proteção	49
4.5.2.1	Estratégia II - Obtenção do diol 12	50
4.5.2.2	Estratégia II - Obtenção do álcool 11	51
4.5.2.3	Estratégia II - Obtenção do ácido 16	54
4.5.3	Estratégia III – Obtenção do ácido 16 via etapas de oxidação	55
4.5.3.1	Estratégia III - Obtenção do epoxidoaldeido 13 a partir do epóxido 7	55

4.5.3.2	Estratégia III - Obtenção do epoxidoácido 14 a partir do epoxidoaldeído 13	56
4.5.3.3	Estratégia III - Obtenção do hidroxiácido 15 a partir do epoxidoácido 14	58
4.5.3.4	Estratégia III - Obtenção do ácido 16 a partir do hidroxiácido 15	61
4.5.3.5	Estratégia III – Determinação da configuração absoluta do ácido 16	64
5	CONCLUSÕES	66
6	PARTE EXPERIMENTAL	68
6.1	Considerações gerais	68
6.2	Preparação dos adutos de Baylis-Hillman <u>2</u>	70
6.3	Preparação do metil-2-acetiloxi(2-fluorofenil)metilacrilato <u>3</u>	73
6.4	Preparação do metil-(2Z)-2-(bromometil)-3-(2-fluorofenil)acrilato <u>4</u>	74
6.5	Preparação do metil (2E)-2-(2-fluorobenzilideno)butanoato <u>5</u>	75
6.6	Preparação do (2E)-2-(2-fluorobenzilideno)butan-1-ol <u>6</u>	77
6.7	Preparação do [(2S,3S)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il ] metanol <u>7</u>	78
6.8	Preparação do (+/-)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il ] metanol <u>7</u>	80
6.9	Preparação do (2S,3S)-2-(trisisopropilsililoxi)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxirana <u>8a</u>	81
6.10	Preparação do (2S,3S)-2-( <i>tert</i> -butil-dimetilsililoxi)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxirana <u>8b</u>	82
6.11	Preparação do (2R)-1-trisisopropil-sililoxi-2-(2-fluorobenzil)butan-2-ol <u>9a</u>	83
6.12	Preparação do (2-R)-2-(2-fluorobenzil)butano-1,2-diol <u>12</u>	84
6.13	Preparação do compostos [ (2R)-2-etil-2,3-diidro-1-benzofuran-2-il] metanol <u>11</u> e (3R)-3-etilcroman-3-ol <u>11a</u>	85
6.14	Preparação do (2S,3S)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxirana-2-carbaldeído <u>13</u>	86
6.15	Preparação do ácido fórmico – (2R)-1-(2-fluorofenil)2-metilbutan-2-ol <u>14</u>	87
6.16	Preparação do ácido fórmico-(2R)-1-(2-fluorofenil)-2-metilbutan-2-ol <u>15</u>	88
6.17	Preparação do ácido (2R)-2-etil-2,3-diidro-1-benzofuran-2-carboxílico <u>16</u>	89
6.18	TRATAMENTO DOS RESÍDUOS GERADOS NO LABORATÓRIO	91
6.18.1	Solventes	91
6.18.2	Sílica	91
6.18.3	Agentes secantes	91
6.18.4	Frações aquosas	92
7	ESPECTROS	93
8	ANEXOS	150
8.1	Ultrasound in Baylis–Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations	151
8.2	Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis–Hillman adduct	152
8.3	Depósito de Patente INPI	153

## Índice de Esquemas

	Página
1 Primeira síntese descrita para o Efaroxan.	5
2 Síntese proposta por Readhead e cols. para o Efaroxan	6
3 Síntese proposta por Imbert e col. para o Efaroxan	7
4 Síntese proposta por Mioskowski e cols. para o Efaroxan	8
5 Análise retrossintética	10
6 Reação de Baylis-Hillman	12
7 Mecanismo proposto para a reação de Baylis-Hillman	14
8 Reação de Baylis-Hillman: adutos obtidos e aldeídos utilizados	15
9 Estratégias para obtenção do cinamato <b>5</b>	19
10 Modelo Z-estereosseletivo de Hoffman	20
11 Alquilação do cinamato bromado <b>4</b> frente $(CH_3)_2CuLi$	23
12 Obtenção do cinamato <b>5</b> utilizando reagente de Grignard	26
13 Dados obtidos da análise de NOESY do cinamato <b>5</b>	28
14 Obtenção do cinamato <b>5</b> utilizando reagente de Gilman	31
15 Possíveis produtos considerando os estudos de Ullenius	33
16 Proposta do mecanismo formação do produto <b>5b</b>	34
17 Redução da função éster - formação do álcool alílico <b>6</b>	36
<b>A)</b> espécie octaédrica formada a partir de 2 eq. de isopropóxido de titânio e 2 eq de L-(+)-DET. <b>B)</b> complexo de titânio catalisando a reação de epoxidação sobre o composto <b>6</b> (álcool alílico)	38
19 Síntese do racemato do epóxido <b>7</b>	42
20 Análise retrossintética da <b>estratégia I</b> para obtenção do ácido <b>16</b>	45
21 Proteção do epóxido <b>7</b> com TIPS e TBS	46
22 Obtenção do álcool <b>9</b>	47
23 Obtenção do álcool diidrobenzofurânico protegido <b>10</b>	48
24 Análise retrossintética da <b>estratégia II</b> para obtenção do ácido <b>16</b>	50
25 Obtenção do diol <b>12</b>	50
26 Obtenção do álcool <b>11</b>	52
27 Obtenção do ácido <b>16</b>	54
28 Análise retrossintética da <b>estratégia III</b> para obtenção do ácido <b>16</b>	55
29 Obtenção do epoxidoaldeído <b>13</b> a partir do epóxido <b>7</b>	56
30 Obtenção do epoxidoácido <b>14</b> a partir do epoxidoaldeído <b>13</b>	57
31 Obtenção do hidroxiácido <b>15</b> a partir do epoxidoácido <b>14</b>	58
32 Obtenção do ácido <b>16</b> a partir do hidroxiácido <b>15</b>	61
33 Efaroxan e análogos: Obtidos através do ácido <b>16</b> e possíveis através da estratégia descrita	67

**Índice de Figuras****Páginas**

<b>1</b>	Sulfoniluréias e biguanida	<b>2</b>
<b>2</b>	Efaroxan	<b>3</b>
<b>3</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da mistura 5 e 5a.	<b>23</b>
<b>4</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 5	<b>27</b>
<b>5</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 5b	<b>32</b>
<b>6</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 7	<b>39</b>
<b>7</b>	Cromatogramas do epóxido 7– Coluna HP-QUIRAL	<b>44</b>
<b>8</b>	Espectro do bruto da reação: Mistura entre 9 e 10.	<b>49</b>
<b>9</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) da mistura de 11 e 11b	<b>53</b>
<b>10</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do composto 15	<b>59</b>
<b>11</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H (300MHz, CDCl <sub>3</sub> ) do ácido 16	<b>62</b>
<b>12</b>	R- 2-etil-2,3-diidrobenzofuranato de S-(+)-2-fenilglicinol	<b>65</b>
<b>13</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2a	<b>94</b>
<b>14</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2a	<b>95</b>
<b>15</b>	Espectro de IV do composto 2a	<b>96</b>
<b>16</b>	Espectro de MS do composto 2a	<b>97</b>
<b>17</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2b	<b>98</b>
<b>18</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2b	<b>99</b>
<b>19</b>	Espectro de IV do composto 2b	<b>100</b>
<b>20</b>	Espectro de MS do composto 2b	<b>101</b>
<b>21</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 2c	<b>102</b>
<b>22</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 2c	<b>103</b>
<b>23</b>	Espectro de MS do composto 2c	<b>104</b>
<b>24</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 3	<b>105</b>
<b>25</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 3	<b>106</b>
<b>26</b>	Espectro de IV do composto 3	<b>107</b>
<b>27</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 4	<b>108</b>
<b>28</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 4	<b>109</b>
<b>29</b>	Espectro de IV do composto 4	<b>110</b>
<b>30</b>	Espectro de NOESY do composto 4 (Irradiação δ 7,8 ppm)	<b>111</b>
<b>31</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto 5b	<b>112</b>
<b>32</b>	Espectro de RMN <sup>13</sup> C do composto 5b	<b>113</b>
<b>33</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H do cinamato 5	<b>114</b>

<b>34</b>	<b>Espectro de NOESY do cinamato 5 (Irradiação <math>\delta</math> 7,7 ppm)</b>	<b>115</b>
<b>35</b>	<b>Espectro de NOESY do cinamato 5 (Irradiação <math>\delta</math> 2,5 ppm)</b>	<b>116</b>
<b>36</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do cinamato 5</b>	<b>117</b>
<b>37</b>	<b>Espectro de IV do cinamato 5</b>	<b>118</b>
<b>38</b>	<b>Espectro de MS do cinamato 5</b>	<b>119</b>
<b>39</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do álcool alílico 6</b>	<b>120</b>
<b>40</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do álcool alílico 6</b>	<b>121</b>
<b>41</b>	<b>Espectro de IV do álcool alílico 6</b>	<b>122</b>
<b>42</b>	<b>Espectro de MS do álcool alílico 6</b>	<b>123</b>
<b>43</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do epóxido 7</b>	<b>124</b>
<b>44</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do epóxido 7</b>	<b>125</b>
<b>45</b>	<b>Espectro de MS do epóxido 7</b>	<b>126</b>
<b>46</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do epóxido protegido 8a</b>	<b>127</b>
<b>47</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do epóxido protegido 8a</b>	<b>128</b>
<b>48</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do epóxido protegido 8a</b>	<b>129</b>
<b>49</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do epóxido protegido 8b</b>	<b>130</b>
<b>50</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do álcool protegido 9a</b>	<b>131</b>
<b>51</b>	<b>de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do álcool protegido 9a</b>	<b>132</b>
<b>52</b>	<b>Espectro de IV do álcool protegido 9a</b>	<b>133</b>
<b>53</b>	<b>Espectro de MS do álcool protegido 9a</b>	<b>134</b>
<b>54</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do diol 12</b>	<b>135</b>
<b>55</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do diol 12</b>	<b>136</b>
<b>56</b>	<b>Espectro de IV do diol 12</b>	<b>137</b>
<b>57</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> dos alcoois diidrobzofuranico 11 e diidrobzopirânico 11a</b>	<b>138</b>
<b>58</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do epóxialdeído 13</b>	<b>139</b>
<b>59</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do epóxialdeído 13</b>	<b>140</b>
<b>60</b>	<b>Espectro de IV do epóxialdeído 13</b>	<b>141</b>
<b>61</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do epóxiácido 14</b>	<b>142</b>
<b>62</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do epóxiácido 14</b>	<b>143</b>
<b>63</b>	<b>Espectro de IV do epóxiácido 14</b>	<b>144</b>
<b>64</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do Hidroxiácido 15</b>	<b>145</b>
<b>65</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do Hidroxiácido 15</b>	<b>146</b>
<b>66</b>	<b>Espectro de RMN <math>^1\text{H}</math> do ácido diidrobzofurânico 16</b>	<b>147</b>
<b>67</b>	<b>Espectro de RMN <math>^{13}\text{C}</math> do ácido diidrobzofurânico 16</b>	<b>148</b>
<b>68</b>	<b>Espectro de IV do ácido diidrobzofurânico 16</b>	<b>149</b>

**Índice de Tabelas**

	<b>Páginas</b>
<b>1</b> Resultados obtidos na reação de Baylis-Hillman com os aldeídos <b>1</b>	<b>16</b>
<b>2</b> Dados de RMN <sup>1</sup> H e RMN <sup>13</sup> C dos compostos <b>2a, 2b, 2c</b>	<b>17</b>
<b>3</b> Variações da quantidade de H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> na reação de bromação do aduto <b>2a</b>	<b>21</b>
<b>4</b> Otimização do tratamento da reação com (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CuLi	<b>29</b>
<b>5</b> Estudo da variação da temperatura na adição com (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CuLi ao composto <b>3</b>	<b>31</b>
<b>6</b> Estudo da reação de de Sharpless para formação de <b>7</b> a partir de <b>6</b>	<b>41</b>
<b>7</b> Valores de literatura e valores encontrados para RMN <sup>1</sup> H do hidroxiácido <b>15</b>	<b>60</b>
<b>8</b> Valores de literatura e valores encontrados para RMN <sup>1</sup> H do ácido <b>16</b>	<b>63</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

### 1.1– Considerações Preliminares

O diabetes desempenha um papel fundamental entre as várias doenças que podem acometer o sistema endócrino de mamíferos. Fisiologicamente, o diabetes consiste na incapacidade do organismo em manter as taxas de glicose circulante dentro dos níveis normais, afetando a homeostasia do organismo e gerando uma série de efeitos danosos ou fatais à saúde.

O controle dos níveis de glicose circulante é realizado por uma série de mecanismos que trabalham em conjunto. Porém, a insulina, um hormônio protéico, é o principal mediador deste metabolismo. O diabetes está diretamente relacionado à insulina, seja pela diminuição ou ausência da produção desta pelo organismo, seja pela diminuição ou ausência de resposta dos receptores específicos de insulina nos tecidos biológicos.<sup>1</sup>

O diabetes é dividido em dois tipos:

- **Tipo I:** É o tipo mais grave, acomete as pessoas por fatores hereditários ou pessoas que perderam o pâncreas por algum motivo (pancreatizadas). Ocorre pela ausência total de produção de insulina, e os indivíduos que sofrem desse tipo de diabetes necessitam receber doses freqüentes de insulina exógena durante toda vida. O diabetes do tipo I é também conhecido com Diabetes Insulino-Dependente.
- **Tipo II:** É o tipo mais comum. Acomete as pessoas por vários fatores (obesidade, hereditariedade, etc) e consiste na incapacidade do organismo de produzir níveis razoáveis de insulina para controle da glicose. Também conhecido como *diabetes mellitus* ou diabetes não-insulina dependente, está entre as

---

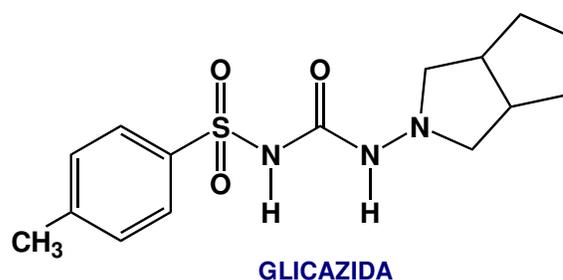
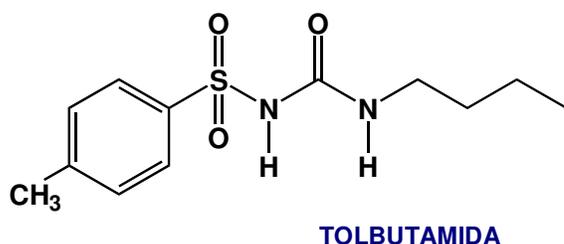
<sup>1</sup> Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Farmacologia, 1997, 3ªed, Guanabara, p-692

doenças crônicas mais comuns e perigosas que atinge o ser humano, atingindo aproximadamente 4% das populações que vivem em países ocidentais.<sup>2</sup>

Na terapêutica empregada para o tratamento do diabetes *Mellitus* existem duas classes principais de agentes hipoglicemiantes orais, a saber:

- 1) as sulfoniluréias;
- 2) e as biguanidas (Figura 1).

### 1) SULFONILURÉIAS



### 2) BIGUANIDA

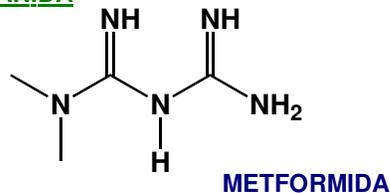


Figura 1: sulfoniluréias e biguanida

Infelizmente, ambas possuem problemas na administração, o que dificulta e restringe o tratamento e o dia-a-dia do paciente.

As sulfoniluréias, tais como a tolbutamida ou a glicazida são agentes hipoglicêmicos que estimulam a secreção de insulina.

Entretanto, os pacientes que utilizam desses medicamentos podem apresentar graves problemas de quebras abruptas das taxas de glicose circulante, que pode levar a hipoglicemia. Isso ocorre porque as sulfoniluréias exercem um efeito descontrolado no estímulo da liberação de insulina no sangue, de forma que

mesmo após a diminuição satisfatória dos níveis glicêmicos, ela continua exercendo ação sobre o sistema endócrino, liberando mais insulina, promovendo assim uma absorção excessiva de glicose pelos tecidos e conseqüentemente causando hipoglicemia. Outro grave problema relacionado a esta classe consiste na perda de resposta do organismo com o uso prolongado (crônico).

Já as biguanidas (por exemplo, a metformina, figura 1), agem principalmente através do estímulo da gluconeogênese no fígado, promovendo a absorção de glicose. Ela promove ainda aumento da utilização periférica da glicose pelos tecidos. Porém, as biguanidas podem gerar disfunções bioquímicas em casos de uso crônico, distúrbios gastrointestinais e acidose láctica <sup>2</sup>.

Devido aos inconvenientes causados pelos fármacos disponibilizados no mercado para o tratamento do diabetes *Mellitus*, esforços tem sido realizados no sentido de se obter novos fármacos mais eficazes e seguros. Esses novos agentes devem apresentar um bom perfil farmacológico, associados a menores contra-indicações e efeitos adversos.

Chapleo demonstrou que derivados imidazolínicos apresentam bons resultados no tratamento do diabetes *Mellitus*. Dentro dessa classe, o Efaroxan, um antagonista  $\alpha_2$ -adrenoreceptor, merece destaque especial (figura 2) <sup>3</sup>.

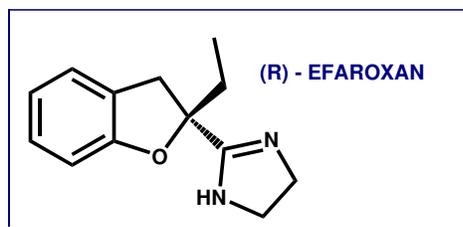


Figura 2: Efaroxan

Nos estudos dos adrenoreceptores  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$ , os derivados imidazolínicos foram identificados como possíveis agentes hipoglicemiantes <sup>4</sup>. Os receptores  $\alpha$ -

<sup>2</sup> a. Zanini, A. C.; Oga, S. *Farmacologia Aplicada*, **1994**, 5<sup>a</sup> ed, ed. Atheneu, 739p b. Le Bihan, G.; Rondu, F.; Pelé-Tounian, A.; Wang, X.; Lidy, S.; Touboul, E.; Lamouri, A.; Dive, G.; Huet, J.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Guardiola-Lemaître, B.; Manéchez, D.; Pénicaud, L.; Ktorza, A.; Godfroid, J.-J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1587 - 1603

<sup>3</sup> Chapleo, C. B. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 5, 570-576

adrenérgicos são de grande importância fisiológica e úteis na descoberta de novos fármacos, pois são alvos farmacológicos para várias respostas e problemas relacionados ao sistema autônomo simpático. Assim, existem receptores  $\alpha$ -adrenérgicos localizados nas ilhotas pancreáticas de Langerhans, que são os tecidos responsáveis pela regulação da secreção de insulina no organismo. Os derivados imidazolínicos ganharam importância nessa área, sendo que adrenoceptores  $\alpha_2$  que apresentam resposta frente aos derivados imidazolínicos, recebem a denominação de receptores I-imidazolina (subdivididos em I<sup>1</sup>, I<sup>2</sup> e I<sup>3</sup>).

Os receptores imidazolínicos tem sido alvo de estudos com foco em problemas relacionados a biociclos hormonais, doenças neurodegenerativas como mal de Parkinson e Alzheimer, doenças cardiovasculares como hipertensão entre outras. Desta forma, princípios bioativos que apresentem respostas específicas aos receptores imidazolínicos, distribuídos em diversos tecidos do organismo humano, são focos importantes de estudos biológicos e principalmente de estudos de relação estrutura atividade.<sup>5</sup>

O Efaroxan, segundo estudos Taberner, apresenta excelente seletividade para os receptores imidazolínicos, especialmente para os receptores imidazolínicos I<sup>3</sup>, que tem fundamental importância no sinal bioquímico para início do processo de liberação de insulina pelo tecido pancreático.<sup>6</sup>

O Efaroxan (figura 2), um derivado diidrobenzofurânico, apresenta um centro assimétrico num carbono quaternário. A literatura relata quatro sínteses racêmicas do Efaroxan, e apesar de algumas delas sugerirem a possibilidade de uma rota assimétrica, até o momento nenhuma síntese quiral desse fármaco foi relatada <sup>2, 7-10</sup>. Imbert realizou a resolução do racemato e identificou que o (R)-Efaroxan é aquele que possui atividade farmacológica <sup>7</sup>.

---

<sup>4</sup> Timmermans, P. B. M. W. *M. J. Med. Chem.* **1982**, 25, 12, 1389-1401

<sup>5</sup> a. Regunathan, S.; Reis, D. J. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1996**, 36, 511-544. b. Eglen, R. M.; Hudson, A. L.; Kendall, D. A.; Nutt, D. J.; Morgan, N. G.; Wilson, V. G.; Dillon, M. P. *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, 19, 381-390.

<sup>6</sup> Taberner, P.; Mayer, G.; *European Journal Of Pharmacology* **2002**, 454, 95 – 102

<sup>7</sup> Imbert, T.; Mayer, P. Patent **WO 96/35682**

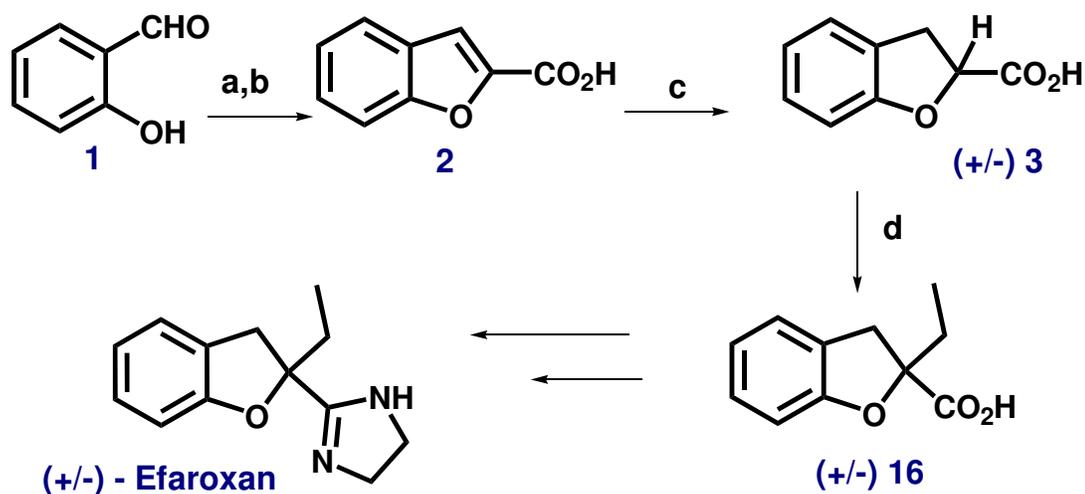
Tendo em vista a potencial utilidade dos derivados imidazolinicos, em especial o Efaroxan, novas alternativas sintéticas para sua preparação parecem oportunas, principalmente numa versão assimétrica.

## 1.2 – Sínteses Descritas

O Efaroxan é um derivado diidrobenzofurânico que apresenta um centro quaternário em sua estrutura. Na verdade, a preparação desse centro quaternário em sua forma enantiomericamente pura representa um desafio sintético bastante estimulante para um químico orgânico.

Devido a esse desafio, existem descritas na literatura algumas abordagens para a preparação do Efaroxan.

A primeira abordagem sintética foi descrita por Chapleo e cols.<sup>3</sup> A síntese racêmica desenvolvida ilustrada no Esquema 1 se baseia na preparação de um derivado diidrobenzofurânico a partir do aldeído salicílico (**1**). A geração do centro quaternário foi feita a partir de uma alquilação em posição  $\alpha$  do ácido racêmico **3** (Esquema 1).

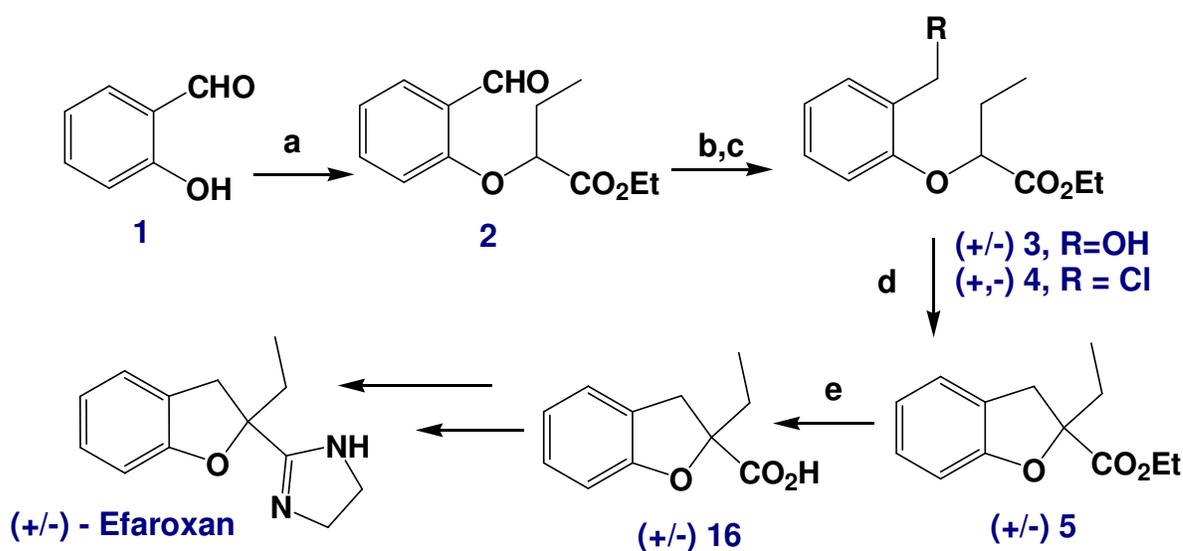


**Reagentes e condições:** a.  $\text{BrCH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; b.  $\text{KOH}$  62% para as duas etapas; c.  $\text{Na-Hg}$ ,  $\text{NaOH}$ ; d.  $\text{LDA}$  (2 eq.),  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{EtBr}$

Esquema 1: Primeira síntese descrita para o Efaroxan.

Chapleo e cols. aparentemente estavam mais preocupados com o perfil farmacológico do Efaroxan do que com a forma de prepará-lo. Infelizmente não existe nenhuma menção referente aos rendimentos globais da síntese.

Uma alternativa para a preparação do ácido **16** (ver Esquema 2) foi desenvolvida por Readhead e cols. Essa estratégia se baseia no uso de uma reação de O-alkilação do aldeído salicílico (**1**), seguida de ciclização do éter derivado. A obtenção do Efaroxan foi realizada após algumas interconversões de grupos funcionais.<sup>8</sup>



**Reagentes e condições:** a.  $\text{BrCH}(\text{Et})\text{CO}_2\text{Et}$ , NaI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 20h, 72%; b. EtO-Na/EtOH,  $\text{NaBH}_4$ , quantitativo; c.  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Piridina, 1,5h, 78%; d. NaH, N-metil-pirrolidinona, 20h; e. NaOH 2M, refluxo, 2h, 68% para as duas etapas.

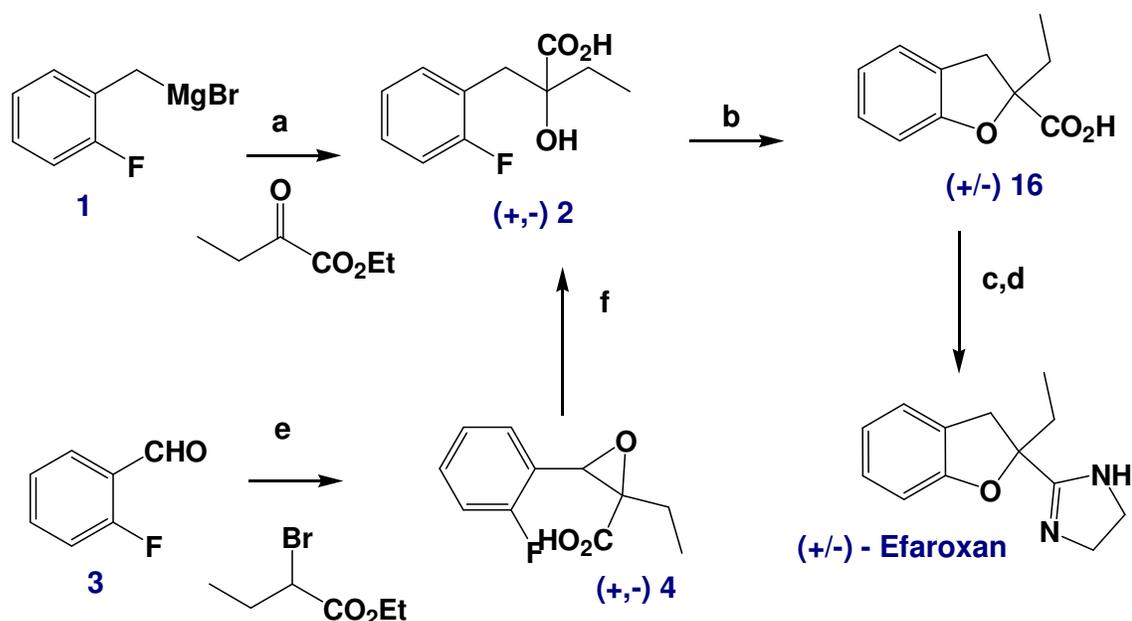
Esquema 2: Síntese proposta por Readhead e cols. para o Efaroxan

Visando estudar o Efaroxan de forma mais detalhada e sistemática, Imbert<sup>9</sup> e cols. propuseram uma estratégia sintética alternativa para a sua preparação. Essa

<sup>8</sup> Readhead, M. J.; Teddle, N. J.; Edwards, C. R.; *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24, 495-496

<sup>9</sup> a. Imbert, T.; Mayer, P.; Brunel, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9, 3021 – 3022 b. Imbert, T.; Mayer, P.; Brunel, P. **2000** Patent WO 00/02836

abordagem começa com a adição de um reagente de Grignard (**1**), preparado a partir do brometo de 2-Fluoro benzila, sobre a carbonila da cetona de um  $\alpha$ -oxoéster. O álcool quaternário **2** foi facilmente ciclizado em meio básico para fornecer o sistema diidrobenzofurânico do Efaroxan (Esquema 3). Alternativamente, a alquilação do 2-fluorobenzaldeído (**3**) com 2-bromobutirato de etila conduz ao epóxido **4**, via uma reação de Darzen. Esse epóxido pode também ser transformado prontamente no Efaroxan, utilizando uma pequena alteração na estratégia química original.



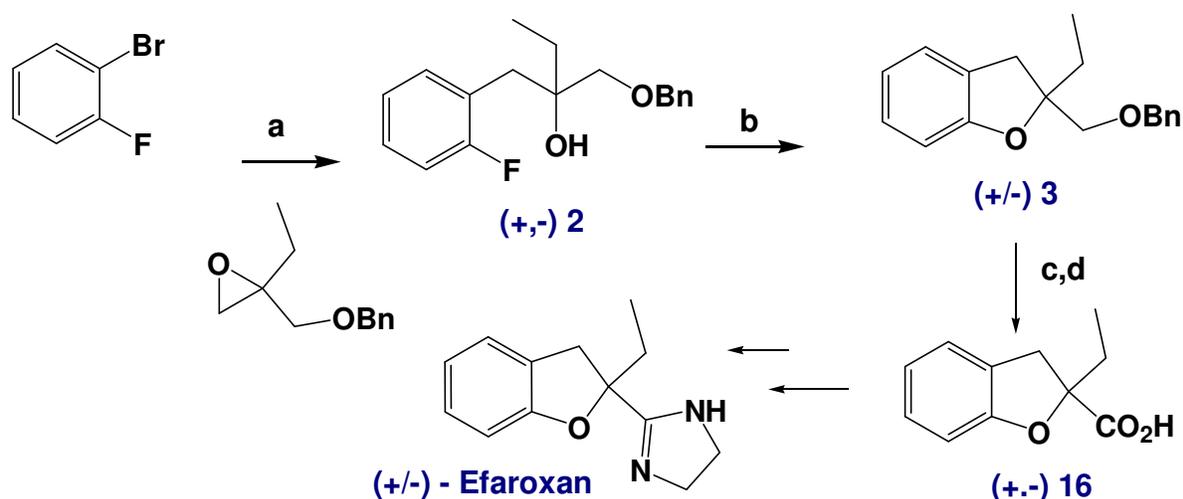
**Reagentes e condições:** a. i)  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ , 16h; ii) 1N NaOH, THF, t.a., b. NaH (2 eq.), DMF-tolueno, 16h,  $110^\circ\text{C}$ , 51% para as três etapas; c.  $\text{SOCl}_2$ , EtOH, refluxo; d.  $\text{Al}(\text{Me})_3$ , etilenodiamina, tolueno,  $0^\circ\text{C}$ , 72% para as duas etapas; e)  $t\text{-BuO-K}$  (1 eq.), dioxano,  $0^\circ\text{C}$ , 16h, 62%; f.  $\text{H}_2$ , Pd/C 10%, EtOH, 16h, 89%.

Esquema 3: Síntese proposta por Imbert e col. para o Efaroxan

Mais recentemente, Mioskowski e cols. descreveram uma estratégia sintética de acesso ao Efaroxan bastante elegante<sup>10</sup>. Essa estratégia se baseia no emprego

<sup>10</sup> Mioskowski, C.; Coutre, K.; Gouverneur, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 3023-2026

de uma reação de abertura nucleofílica regioseletiva de um epóxido, utilizando um reagente de Grignard como nucleófilo. Essa reação, permitiu preparar o intermediário-chave, no qual o centro quaternário do Efaroxan já estava incorporado (Esquema 4). O epóxido utilizado nessa sequência foi prontamente preparado a partir da 2-etilacroleína.



**Reagentes e condições:** a. Mg, THF, 10% CuBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, éter, 72%; b. 2 eq. NaH, DMF, 100°C, 73%; c. H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, EtOH, t.a., 94%; d. CrO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetona, t.a., 100%.

*Esquema 4: Síntese proposta por Mioskowski e cols. para o Efaroxan*

Apesar de permitir uma versão assimétrica, os autores realizaram essa síntese em sua versão racêmica.

A grande potencialidade do Efaroxan como possível fármaco para tratamento do *diabetes melitus* conferiu a essa molécula um razoável destaque na literatura especializada. Apesar das abordagens sintéticas já descritas e não existe na literatura nenhuma síntese assimétrica do Efaroxan e Análogos.

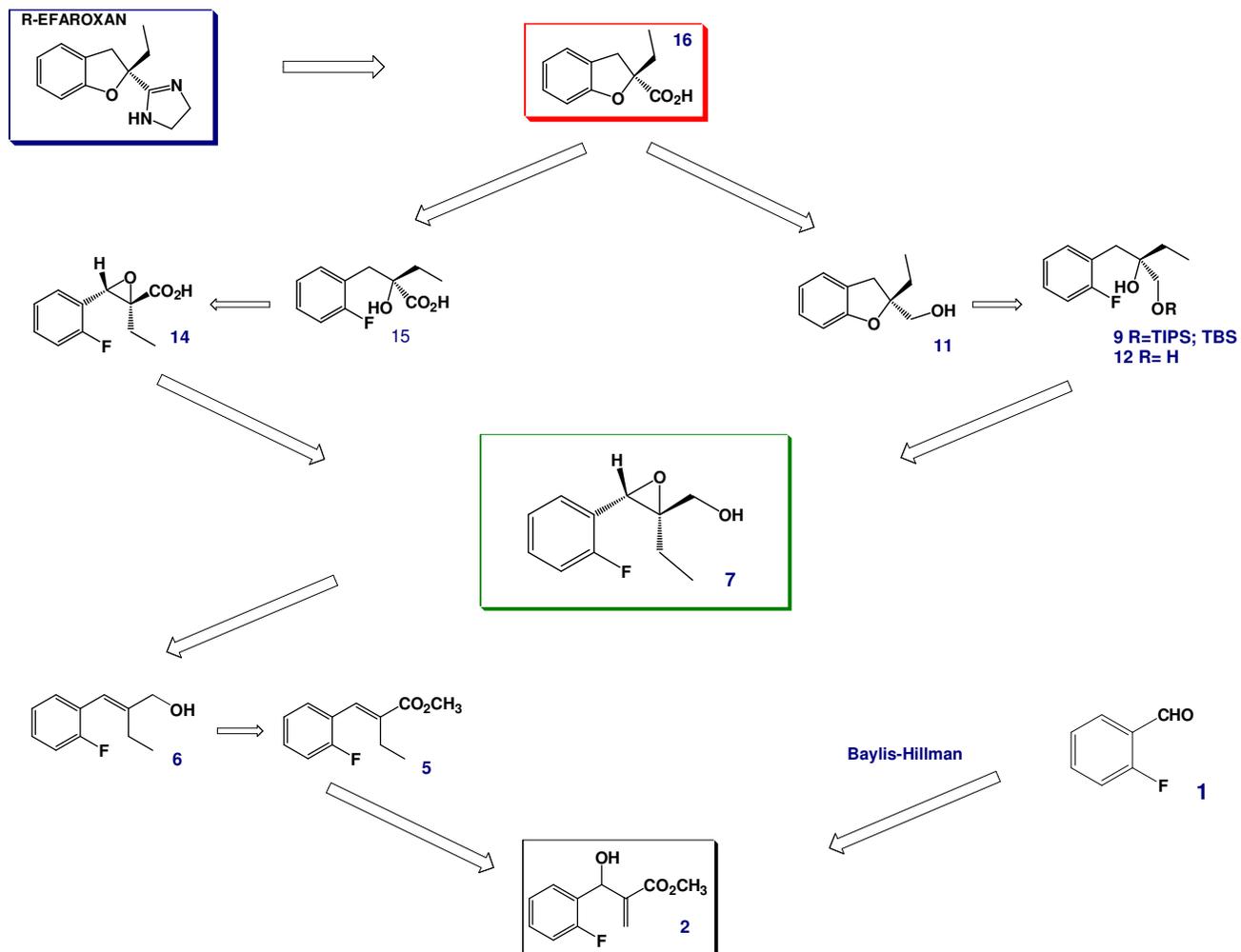
## 2 – OBJETIVOS

- O objetivo deste trabalho foi propor uma nova rota sintética para o Efaroxan em sua forma enantiomericamente pura, utilizando um aduto de Baylis-Hillman como material de partida. Esse projeto se insere numa linha de pesquisa desenvolvida pelo nosso grupo, que tem por objetivo explorar a potencialidade sintética desse tipo de substrato;

- Desenvolver estratégias para a preparação do esqueleto diidrobenezofurânico a partir de adutos de Baylis-Hillman. Na concepção desta estratégia, partimos dos pressupostos que a preparação do esqueleto 2,3-diidrobenezofurânico quiral (um centro quaternário) constitui o objetivo principal do trabalho, já que todas as sínteses descritas até o presente momento, passam obrigatoriamente por este intermediário, contribuindo não só para a preparação do Efaroxan em sua forma enantiomericamente pura, como também para a obtenção de análogos importantes descritos na literatura.

## 2.1 – ESTRATÉGIA RETROSSINTÉTICA

No nosso entender, a síntese assimétrica do R-Efaroخان pode ser realizada de acordo com a estratégia retrossintética ilustrada no Esquema 5.



Esquema 5: Análise retrossintética

Nas rotas sintéticas encontradas na literatura, o intermediário-chave para a síntese do Efaroخان é o ácido **16**<sup>3,8-10</sup> (Esquema 5). A partir desse intermediário as etapas de conversão até o Efaroخان já estão bem estabelecidas. Portanto, a síntese dos substratos **11** ou **15**, com o centro assimétrico definido, podem assegurar a síntese da nossa estrutura alvo e de outros derivados. O álcool

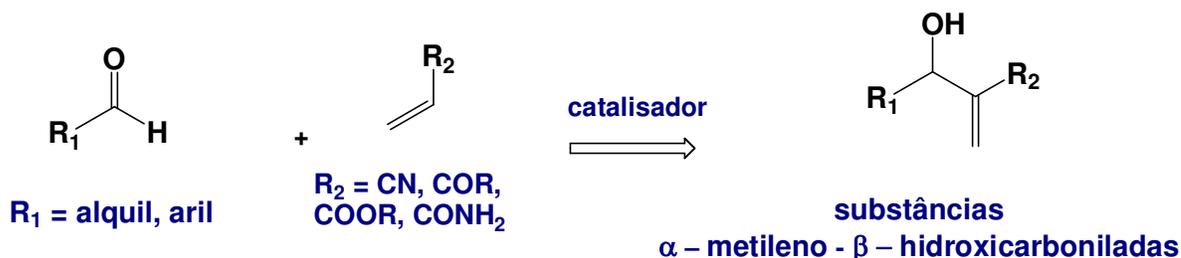
diidrobenzofurânico **11** pode ser obtido a partir de uma substituição nucleofílica aromática envolvendo a participação do álcool terciário e o átomo de flúor em posição *orto* no anel aromático da estrutura **9**. Alternativamente, o álcool diidrobenzofurânico **11** pode ser preparado a partir do diol **12**.

Uma outra alternativa para preparação do ácido **16** seria a partir do  $\alpha$ -hidroxiácido **15**. Esse último seria obtido diretamente do epoxiácido **14**, através de uma reação de abertura regiosseletiva do epóxido. Por sua vez, os compostos **9**, **12** e **14** podem ser obtidos a partir do epóxido quiral **7**. Na formação desse epóxido podemos gerar o centro estereogênico presente na molécula do Efaroxan.

O epóxido **7** pode ser obtido, enantiomericamente puro, através de uma reação de epoxidação assimétrica de Sharpless, realizado sobre o álcool alílico **6**, no qual a configuração *E* da dupla ligação esteja definida. O álcool alílico **6** pode ser obtido pela redução do éster cinâmico **5**, que por sua vez pode ter sua preparação assegurada a partir do aduto de Baylis-Hillman **2**, através de uma reação de acetilação e adição conjugada de um organo-cuprato, seguida de eliminação do resíduo acetila, num mecanismo  $S_N2'$ . Finalmente, o aduto de Baylis-Hillman **2** pode ser obtido entre a reação do 2-fluorobenzaldeído **1** e acrilato de metila.

### 3 - A REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN

A reação de Baylis-Hillman pode ser considerada como a condensação entre ésteres, nitrilas, amidas ou cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (nucleófilos) e carbonos eletrofílicos  $sp^2$  (normalmente aldeídos), na presença de catalisador (aminas terciárias ou fosfinas), levando à formação de substâncias  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -hidroxicarboniladas. Essa pode ser caracterizada como uma reação de formação de ligação carbono-carbono<sup>11</sup>. A reação original foi inicialmente descrita por Morita em 1968 e patenteada por Baylis e Hillman em 1972 (Esquema 6)<sup>12</sup>. A diferença entre os métodos descritos por Morita e Baylis e Hillman se refere aos catalizadores utilizados. O trabalho de Morita descreve o uso de fosfinas, enquanto os estudos de Baylis e Hillman descrevem o uso de DABCO, pode ser utilizado com maior facilidade.



Esquema 6: Reação de Baylis-Hillman

Esta reação tem recebido especial atenção na síntese orgânica devido as seguintes vantagens:

- ela é regio, quimio e estereoseletiva;
- Baixo custo, pois requer condições brandas, como temperatura ambiente, não necessita de atmosfera inerte, solventes de baixo custo como metanol, diclorometano, tetrahydrofurano e mesmo água;

<sup>11</sup> Drewes, S. E., *Tetrahedron*, **1988**, 15, 4653-4670

<sup>12</sup> A. B. Baylis and M. E. D. Hillman, German Patente 2155113,1972. *Chem. Abstr.* **77**, 34174q (1972)

- Permite a obtenção de moléculas polifuncionalizadas, que através de várias interconversões funcionais, podem servir de substratos para a síntese de moléculas de grande interesse sintético e comercial, como fármacos <sup>13</sup>.

### 3.1 – Mecanismo da reação

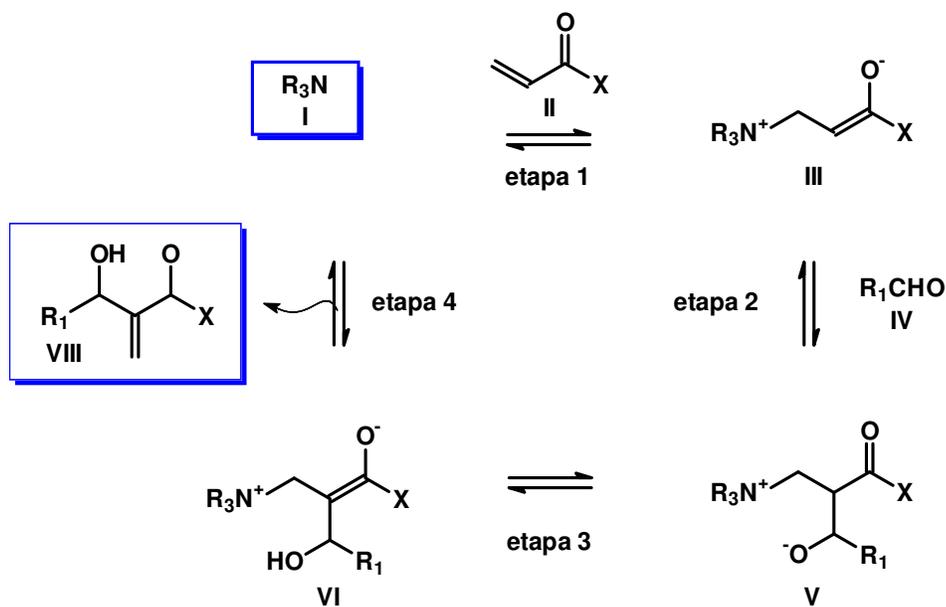
O mecanismo de reação mais aceito é apresentado no Esquema 2. Na primeira etapa, o nucleófilo  $\alpha,\beta$ -insaturado **II** sofre uma adição do tipo Michael pelo catalisador, gerando o *zwitterion* **III**. É importante ressaltar que quanto mais eletrôn-retirador (EWG) for o sistema ligado ao carbono  $\alpha$ , como um éster ou uma nitrila, mais eficiente será a adição do tipo Michael, e por isso acrilatos são considerados os nucleófilos mais eficientes.

O *zwitterion* **III** reage agora com o aldeído **IV**, numa condensação do tipo aldólica, levando ao alcóxido **V**, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato **VI**. Nesta fase, a decomposição do intermediário **VI** fornece o produto  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metileno carbonilado **VII**, via um mecanismo  $E_2$  ou  $E_{1cB}$ , recuperando o catalisador **I** (Esquema 7). <sup>11-14</sup>

---

<sup>13</sup> a. Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química Nova* **2000**, 23, 98-101 b. Ciganek, E. *Organic Reactions*, Wiley: New York, **1997**; Vol. 51. Chapter 2, p 201 c. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001 – 8062 d) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyarayama, T., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-891

<sup>14</sup> Fort, Y.; Berthe, C.; Caubere, P. *Tetrahedron*, **1992**, 31, 6371-6384



Esquema 7: Mecanismo proposto para a reação de Baylis-Hillman

Estudos recentes efetuados em nosso grupo de pesquisa permitiram caracterizar todas as etapas deste ciclo catalítico, através do uso de espectrometria de massas, utilizando um sistema de ionização por “eletrospray”, acoplado a um sistema MS/MS<sup>15</sup>.

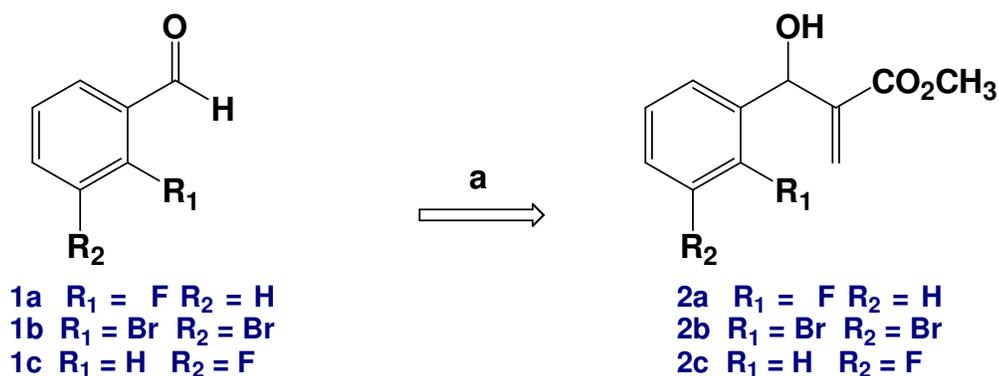
<sup>15</sup> a. Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayama, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-891

b. Santos, L.S.; Pavam, C.H. Almeida, W.P.; Coelho, F.; Eberlin, M.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4330-4333. c. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980-3987. d. Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Llyod-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1706-1708

## 4 – RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 - Preparação dos adutos de Baylis-Hillman

Inicialmente foi preparado neste trabalho três adutos de Baylis-Hillman. Um deles, o formado a partir do 2-fluor-benzaldeído (**1a**) seria o utilizado para iniciar a síntese, e os outros dois, 2-bromo-benzaldeído(**1b**) e 3-flúor-benzaldeído(**1c**) seriam utilizados, posteriormente, numa possível preparação de análogos. Todos os aldeídos reagiram com acrilato de metila para fornecer os respectivos adutos. (Esquema 8).



*Reagentes e condições: a) DABCO,  $H_2C=CHCO_2Me$ , MeOH, 40 °C, )))*

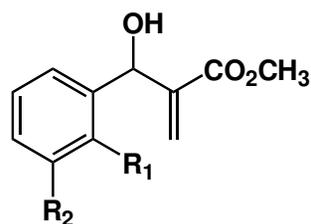
*Esquema 8: Reação de Baylis-Hillman: adutos obtidos e aldeídos utilizados*

Todas as reações ocorreram nas mesmas condições, variando apenas o tempo e os rendimentos, considerando a recuperação dos aldeídos que não reagiram (Tabela 1). A tabela 2 mostra os dados relativos as análises dos espectros de RMN  $^1H$  e RMN  $^{13}C$  de **2a**, **2b** e **2c**.

Tabela 1: Resultados obtidos na reação de Baylis-Hillman com os aldeídos 1

<b>Aldeído</b>	<b>Tempo de reação (horas)</b>	<b>Rendimentos<sup>a/b</sup> (%)</b>
1a	16	99 / 80
1b	26	73 / 60
1c	26	70 / 58

a) rendimento considerando a recuperação do aldeído b) rendimento sem considerar a recuperação do aldeído.

Tabela 2: Dados de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  dos compostos **2a**, **2b**, **2c**

2a R<sub>1</sub> = F R<sub>2</sub> = H  
 2b R<sub>1</sub> = Br R<sub>2</sub> = Br  
 2c R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = F

Grupos	Nº de grupos			$\delta$ $^1\text{H}$ (ppm)			J (Hz)			m			$\delta$ $^{13}\text{C}$ (ppm)		
	2 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	2 <sup>c</sup>	2a	2b	2c	2a	2b	2c	2a	2b	2c	2a	2b	2c
<b>CH<sub>3</sub></b>	1	1	1	3,75	3,77	3,73	-	-	-	s	s	s	52,05	52,14	52,05
<b>CH<sub>2</sub></b>	2	2	2	5,87; 5,75	5,94; 5,56	5,83; 5,53	-	-	-	s	s	s	115,08	122,93	114,66
<b>CH</b>	5	5	5	7,02- 7,47; 6,33	7,54- 7,16; 6,34	7,30- 6,95; 6,34	-	-	-	m	m	m	128,09; 127,95; 126,38; 124,10; 67,00	132,63; 129,18; 128,24; 126,95; 71,67	141,22; 129,80; 126,46; 121,94; 72,69
<b>Cq</b>	4	4	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	166,61; 161,42; 158,15; 140,58	166,75; 141,20; 140,33; 132,60	166,36; 164,25; 160,99; 143,77
<b>OH</b>	1	1	1	2,90	2,94	2,90	-	-	-	s	S	s	-	-	-

Os espectros de massa de alta resolução se mostraram compatíveis com as estruturas propostas.

Os espectros de infra-vermelho dos compostos **2a**, **2b** e **2c** mostram uma banda larga de deformação axial de OH em  $3.437\text{ cm}^{-1}$  para **2a** e **2b**,  $3.420\text{ cm}^{-1}$  para **2c**, além absorções em  $1.721$ ,  $1.717$  e  $1.718\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, atribuídas as carbonilas dos ésters <sup>16</sup>.

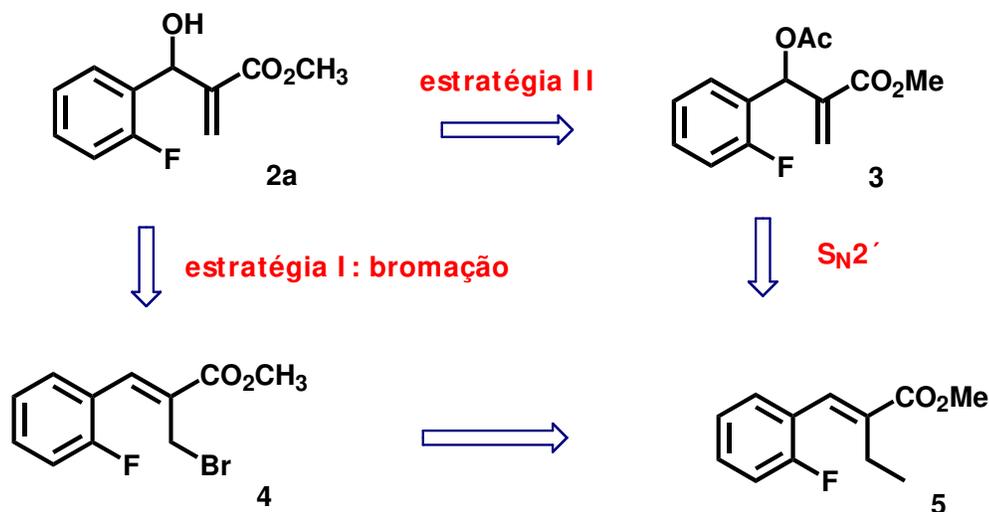
#### 4.2 – Estratégias para obtenção do composto 5

Nesta etapa do trabalho, seria necessário preparar o composto **5**, que é o precursor necessário para obtenção do álcool alílico (Esquema 9). Para tanto, seria preciso homologar mais uma unidade de carbono no carbono terminal da dupla ligação do aduto de Baylis-Hillman. Essa transformação levaria ao resíduo etil, e ao mesmo tempo permitiria deslocar a ligação dupla para a posição adequada (conjugada ao anel benzílico), o que permitiria formar o álcool alílico desejado.

A sequência de etapas que permitiu preparar o álcool alílico **6** a partir de **5**, será descrita. Convém ressaltar que foram analisadas duas alternativas para prepararmos o cinamato **5**, aqui descritas de forma resumida, conforme o Esquema 9:

---

<sup>16</sup> Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7437-7447



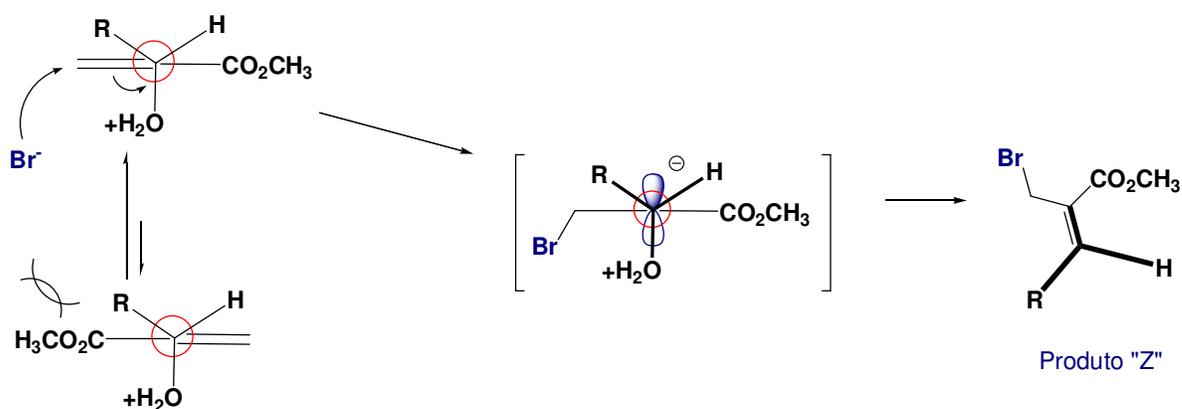
Esquema 9: Estratégias para obtenção do cinamato 5

- **Estratégia I:** Fazer a adição conjugada de um brometo à dupla ligação do aduto **2a**, pelo tratamento com HBr/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Essa adição vai deslocar para a posição necessária numa reação do tipo 1,4, seguida de eliminação da hidroxila (S<sub>N</sub>2'), numa reação regio e Z-estereosseletiva, e na etapa seguinte substituir o bromo pela metila utilizando um reagente de Gilman do tipo (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi;

- **Estratégia II:** Fazer a adição direta ao carbono eletrofílico da dupla ligação, utilizando organometálicos de cobre, como reagentes de Gilman ou Grignard/CuI<sub>cat</sub>. Para que a reação ocorra da forma desejada, adições a sistemas α,β-insaturados utilizando nucleófilos organometálicos necessitam de um bom grupo abandonador no carbono ligado ao carbono β, para formalizar uma adição do tipo 1,4 seguida de uma eliminação (S<sub>N</sub>2'). Desta forma, foi necessário fazer uma acetilação da hidroxila, antes de realizar os testes, para disponibilizar o grupo abandonador exigido.

#### 4.2.1.1 – Estratégia I – bromação do aduto 2a

Uma alternativa para a obtenção de **5** seria realizar uma halogenação da dupla do aduto **2a** frente HBr/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ocasionando deslocamento da dupla para posição benzílica e conseqüente eliminação da hidroxila, numa reação do tipo S<sub>N</sub>2' Z-estereosseletiva, formando o cinamato bromado **4**. Segundo Hoffman, em um ataque de um nucleófilo ao carbono β-metilênico numa reação como a descrita aqui, a formação de um produto na configuração *trans* seria favorecida, devido o impedimento estérico no ataque da espécie nucleofílica ao carbono eletrofílico (Esquema 10)<sup>17</sup>. Em seguida, seria feita a substituição do bromo por uma metila, utilizando dimetilcuprato de lítio.



Esquema 10: Modelo Z-estereosseletivo de Hoffman

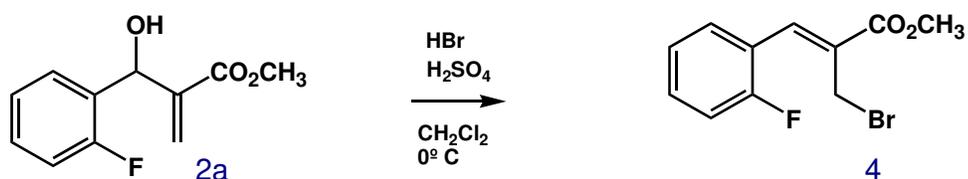
Inicialmente, na reação de bromação do aduto **2a**, adicionou-se 2 equivalentes de HBr na presença de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> utilizando diclorometano como solvente, a 0 °C, em 5 horas de reação. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), fornecendo o produto **4** num rendimento de 51%. Visando aumentar esse rendimento a reação foi deixada por mais tempo, entretanto não identificou-se evolução da reação, sendo que o material de partida não foi

<sup>17</sup> Buchholz, R, Hoffman, M. R., *Helv. Chim. Acta*, **1991**, 74, 1213-1220

consumido totalmente. Isolou-se um óleo límpido que solidifica a baixa temperatura.

Tentou-se otimizar a reação de bromação, variando a concentração do ácido sulfúrico, descrito na literatura numa proporção de 2,85 equivalentes, que achamos ser alta, podendo ocasionar a hidrólise do éster. Os testes foram realizados conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3: Variações da quantidade de  $H_2SO_4$  na reação de bromação do aduto **2a**



entrada	HBr (eq)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (eq)	Rendimentos (%)
1	2	2,85	50
2	2	2	54
3	2	1,7	60
4	2	1,2	50
5	2	1,0	45

Não houve variação significativa dos rendimentos, sendo que a melhor relação foi de 1,7 equivalentes para o  $H_2SO_4$  concentrado. O tempo das reações foi de 12 horas, não variando, o que reforça a hipótese de hidrólise do éster ser a causa dos rendimentos não serem muito bons.

Tentou-se ainda realizar a bromação utilizando 1,1 equivalentes de NBS e 1,2 equivalentes de  $Me_2S$ , conforme descrito por Hoffman para adutos de Baylis-Hillman alifáticos<sup>18</sup>. Os dados espectrais do produto isolado foram compatíveis com o padrão bromato alílico **4**, porém o rendimento da reação foi de 35%.

<sup>18</sup> Hoffman, H. M. R., Rabe, J, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 10, 796-797

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4** mostrou o desaparecimento dos hidrogênios do grupo  $\alpha$ -metileno (6,33 e 5,87 ppm) e o forte deslocamento do hidrogênio benzílico, agora ligado a um carbono  $\text{sp}^2$ , que aparece em 8,10 ppm, integrando para 1H. Há também o surgimento de um sinal em 4,55 ppm, integrando para 2H, referente aos hidrogênios do metileno ligado ao bromo adicionado.

No espectro de infra-vermelho, observou-se o desaparecimento da banda de OH e manteve-se a banda da carbonila, em  $1714\text{ cm}^{-1}$ .

#### **4.2.1.2 - Estratégia I – Alquilação do cinamato bromado **4** frente $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$**

Tendo realizado os testes de bromação do aduto **2a**, partiu-se para testes que visavam substituir o bromo do composto **4** pelo grupo metila, utilizando dimetilcuprato de lítio.

A reação durou 1 hora e foi acompanhada por CCD (cromatografia de camada delgada) e por CG (cromatografia gasosa). Na CCD visualizamos a evolução da reação, sendo que o produto formado era menos polar do que o cinamato bromado **4**. Realizamos então análises no CG e constatamos que a mancha que visualizamos na CCD na verdade eram dois produtos, numa proporção 2:1, sendo **5** o produto a 33,3% e outro produto majoritário a 66,6%. Purificamos o bruto reacional e analisamos a mistura (que não foi possível separar) no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 3).

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  revelou que duas reações estavam competindo. A substituição do bromo pela metila levando à formação do cinamato  $\alpha$ -substituído **5**, e a reação de adição conjugada do cuprato, seguida da eliminação do bromo para fornecer o composto **5a** (Esquema 11).

---

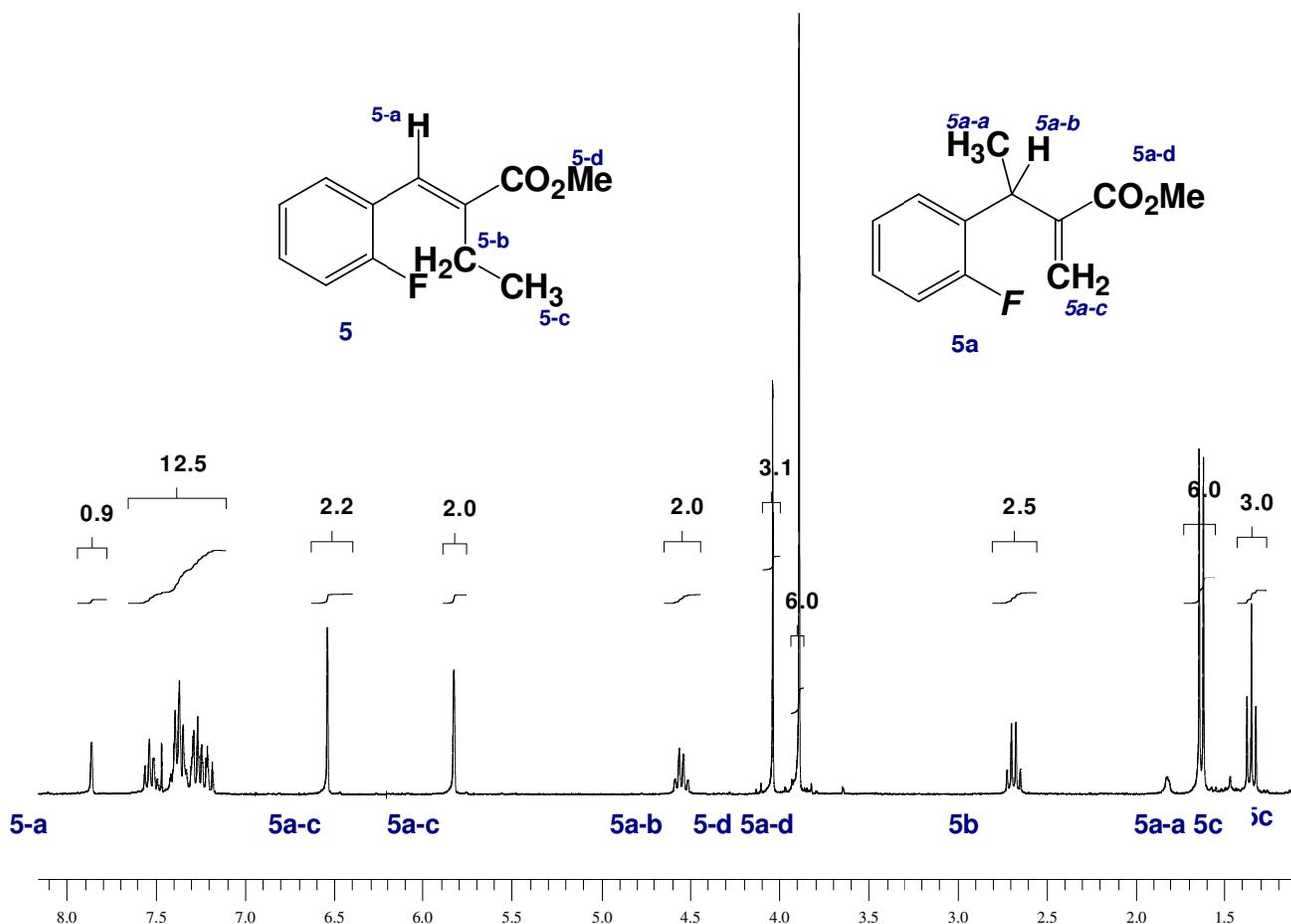
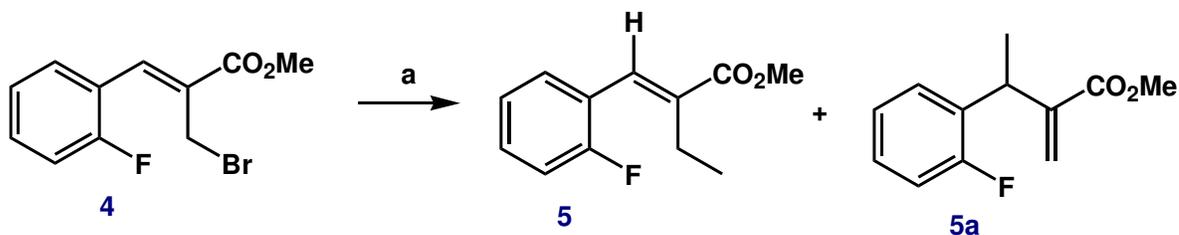


Figura 3: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura **5** e **5a**.



reagentes e condições: a)  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ , éter,  $0^\circ\text{C}$ , 60%, 1:2 (produto **5** para **5a**)

Esquema 11: Alquilação do cinamato bromado **4** frente  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$

Teoricamente considerou-se que essa adição ao carbono olefínico do composto **4** pudesse ocorrer, entretanto dados de literatura relatam que entre uma adição 1,4 a uma olefina, e a substituição nucleofílica em um brometo de alquila

ou vinila, a substituição seria favorecida, na escala de reatividade de alquilocupratos de lítio<sup>19</sup>. Não esperava-se que a reação S<sub>N</sub>2' formando **5a** fosse favorecida frente a S<sub>N</sub>2 formando **5**, pois esse tipo de regioseletividade é demonstrado quando utiliza-se condições mais drásticas, como alquilação com nucleófilos de zinco na presença de [Cu(MeCN)<sub>4</sub>]BF<sub>4</sub> catalítico, sendo que não se utiliza o ânion metila como nucleófilo<sup>20</sup>. Infelizmente também não foi possível separar os produtos **5** e **5a**, inviabilizando o estudo e a otimização da reação, pois não resolveria o objetivo proposto.

A proposta sugerida seria que no caso de **4**, o carbono sp<sup>2</sup> benzílico é bastante eletrofílico, pois está conjugado a dois sistemas elétron-retiradores: a um anel aromático substituído em posição *orto* por um átomo de flúor e a um éster. Além disso, o brometo em posição alílica funciona como um bom grupo abandonador.

Apesar do insucesso dos testes para obter **5** pela **estratégia I**, encontrou-se outras utilidades sintéticas para adutos de Baylis-Hillman modificados como o exemplo **4**, considerando que no futuro pode-se realizar estudos de adição a sistemas semelhantes, variando os nucleófilos de cupratos, por exemplo, fazendo a homologação de ligações carbono-carbono adjacentes a anéis aromáticos.

#### 4.2.2.1– Estratégia II - Acetilação do aduto **2a**

Na acetilação do aduto **2a**, utilizou-se cloreto de acetila na presença de 4-dimetil-aminopiridina (DMAP) catalítico e trietilamina, em diclorometano. A reação foi acompanhada por CCD e durou 12 horas até todo material de partida ser consumido. O rendimento obtido foi de 90%, e a purificação resumiu-se em uma filtração com uma pequena camada de sílica, isolando um óleo amarelado (**3**).

A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H do produto **3** mostrou um singlete em 2,11 ppm integrando para 3H, referente à metila do grupo acetila. Os sinais dos grupos

---

<sup>19</sup> a) Lipshutz, B. H., Sengupta, S. *Org. React* **1992**, 41, 135-631 b) Posner, H. P., *An introduction to Synthesis Using Organocopper Reagents*, Wiley, New York, **1980**, p. 5.

<sup>20</sup> Borner, C., Gimeno, J., Gladioli, S., Goldsmith, P. J., Razamazzotti, D., Woodward, S. *Chem. Commun.*, **2000**, 2433-2434

metilenos deslocaram-se um pouco, em torno de 6,45 e 6,90 ppm, integrando para 1H cada um. O sinal da hidroxila em 2,90 ppm do espectro do aduto **2a**, desapareceu.

A análise do espectro de infra-vermelho evidenciou o desaparecimento de uma banda larga em  $3.437\text{cm}^{-1}$ , atribuída à deformação axial de OH, e o aparecimento de uma banda larga da carbonila, em  $1715\text{cm}^{-1}$ .

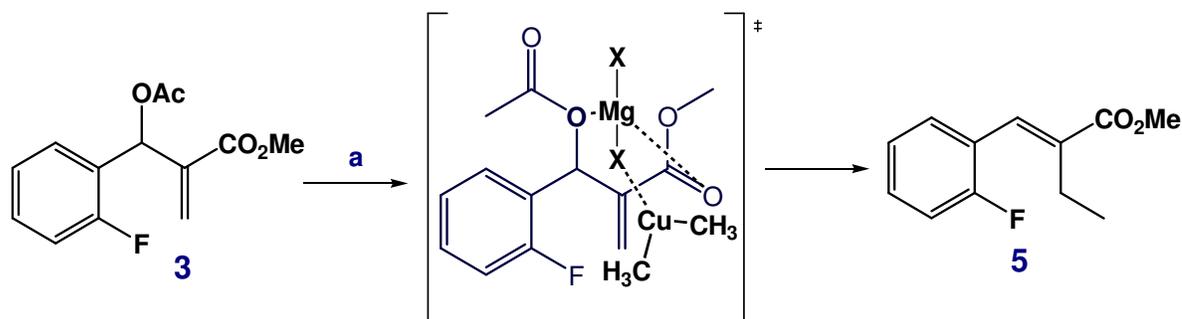
#### 4.2.2.2 – Estratégia II – Obtenção do cinamato **5** utilizando reagente de Grignard

Uma alternativa para obter **5** seria através de reagentes de Grignard, no caso uma espécie  $\text{CH}_3\text{MgX}$ . Porém, o aduto de Baylis-Hillman acetilado **3** possui um éster, que poderia ser alquilado gerando sub-produtos. Para contornar esse problema, encontramos um sistema que se adaptaria para este padrão. Neste caso, um reagente de Grignard faria a adição 1,4 da metila ao carbono eletrofílico da dupla ligação do aduto, deslocando a dupla eliminando a hidroxila (ativada com um bom grupo abandonador), formando assim o cinamato **5**.

Para tanto, foi utilizado  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  na presença de CuI catalítico, metodologia utilizada para ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. A utilização de CuI catalítico leva à geração de um reagente alquilcobre “in situ”, através de uma reação de transmetalção com  $\text{Mg}^{21}$ . (Esquema 12).

---

<sup>21</sup> a) Kato, K., Suemune, H., Sakai, K., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 31, 4979-4980 b) Amri, H., Villieras, J., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 45, 5521-5524 c) Takahashi, T., Hori, K., Tsuji, J., *Chem. Lett.*, **1981**, 1189-1192 d) review: Magid, R. M., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1901-1930



Reagentes e condições: a)  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ ,  $\text{CuI}_{\text{cat}}$ , THF,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , 24 Hs, 10%

Esquema 12: Obtenção do cinamato 5 utilizando reagente de Grignard

Acompanhou-se a reação por CCD e CG, e considerando que o tempo de retenção do produto já era conhecido (CG) e  $R_f$  (CCD), após 2 horas de reação, o CG indicava que o produto já havia sido convertido, porém a reação não evoluiu além de 10%. A reação foi deixada por 24 horas, porém não observou-se mudanças significativas. O aumento da concentração do  $\text{CuI}$  de 2,5 mol% (valor da literatura <sup>21b</sup>) até 10 mol% não causou nenhuma alteração no rendimento da reação. Aumentou-se também a quantidade de  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  de 1,5 equivalentes (valor da literatura <sup>21b</sup>) até 2,5 equivalentes, porém além de não variar o rendimento, observamos o aparecimento de sub-produtos. O produto formado estava de acordo com os valores do padrão no CG e na CCD, e após purificação, confirmou-se também por RMN  $^1\text{H}$ .

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  demonstrou todos os sinais bem definidos e atribuídos (Figura 4). O sinal da carbonila do grupo acetila desapareceu, dando lugar ao sinal da metila proveniente da alquilação, um tripleto em 1,13 ppm. O hidrogênio benzílico em 7,65 ppm, condiz com a estereoquímica *E*, de acordo com os cálculos teóricos para o composto 5, onde o valor calculado é de 7,46 ppm<sup>22</sup>:

<sup>22</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. X *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos* 2000, 6 ed., LTC, p. 193

$$\delta_{\text{H}} = 5,25 + 1,35 \text{ (aromático } \textit{geminal}) + 1,15 \text{ (éster } \textit{cis}) - 0,29 \text{ (alquila } \textit{trans})$$
$$= 7,46 \text{ ppm}$$

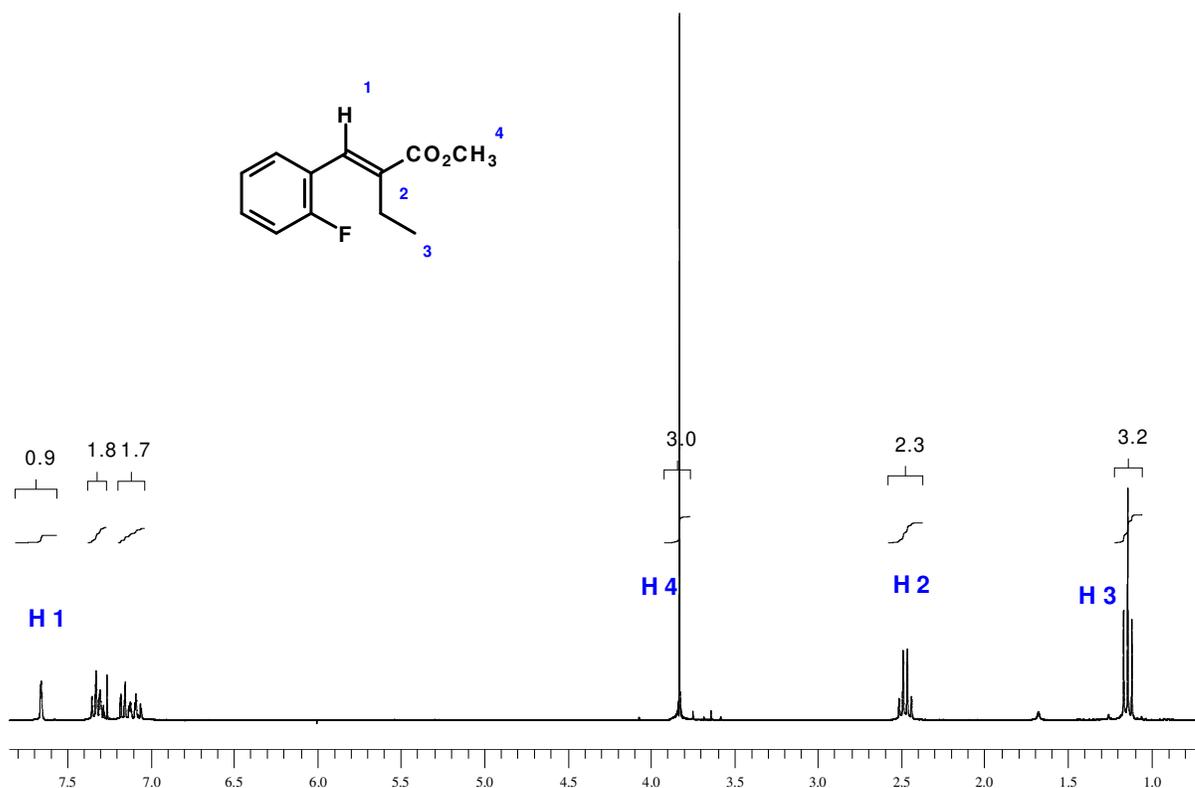
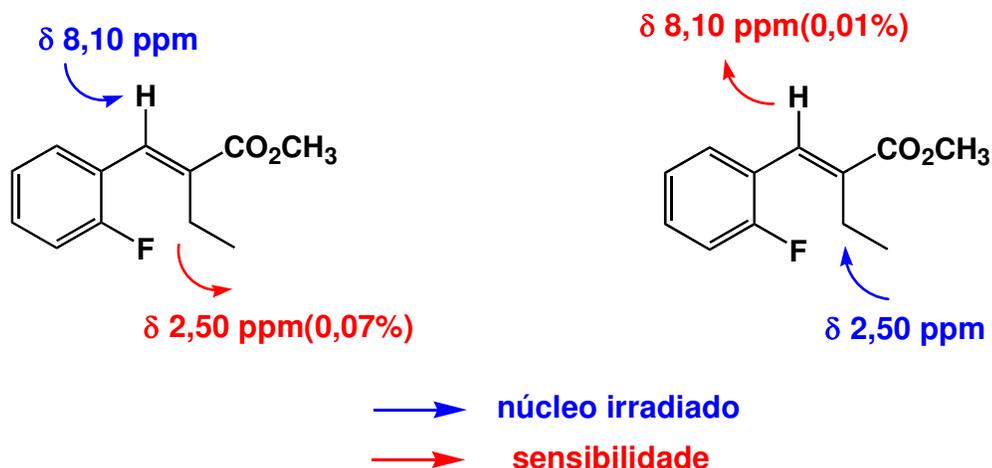


Figura 4: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5**.

Além do cálculo teórico condizente com o encontrado no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , confirmou-se também a estereoquímica *E* através da análise de *NOESY*. Os sinais dos hidrogênios do grupo metileno e do hidrogênio benzílico foram irradiados dando origem a incrementos muito discretos, o que é condizente para uma configuração da dupla *E*. Os resultados obtidos no incremento da absorção estão mostrados no Esquema 13:



Esquema 13: Dados obtidos da análise de NOESY do cinamato 5

Desta forma, obteve-se baixa sensibilidade de um para o outro, razoável para uma configuração de dupla ligação *E*.

O espectro de massa de alta resolução foi condizente com a fórmula molecular, e o desvio do valor do íon molecular ficou em 0.0006%. Observa-se também um fragmento em 177/30%, relativo a perda de 31 unidades, condizente com uma perda de OCH<sub>3</sub> do éster.

#### 4.2.2.3 – Estratégia 2: Obtenção do cinamato 5, utilizando reagente de Gilman

Outra alternativa testada foi aquela em que colocamos o aduto acetilado **3** na presença de dimetilcuprato de lítio (reagente de Gilman), que é um excelente nucleófilo para uma reação de adição conjugada.

É importante destacar que até onde sabemos, só existe um exemplo de adição 1,4 ao carbono eletrofílico da olefina de um aduto de Baylis-Hilman utilizando reagente de Gilman. Contudo, o sistema é completamente diferente do

apresentado aqui, e a reação é uma adição 1,4 comum a ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, sem que haja um mecanismo do tipo  $S_N2'$ <sup>23</sup>.

Houveram muitos problemas relacionados aos rendimentos nessa fase, e necessitou-se fazer uma série de otimizações, conseguindo um rendimento máximo de 50%.

O primeiro problema estava em encontrar uma metodologia adequada para o tratamento da reação. Inicialmente a fase orgânica era lavada várias vezes com uma solução  $NH_4OH$  10% até a completa retirada do cobre, necessitando portanto de uma grande quantidade de solução aquosa. Porém, quando se recuperava o bruto reacional, a massa era muito pequena, deixando dúvidas se havia perda de material na água-mãe. Existem inúmeras metodologias para tratamento de reações usando reagentes de Gilman, contudo todas se baseiam na lavagem da fase orgânica com soluções de  $NH_4OH$  e/ou  $NH_4Cl$ . Os testes realizados levaram aos resultados resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Otimização do tratamento da reação com  $(CH_3)_2CuLi$

Entrada	$NH_4OH$ <sup>b</sup>	$NH_4Cl$ <sup>b</sup>	Bruto (%) <sup>a</sup>	Rendimento (%)
<b>1</b>	10% <sub>aq</sub>	-	55	30
<b>2</b>	puro	-	74	32
<b>3<sup>c</sup></b>	-	Sol. Saturada	70	25
<b>4</b>	10% <sub>aq</sub>	Sol. Saturada	80	30
<b>5</b>	puro	Sol. Saturada	93	39

a) percentagem relativa à quantidade de massa do material de partida utilizado b) na mistura das soluções sempre usamos uma relação 1:1 v/v c) houve degradação formando muitos subprodutos

Como pode ser visualizado na Tabela 4, a melhor condição encontrada foi utilizando solução saturada de  $NH_4Cl$  e  $NH_4OH$  1:1 (entrada **5**) em um volume 10 vezes menor do que a entrada **1**, onde recuperou-se 93% da massa inicial da reação. Todas reações foram feitas com 3,17 mmol do aduto acetilado **3** (800 mg).

<sup>23</sup> Burger, K., Golubev, S., Sergeeva, N. N., *Synthesis*, **2001**, 2, 281-285

Identificou-se assim que estava ocorrendo uma reação paralela. Foi possível então isolar grande quantidade de um material mais polar, que provavelmente solubilizava na água-mãe, e talvez explique as dificuldades para recuperar o bruto da reação. Pelo CG, visualizamos os dois compostos, no caso **5** e o produto polar (**5b**).

Inicialmente não foi possível identificar o que era este produto, pois não foi possível purificá-lo satisfatoriamente. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  não era muito definido, devido a possível existência de traço de metal contaminando o substrato.

Foi necessário a partir deste ponto realizar um estudo mais detalhado da reação. Para melhor compreensão da formação dos produtos, acompanhou-se a reação pelo CG para entender em qual velocidade os dois produtos eram formados. Quando era adicionado o aduto **3** ao meio reacional (éter +  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ ), imediatamente era formado o subproduto **5b** e o produto **5**, numa proporção 3:2, com um rendimento de isolamento do cinamato **5** constante na casa dos 40%, com total consumo de **3**, e recuperação do produto **5b** numa quantidade de massa coerente com a quantidade usada de material de partida.

A estratégia adotado foi inverter a ordem de adição da reação, onde, o invés de adicionar o aduto **3** ao meio reacional com  $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$ , passou-se a fazer o contrário, mantendo todas as relações de equivalência e concentração. Como a solução de cuprato era adicionada via cânula, misturou-se uma pequena quantidade desta, analisando a reação no CG imediatamente. O produto **5** passou a ser formado antes de **5b**, porém quando completou a adição de todo cuprato, **5b** havia sido formado novamente, nas mesmas proporções. A hipótese que foi levantada seria que o produto **5** estaria reagindo com outra unidade de cuprato (fazendo uma adição ao carbono eletrofílico da dupla de **5**), porém isso não explicaria a alta polaridade do produto **5b**.

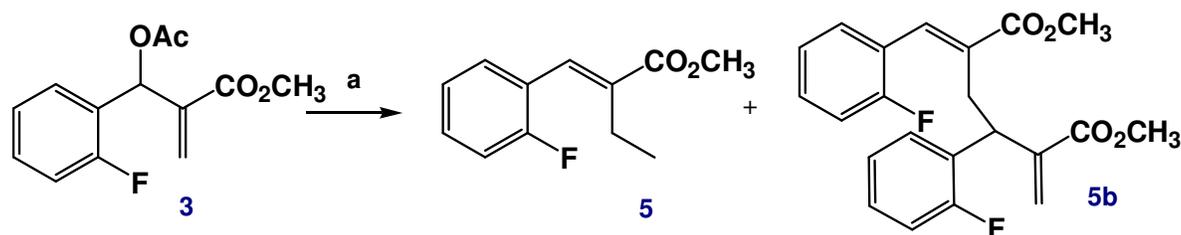
Passou-se então a baixar gradativamente a temperatura da reação de forma que se fosse possível acompanhar melhor a sua velocidade. Os dados obtidos estão na Tabela 5.

Tabela 5: Estudo da variação da temperatura na adição com  $(CH_3)_2CuLi$  ao composto **3**

entrada	Temperatura ( °C)	Tempo (min)	Produto 5 (%)		Produto 5b (%) <sup>b</sup>	
			% <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>	% <sup>a</sup>	% <sup>b</sup>
1	0	1	42	39	58	50
2	-20	8	45	40	55	50
3	-30	15	58	44	42	38
4	-50	20	70	50	30	25

a) percentagem do bruto no CG b) percentagem isolada

Felizmente a reação passou a apresentar resultados melhores. Na entrada 4, à uma temperatura de  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a conversão do cinamato **3** foi de 50% e de **5b** foi de 25%. A reação passou a ser mais limpa, de forma que foi possível purificar o composto **5b**, e identificá-lo. A análise de RMN  $^1\text{H}$  revelou uma espécie de dimerização, cujo mecanismo de formação não foi completamente esclarecido. (Esquema 14; Figura 5)



Reagentes e condições: 1,1 eq  $CH_3CuLi$ , éter etílico,  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 20 min, **5** (50%) e **5b** (25%)

Esquema 14:Obtenção do cinamato **5** utilizando reagente de Gilman

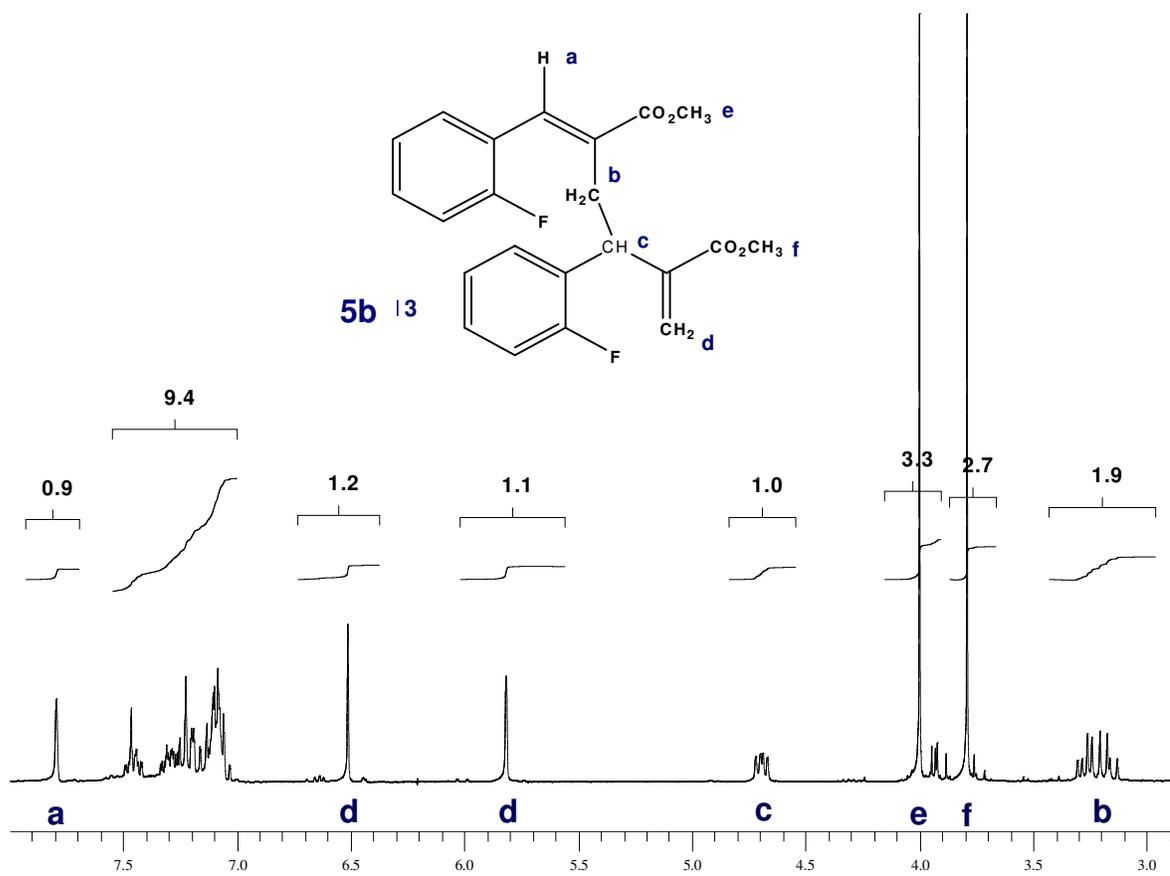
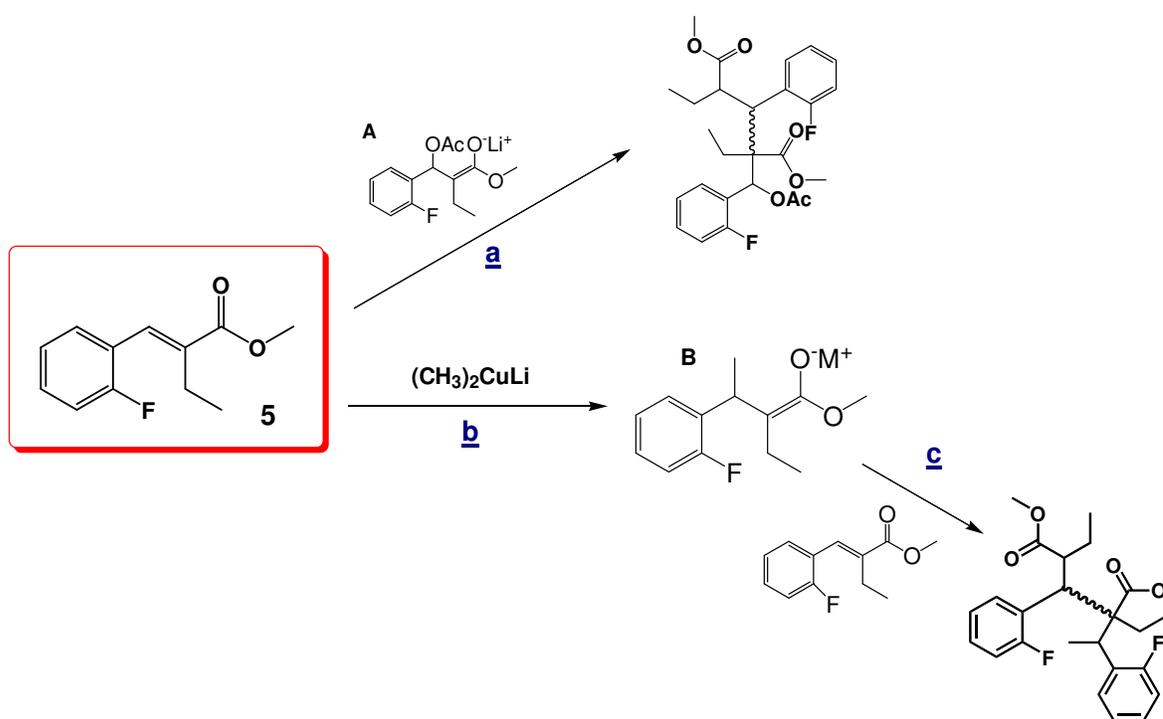


Figura 5: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **5b**

Na análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  é possível observar uma série de padrões de sinais já evidenciados em outros produtos das estratégias realizadas. O singlete **a** em 7,79 ppm integrando para 1H, é muito parecido com o hidrogênio benzílico do composto **5**, assim como o singlete **e** em 4,01, integrando para 3H, compatível com a metila do éster de **5**. Ao mesmo tempo, observamos sinais semelhantes ao aduto de Baylis-Hilman **2a** (sinais **d**), com deslocamento químico em 6,52 (1H) e 5,83 ppm (1H), respectivamente, semelhantes aos hidrogênios metilênicos do aduto. Restaram dois sinais: Um quarteto em 4,70 ppm integrando para 1H (**c**), e um duplo quarteto em 3,25 ppm integrando para 2H (**b**), onde as constantes de acoplamento para ligação CH-CH<sub>2</sub> vicinais estão em 6,0 Hz, condizentes nos dois sinais, coerentes para a estrutura **5b**.

Restava entender por qual mecanismo **5b** estava sendo formado. A literatura relata estudos de reação de adição conjugada para cinamatos, e fornece alguns

dados que ajudaram a entender o que estava ocorrendo, além de descartar outras hipóteses<sup>24</sup>. O composto **5** é um cinamato, e apesar de apresentar um padrão de substituição diferente do encontrado na literatura<sup>22</sup>, consideramos que algumas reações paralelas poderiam estar ocorrendo para este sistema. Em artigo publicado nos anos 90, Ullenius destaca a formação de subprodutos de “alto peso molecular”, que os apesar de não serem isolados, foram propostas algumas alternativas. A partir dos dados pesquisados, foram formuladas algumas hipóteses, ilustradas no Esquema 15:



Esquema 15: Possíveis produtos considerando os estudos de Ullenius

**a)** A espécie **A** pode fazer uma adição de Michael ao carbono eletrofílico da dupla ligação de **5**, semelhante a uma dimerização;

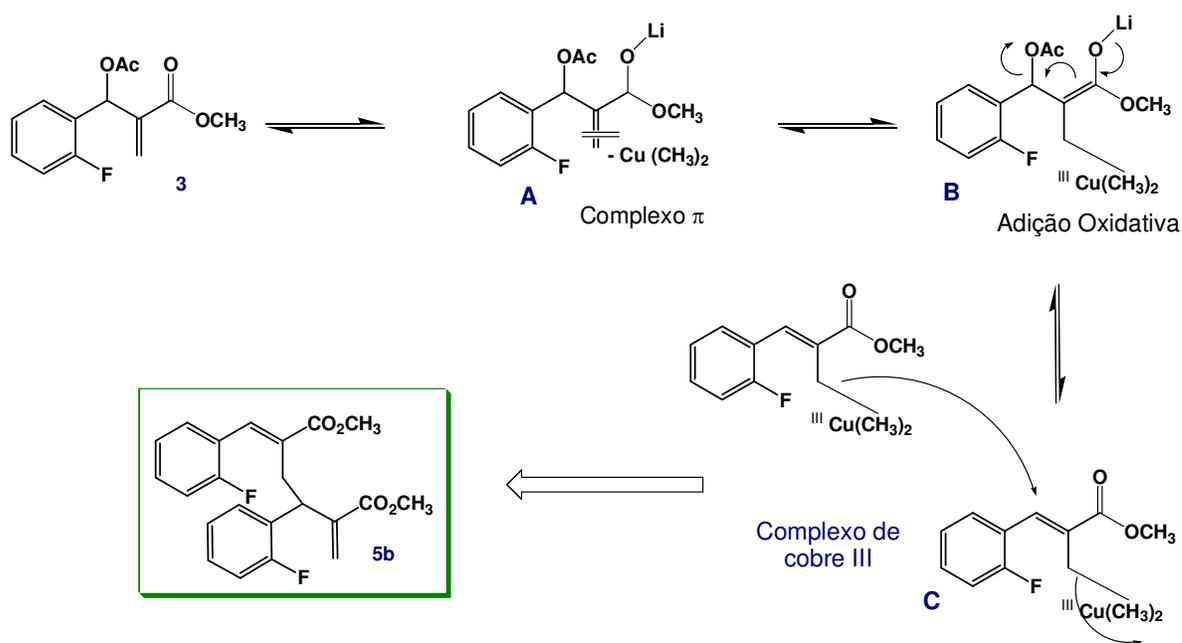
**b)** O cuprato faria uma adição 1,4 ao carbono eletrofílico da dupla ligação de **5**, formando o enolato **B**;

<sup>24</sup> Ullenius, C., Christenson, B., Hallnemo, G., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 26, 4739-4752

c) O enolato **B** pode fazer uma adição de Michael ao carbono eletrofílico da dupla ligação de **5**, semelhante a uma dimerização.

Em nossas reações não identificamos outros produtos além de **5** e **5b**. Nas hipóteses levantadas, as estruturas a partir de **a** e **c** são semelhantes ao composto **5b**, porém ainda não são ideais. As deduções descritas são baseadas no modelo de Ullenius, que propôs os esquemas mecanísticos descritos, em reações paralelas condizentes com estas propostas. Porém o produto **5b** não condiz com os modelos deduzidos no Esquema 15, não apresentando desta forma explicações satisfatórias até aqui.

Desta forma, desenhamos um modelo mecanístico baseado em recentes discussões à respeito dos mecanismos que envolvem reações catalizadas por cobre, que levaria à formação do produto **5b** (Esquema 16)<sup>25</sup>.



Esquema 16: Proposta do mecanismo formação do produto **5b**

<sup>25</sup> a. Woodward, S.; *Chem. Soc. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393-401 b. Yamanaka, M.; Nakamura, E. *Organometallics* **2001** 20, 5675-5681

Na proposta ilustrada no Esquema 16, o complexo  $\pi$  (**A**) formado na reação do aduto acetilado **3** estaria em equilíbrio com a espécie **B**, formada na adição oxidativa do  $\text{Cu}(\text{CH}_3)^{\text{III}}$ . Por sua vez, a espécie **B** poderia formar a espécie **C**, através de um rearranjo de elétrons que levaria a eliminação do grupo acetila. O novo intermediário é estabilizado pela conjugação da dupla ligação com o sistema aromático e a carbonila. Desta forma, outra unidade da espécie **C** poderia atacar o carbono benzílico, seguido da eliminação de uma unidade  $\text{Cu}(\text{CH}_3)^{\text{I}}$ , gerando finalmente o composto **5b**.

O mecanismo da reação de alquilcupratos de lítio com sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados é tema de calorosas discussões na literatura, de forma que o mecanismo é uma proposta baseada nos conhecimentos atuais da reação<sup>26</sup>. Contudo, estes resultados podem ser importantes, pois ao que tudo indica, este seria um foco muito interessante para pesquisas futuras, pois foi conseguido com o composto **5b** um dímero direto de adutos de Baylis-Hillman.

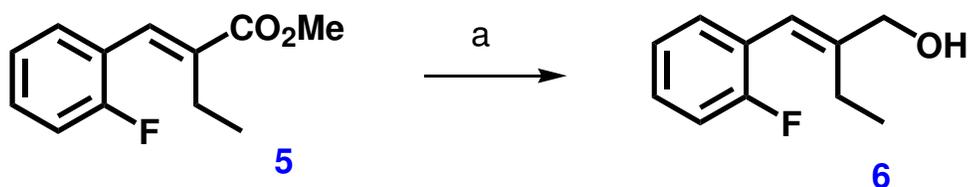
### 4.3 – Redução da função éster - formação do álcool alílico **6**<sup>27</sup>

A próxima etapa da síntese foi a obtenção do álcool alílico, para posterior formação do epóxido quiral desejado. Para tanto, foi necessário promover uma redução regioseletiva da função éster do composto **5**, na presença de DIBAL-H, à baixa temperatura, levando à formação do álcool alílico **6**<sup>27</sup> (Esquema 17).

---

<sup>26</sup> a) Boche, G., Jonh, M., Auel, C., Marsch, M., Klaus, H., Bosold, F., Gschwind, R. M., Rajamohanan, P. R., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 16, 3060-3068 b) Krause N., Gerold, A., Canisius, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 11, 1644-1646 c) Yamada, S., Sugiyama, Y., Hamada, k., Inoue, H., Jukuta, J., Ogura, H., Yamamoto, K., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4449-4458 d) Krause, N., Gerold, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 184-204 e) Nakamura, E., Mori, S., Morokuma, K., *J. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4900-4910

<sup>27</sup> Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617



Reagentes e condições: DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2h, 85%

Esquema 17: Redução da função éster - formação do álcool alílico **6**

O composto **5** foi reduzido ao álcool primário na presença de DIBAL-H em diclorometano à -78 °C. A reação foi controlada por CCD, e durou 2 horas, até total consumo do material de partida. O álcool alílico **6** foi recuperado com 85% de rendimento.

A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H confirmou a formação do composto **6**. O sinal da metila do grupo éster do cinamato **5** desapareceu. O sinal do hidrogênio benzílico deslocou-se bastante, aparecendo como um singleto em 6,69 ppm. Em 4,48 ppm aparece um duplete em interação secundária, semelhante a um singleto, onde a constante de acoplamento (*J*) tem o valor de 1,16 Hz (hidrogênios geminais), integrando para 2H, referente ao grupo metileno entre o álcool e a insaturação. Em 2,02 ppm aparece um sinal integrando para 1H, do álcool primário. Os outros sinais mantiveram-se no padrão anterior.

No espectro de infravermelho aparece uma banda larga de deformação axial, em 3355 cm<sup>-1</sup> e desaparece a banda de carbonila, do composto anterior, em 1.714 cm<sup>-1</sup>.

## 4.4 – Obtenção do epóxido 7

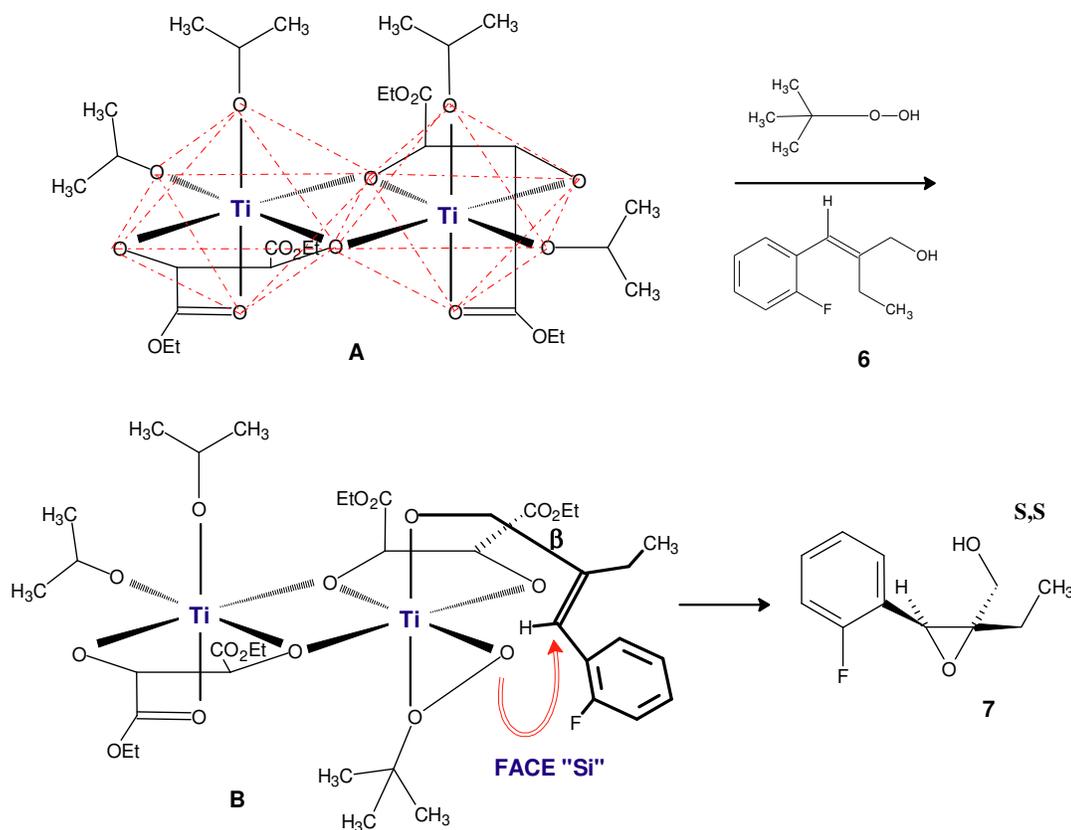
### 4.4.1 – A reação de epoxidação assimétrica de Sharpless<sup>28</sup>

A epoxidação assimétrica de Sharpless é um dos melhores exemplos onde um precursor aquiral é convertido em um substrato quiral com alta enantiosseletividade. A reação segue o mesmo raciocínio de transformação de olefinas em epóxidos na presença de peróxidos, onde o peróxido transfere o oxigênio para a olefina ativada. Porém, o produto formado pode possuir um alto grau de diasterosseletividade, mas nenhuma enantiosseletividade, pois não há controle da face da dupla ligação que é atacada pelos peróxidos comuns, formando assim uma mistura de enantiômeros, numa proporção 1:1.

Sharpless contornou este problema, utilizando um modelo baseado na geometria octaédrica do isopropóxido de titânio, catalisador utilizado para formação de uma estrutura rígida que fosse capaz de selecionar a face da olefina no ataque do oxigênio, e assim assegurar a enantiosseletividade do processo. Dois equivalentes de isopropóxido de titânio na presença de ditartaratos quirais (*D* ou *L* – dietiltartarato (DET), *D* ou *L* – diisopropiltartarato (DIPT) formam uma estrutura bioctaédrica (**A**), que na presença de *tert*-butil-hidroperóxido, promovem a epoxidação enantiosseletiva em álcoois alílicos (**B**). Para que a reação funcione, a olefina deve fazer parte obrigatoriamente de um álcool alílico, pois o álcool se liga ao titânio, formando o eixo de coordenação do ataque do oxigênio do peróxido. Quem determina a face que será atacada é o tartarato, sendo que os tartaratos naturais (série “*L*”) funcionam para a face “**Si**” e os não-naturais (série “*D*”) a face “**Re**”, em relação ao carbono  $\beta$  do sistema estirênico. (Esquema 18)

---

<sup>28</sup> a. Sharpless, K. B.; Katsuki, T *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976 b. Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 464 c. Smith, M. B. *Organic Synthesis* **2001**, 2<sup>a</sup> ed, McGrawHill, 1371p



Esquema 18: **A** – espécie octaédrica formada a partir de 2 eq. de isopropóxido de titânio e 2 eq de *L*-(+)-DET. **B** – complexo de titânio catalisando a reação de epoxidação sobre o composto **6** (álcool alílico)

No Esquema 18 mostramos um possível mecanismo da reação do composto **6** para formar o epóxido **7**, na configuração **S,S**, fruto do ataque pela face “**Si**”.

#### 4.4.2 - Formação do epóxido 7

O composto **6** foi epoxidado levando à formação de **7**, nas condições de Sharpless<sup>24</sup>. À -25 °C adicionamos o isopropóxido de titânio e *L*-(+)-dielil tartarato (*L*-(+)-DET) para formar o catalisador. Em seguida adicionamos o composto **6** e o *tert*-butil-isoperóxido e acompanhamos a reação por CCD. Os compostos **6** e **7** possuíam a mesma polaridade, eluindo com mesmo RF. A saída para o problema



acoplamento ( $J$ ) 12,4 Hz. **CH<sub>2</sub>b** desloca-se como dois dubletos (acoplamentos CH<sub>2</sub> – CH<sub>3</sub>), integrando para 1H cada sinal, em 1,57 e 1,28 ppm cada.

O hidrogênio benzílico **Ha** deslocou-se bastante, aparecendo como um singleto em 4,31 ppm.

Infelizmente, neste momento não foi possível obter bons rendimentos na reação, apesar dos bons excessos enantioméricos. Para contornar este problema, foi necessário realizar alguns estudos para tentar melhorar os rendimentos da reação.

Levantou-se a hipótese de que os baixos rendimentos da reação fossem devido ao *tert*-butil-hidroperóxido (TBHP) disponível no laboratório, que era antigo e poderia estar degradado. Para descartar a hipótese, foi adquirido outro TBHP em nonano 5.0 Mol/L e realizou-se o teste nas mesmas condições, porém os rendimentos continuaram em 45 %.

Passou-se a modificar as condições experimentais (Tabela 6), conforme os ensaios realizados por Sharpless e col.<sup>29</sup>

---

<sup>29</sup> Sharpless, K. B., Gao, Y., Hanson, R. M., Klunder, J. M., Ko, S. Y., Masamune, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5765-5780

Tabela 6 – Estudo da reação de de Sharpless para formação de 7 a partir de 6.

Ent	Peneira molecular <sup>a</sup>	Ti(O- <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub> (mol %) <sup>b</sup>	tartarato		Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%) <sup>c</sup>
			Espécie	mol % <sup>b</sup>				
1	-	100	(+) DET	100	-25	12	45	89
2	4 <sup>a</sup>	100	(+) DET	100	-25	12	52	89
3	4 <sup>a</sup>	100	(+) DET	120	-25	12	58	87
4	4 <sup>a</sup>	100	(+) DIPT	120	-35	8	75	90
5	4 <sup>a</sup>	50	(+)DIPT	60	-35	8	75	89
6	4 <sup>a</sup>	25	(+) DIPT	30	-35	8	70	85

a) Em todos experimentos foram usados 0,4 g/10ml<sup>29</sup>. b) mol % = em relação ao substrato 6. c) determinado por CG, usando coluna quiral

Como pode ser visualizado na Tabela 6, a primeira modificação realizada no experimental foi a adição de peneira molecular **4Å**, que elevou o rendimento da reação de 45% para 52% (entrada 1 para 2). A segunda modificação foi alterar a relação Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub> / tartarato. Ao invés de trabalhar em uma relação 1:1, foi decidido trabalhar numa relação 1:1,2. Na entrada 3 nota-se o aumento do rendimento da reação para 58%. Foi testada ainda a troca do tartarato de (+)-DET (dietil-tartarato) para (+)-DIPT (diisopropil-tartarato), pois conforme descreve a literatura, epoxidações em álcoois alílicos benzeno-substituídos e álcoois alílicos secundários resultam em melhores resultados com DIPT<sup>30</sup>. Para este sistema a afirmativa foi verdadeira, pois os rendimentos subiram para 75%, o tempo reacional baixou de 12 para 8 horas e o excesso enantiomérico permaneceu estável (89 para 90%), conforme demonstrado na entrada 4.

Até então usou-se quantidades estequiométricas de Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, porém Sharpless relatou vários casos em que se pode usar quantidades catalíticas. Decidimos então abaixar as quantidades de Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>/tartarato pela metade,

<sup>30</sup> Sharpless, K. B., Carlier, P. R., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4016-4018

respeitando a relação 1:1,2, conforme demonstrado na entrada 5, e os resultados foram iguais aos da entrada 4. Diminuímos ainda mais para 25 mol % de  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ , porém os rendimentos caíram para 70% e os excessos enantioméricos para 85% (Entrada 6).

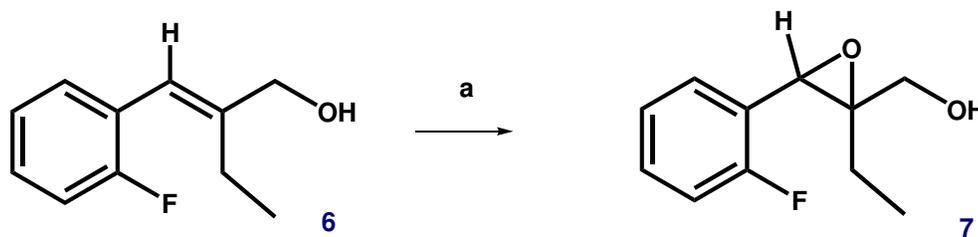
Nesta etapa nossos objetivos foram alcançados, de forma que permitiu-nos seguir adiante em nossa rota sintética.

#### 4.4.3 – Determinação da pureza enantiomérica do epóxido 7

Para determinação da pureza enantiomérica do epóxido 7, decidiu-se sintetizar o seu racemato e analisar por cromatografia gasosa utilizando uma coluna quiral, pois desta forma seria possível comparar com o composto enantiomericamente puro, obtendo os excessos enantioméricos da reação.

##### 4.4.3.1 – Síntese do racemato do epóxido 7

Para sintetizar o epóxido racêmico (7), utilizamos uma metodologia bem conhecida, baseada no uso do ácido metacloroperbenzóico (*m*-CPBA)<sup>31</sup> (Esquema 17).



Reagentes e condições: a. *m*-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 12h, 70%

Esquema 19: Síntese do racemato do epóxido 7

<sup>31</sup> McDonald, R. N.; Steppel, R. N.; Dorsey, J. E. *Org. Synth.* **1970**, *50*, 15

A reação de epoxidação com m-CPBA ocorre pelas duas faces da ligação dupla, conduzindo à uma mistura de epóxidos. Essa mistura pode, em princípio, ser separada por cromatografia gasosa utilizando uma coluna quiral.

A reação ocorreu em 12 horas e foi acompanhada por CCD. Isolou-se um óleo amarelado, com 70% de rendimento. A análise de RMN  $^1\text{H}$ , como era esperado, forneceu um espectro idêntico ao espectro do epóxido quiral **7**.

#### **4.4.3.2 – Determinação da pureza enantiomérica e rotação óptica**

O epóxido racêmico **7** forneceu um cromatograma limpo (Figura 7). Na análise do epóxido quiral **7**, precisavamos determinar o excesso enantiomérico, e para isso trabalhamos com o bruto da reação. Os tempos de retenção ficaram dentro da margem de erro, e podem ser visualizados na figura 7.

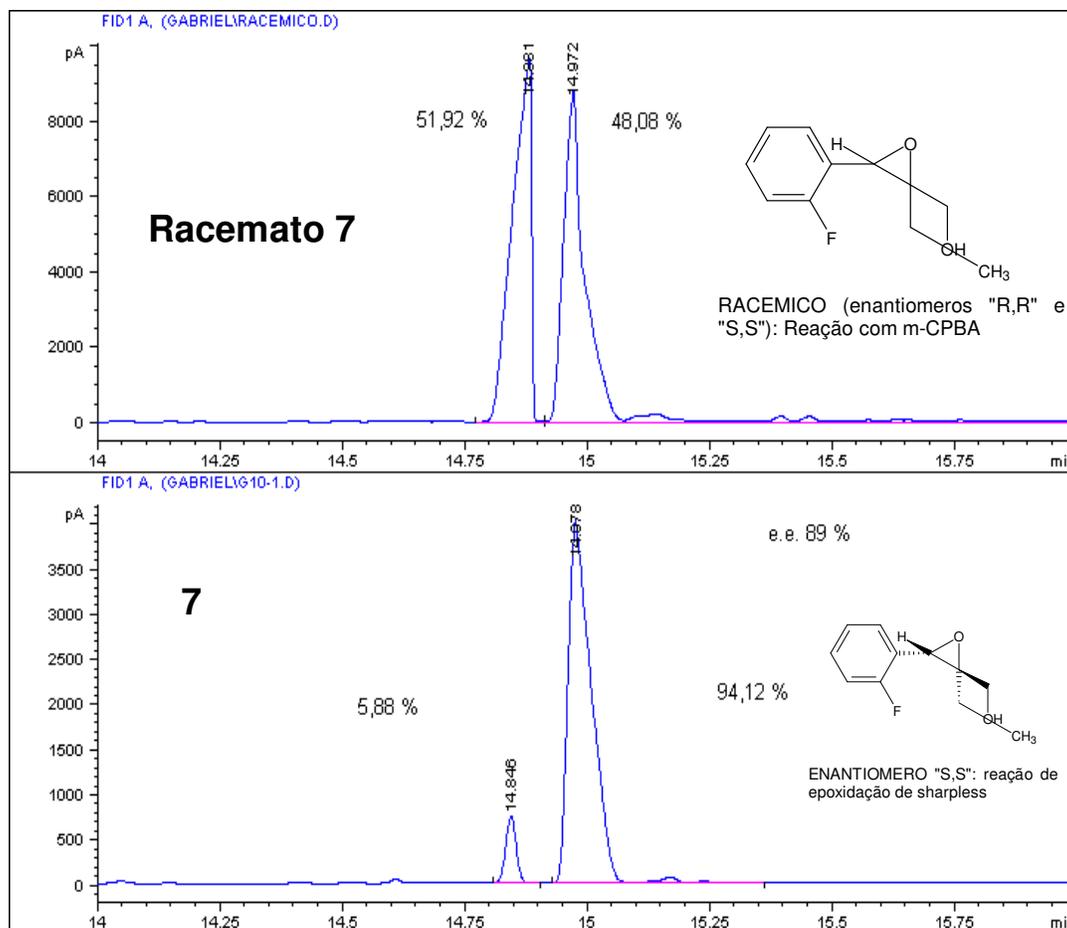


Figura 7: Cromatogramas do epóxido 7– Coluna HP-QUIRAL

No cromatograma do epóxido racêmico **7**, observa-se os dois picos esperados, numa relação 1:1, relativos aos enantiômeros S,S e R,R. Para o enantiômero **7**, apareceram também os dois picos, numa relação 1:16, com tempos de retenção em concordância com o racemato. Desta forma, baseado nos modelos teóricos de Sharpless, presume-se que o pico em 14,978 minutos seja o enantiômero S,S, devido ao tartarato escolhido na reação. O excesso enantiomérico foi estimado em **89%** (R,R para o S,S de 6:94).

Na análise de rotação óptica, o valor para o epóxido quiral **7** foi medido em  $[\alpha]_{20} = + 0,5$  (c=0,03 MeOH).

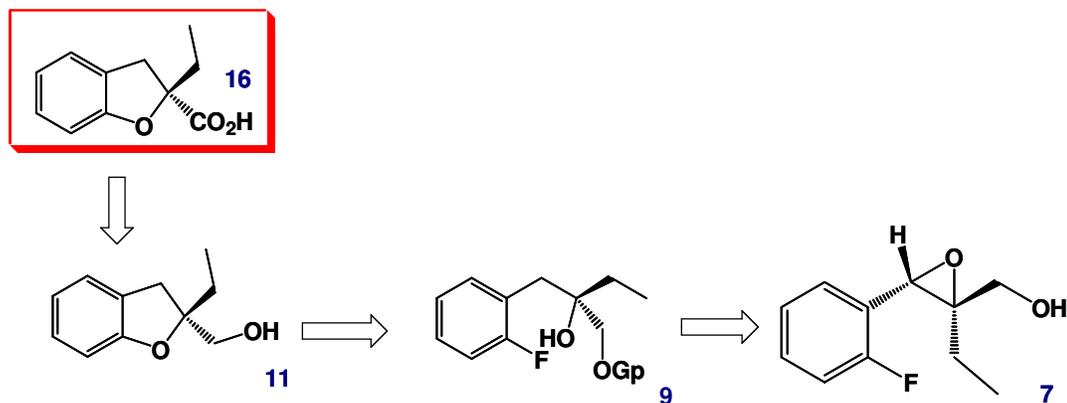
## 4.5 – OBTENÇÃO DO ÁCIDO 16

Vencidas as etapas até a obtenção do epóxido quiral **7**, focalizamos nossas estratégias na preparação do ácido diidrobenzofurânico **16**, que foi utilizado em todas as sínteses descritas para o Efaroxan como seu precursor imediato.

Avaliamos três estratégias para obtenção do ácido **16**, a partir do epóxido **7**, que descevemos a seguir.

### 4.5.1 - Estratégia I – Via grupos de proteção silanos

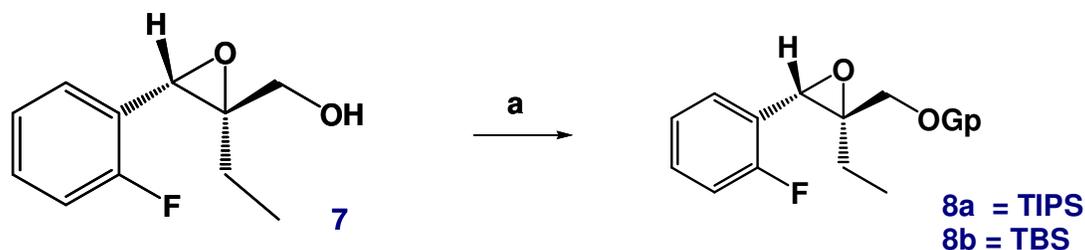
Nessa fase da síntese, a idéia seria chegar ao álcool **11**, que seria facilmente convertido no ácido **16**, numa oxidação com reagente de Jones. Para tanto, seria realizada a proteção do epóxido **7** com grupos silanos, seguida da abertura regioseletiva do epóxido gerando o álcool **9**, que seria convertido ao álcool diidrobenzofurânico **11**. (Esquema 20)



Esquema 20: Análise retrossintética da **Estratégia I** para obtenção do ácido **16**

#### 4.5.1.1 – Estratégia I – Proteção do epóxido 7 com TIPS e TBS

Nesta etapa da síntese realizamos a proteção da hidroxila primária do epóxido, utilizando o grupo TIPS e o grupo TBS (Esquema 21).



*Reagentes e condições: a: TIPSOTf e TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 2h, 72%(TIPS) e 75% (TBS)*

*Esquema 21: Proteção do epóxido 7 com TIPS e TBS*

A reação do epóxido **7** na presença de triflato de triisopropilsilano (TIPSOTf), em diclorometano a 0 °C, levou a formação do produto protegido desejado. A reação durou 2 horas e foi acompanhada por CCD. O éter sililado **8a** foi obtido como um óleo amarelo, com rendimento de 72%.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H foi compatível com a estrutura **8a**, observando o sinal referente ao grupo protetor triisopropilsilano (TIPS), em 1,31 ppm como multipletto. O restante dos sinais estão no padrão do composto anterior.

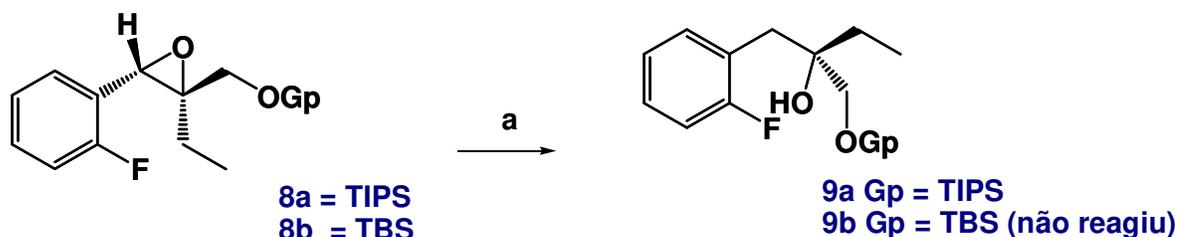
Reagindo o epóxido **7** na presença triflato de *tert*-butildimetilsilano (TBSOTf), em diclorometano a 0 °C, obtivemos a proteção do álcool primário. A reação durou 2 horas e foi acompanhada por CCD, onde o produto **8b** é mais apolar do que **7**. Obtivemos o éter sililado **8b**, um óleo amarelado com rendimento de 75%.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H foi compatível com a estrutura **8b**. Observou-se o aparecimento dos sinais do grupo TBS como um singletto em 1,14 ppm, integrando para 9H e um dupletto em 0,32 ppm, integrando para 6H. O restante dos sinais estão de acordo com o padrão do epóxiálcool **7** de partida.

Infelizmente não foi possível obter rendimentos excelentes para a proteção do epóxido, possivelmente devido ao fato do álcool estar ligado a um carbono neopentílico, que apesar de ser um álcool primário, é estericamente impedido, o que dificulta a reação de proteção, regida por um mecanismo do tipo S<sub>N</sub>2.

#### 4.5.1.2 – Estratégia I – Obtenção do álcool 9

Nesta etapa foi necessário abrir o epóxido regioseletivamente através de uma hidrogenação catalítica, e para isso utilizamos Pd/C e H<sub>2</sub>. (Esquema 22)



*Reagentes e condições: a. Pd/C 10%, H<sub>2</sub>, EtOH, 12 h, t.a. 75% (TIPS), TBS (não reagiu)*

*Esquema 22: Obtenção do álcool 9*

O epóxido **8a** foi aberto na presença de hidrogênio gasoso catalizado por Pd/C, em etanol a temperatura ambiente. A reação foi controlada por CCD. A reação durou 12 horas, consumindo todo material de partida. Obtivemos um óleo amarelado com 75% de rendimento<sup>9</sup>.

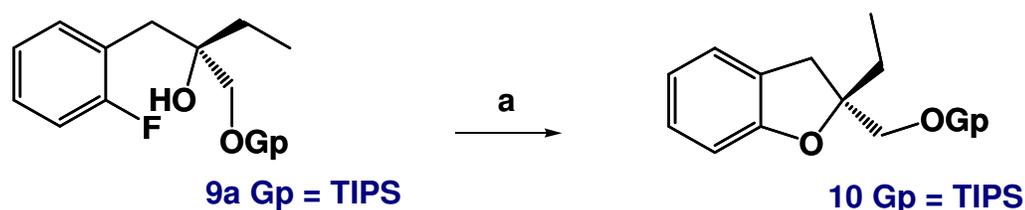
A análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H é coerente com a estrutura **9a**. O singlete do hidrogênio ligado ao epóxido **8a** desapareceu. Aparecem dois dubletos em 2,93 e 2,80 ppm, integrando pra 2H, referentes aos dois hidrogênios benzílicos diastereotópicos. Os hidrogênios metilênicos do grupo etila, que antes desdobravam-se em dois sinais, agora aparecem em um único sinal, multiplete, em 1,52 ppm, integrando para 2H. Aparece o sinal do álcool terciário formado na abertura do epóxido, em 2,22 ppm, integrando para 1H.

Infelizmente, na etapa posterior, onde tentamos abrir o epóxido **8b** na presença de H<sub>2</sub> catalizado por Pd/C, para nossa surpresa a reação não ocorreu. É possível que haja impedimento estérico maior do grupo TBS no momento da interação do

substrato **8b** com o metal. Desta forma, tornou-se inviável realizar os testes seguintes com o sistema protegido por TBS.

#### 4.5.1.3 – Estratégia I – Obtenção do álcool diidrobzofurânico protegido **10**

Nesta etapa, a estratégia seria formar o sistema benzofurânico **10**, conforme Esquema 23.



*Reagentes e condições: 2 eq NaH, tolueno/DMF 8:2, 110 °C*

*Esquema 23: Obtenção do álcool diidrobzofurânico protegido 10*

Infelizmente não foi alcançado êxito total nessa etapa, pois ocorreram alguns problemas. Na etapa de formação do sistema diidrobzofurânico, **9** foi tratado com NaH em DMF/tolueno e refluxo<sup>9,32</sup>, os compostos **9** e **10** mostraram o mesmo RF na CCD, o que dificultou a visualização a evolução da reação. Na tentativa de acompanhar a reação por GC, observamos a degradação do material de partida na coluna, surgindo dois picos distantes, característicos da queda do grupo protetor. Houveram indícios de que a reação funcionou, pois foi feito o espectro de RMN <sup>1</sup>H do bruto reacional. A análise deste espectro mostrou o aparecimento de dois sinais de hidrogênios benzílicos: dois dubletos referente ao composto **9**, em 2,93 e 2,80 ppm (igual ao espectro anterior), e dois mais

<sup>32</sup> Strupczewski, J., Gardner, B. A., Effland, R. C., *J. Heterocyclic Chem.*, **1981**, 18, 811-814

desprotegido em 3,58 e 3,53 ppm, que poderiam ser dos hidrogênios benzílicos do anel benzofurânico (**10**), ao lado dos hidrogênios metilênicos ligados ao grupo protetor, duplicados. (figura 8)

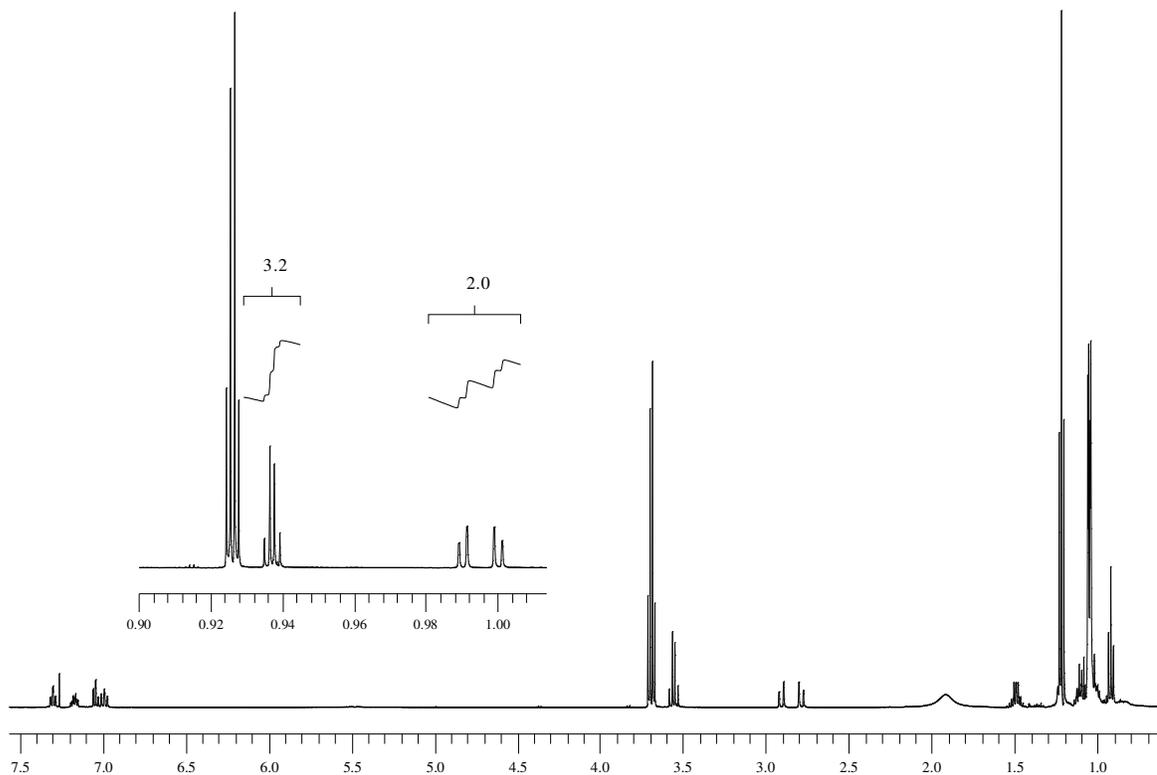


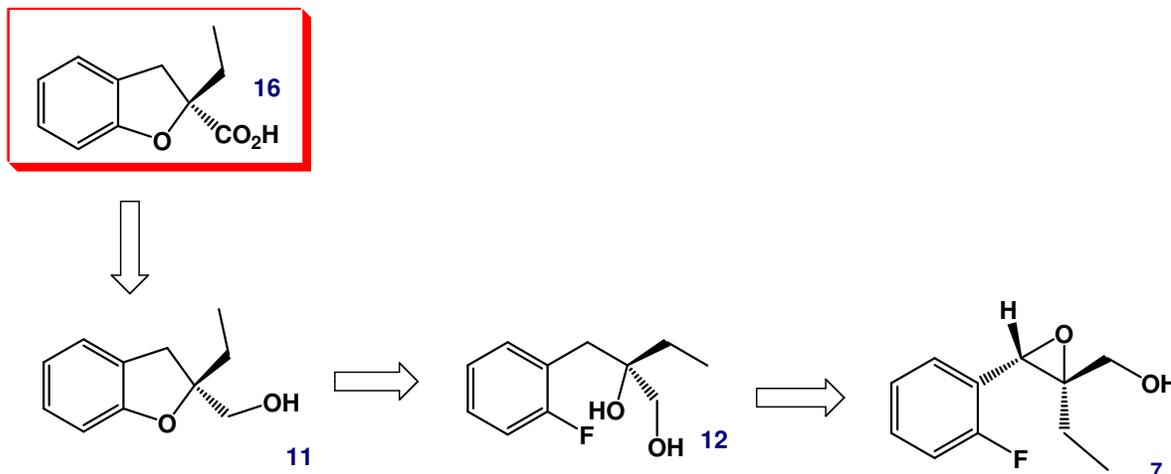
Figura 8: Espectro do bruto da reação. Mistura entre **9** e **10**.

Não houve consumo total do material de partida depois de 24 horas de reação, e como os compostos **10** e **11** possuem o mesmo R<sub>f</sub>, a separação dos dois compostos se tornou uma tarefa difícil de ser executada, o que inviabilizou tecnicamente essa abordagem.

#### 4.5.2 - Estratégia II – Formação do álcool **11** sem etapas de proteção

Nessa estratégia decidiu-se não realizar as proteções do epóxido e realizar um estudo para avaliar qual produto seria formado preferencialmente, na etapa de

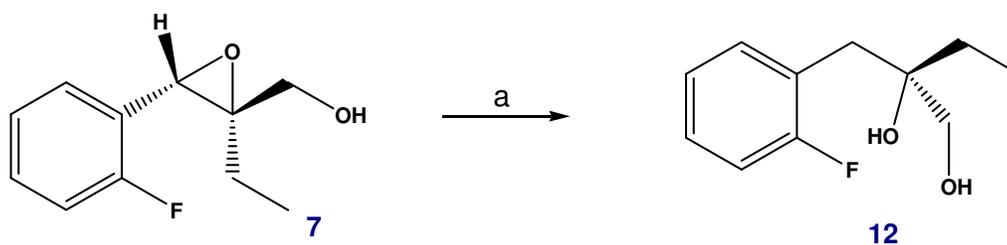
substituição nucleofílica aromática, um anel de 5 membros, como desejado, ou um anel de 6 membros (benzopirânico) (Esquema 24).



Esquema 24: Análise retrossintética da **estratégia II** para obtenção do ácido **16**

#### 4.5.2.1 – Estratégia II - Obtenção do diol **12**

Nesta etapa, o epóxido foi aberto regioseletivamente através de uma hidrogenação catalítica, na presença de Pd/C e H<sub>2</sub>. (Esquema 25)



Reagentes e condições: a. Pd/C 10%, H<sub>2</sub>, EtOH, t.a., 2h, 80%

Esquema 25: Obtenção do diol **12**

O epóxido **7** foi aberto na presença de hidrogênio catalizado por Pd/C, em etanol a temperatura ambiente. A reação foi controlada por CCD e após 2 horas, o material de partida foi totalmente consumido. Obtivemos um óleo límpido com 80% de rendimento.

A análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi coerente com a estrutura **12**. O singlete do hidrogênio ligado ao epóxido **7** desapareceu. Aparecem um duplo dublete em 3,95 ppm, integrando pra 2H, referentes aos dois hidrogênios benzílicos diasterotópicos. Os hidrogênios metilênicos do grupo etila, que antes desdobravam-se em dois sinais, agora aparecem em um único sinal, a forma de um multiplete, em 1,75 ppm, integrando para 2H.

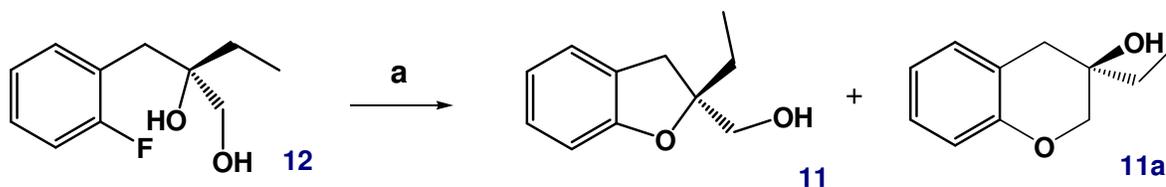
#### 4.5.2.2 – Estratégia II - Obtenção do álcool **11**

Nesta etapa seria interessante não só obter o composto **11**, mas também saber se haveria formação majoritária deste, haja vista que o composto **12** possui duas hidroxilas livres que podem reagir com átomo de flúor em posição orto, numa reação de substituição nucleofílica.

Pelas regras estabelecidas por Baldwin, temos para a formação do sistema diidrobzofurânico uma condição 5-*exo*-trig, que possui formação favorável. Para formação do sistema diidrobzopirânico temos uma condição 6-*exo*-trig, que também possui uma condição favorável.<sup>33</sup> Assim, poderia ser formado além do anel de 5 membros, um anel de 6 membros (**11a**), ilustrado no Esquema 26.

---

<sup>33</sup> Smith, M. B. *Organic Synthesis* **2002** 2th Edition, 1371 p.



*Reagentes e condições:* a) 2 eq NaH, tolueno/DMF 8:2, 110 °C 50%, 3:2 (11/11a)

*Esquema 26: Obtenção do álcool 11*

A reação do composto **12** na presença de 2eq de NaH, em tolueno/DMF a 110 °C <sup>9</sup> foi acompanhada por CCD e por CG. Na CCD foi visualizada a formação de uma mancha bem mais apolar, de forma que facilitou o acompanhamento da reação, evitando o problema que ocorreu quando o sistema estava protegido com TIPS, onde não se conseguia acompanhar a evolução da reação. Acompanhou-se a reação também por CG, e como havíamos previsto, houve a formação de **15** e **16**, numa proporção de 3:2. O material de partida foi totalmente consumido ao término de 12 horas e a reação foi isolada.

Infelizmente os compostos **11** e **11a** possuem polaridade muito próxima, e a tentativa de separá-los se mostraram infrutíferas.

Foi realizado tratamento da mistura em placa preparativa, de forma permitir material suficientemente puro para analisar o espectro de RMN <sup>1</sup>H da mistura de **11** e **11a**.

Como sabíamos a proporção de **11** para **11a** (3:2), ficou mais fácil de atribuir os sinais para o espectro da mistura (Figura 9).

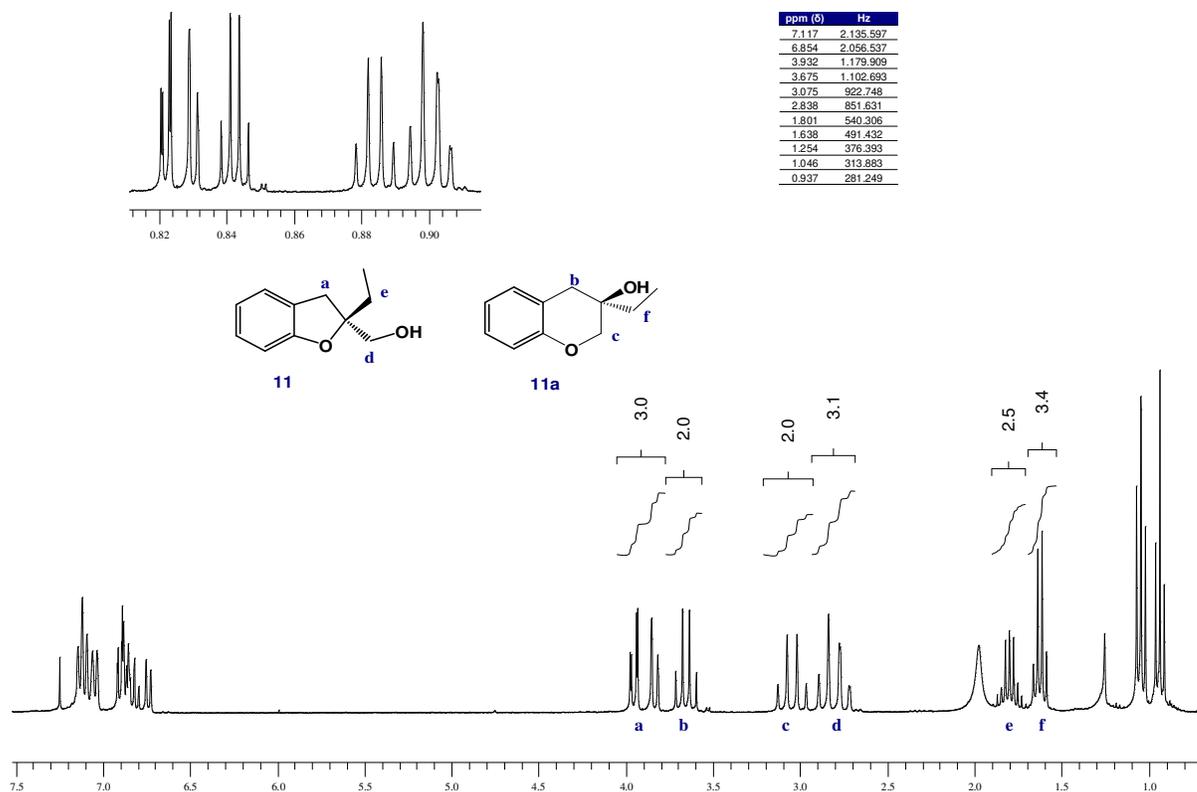


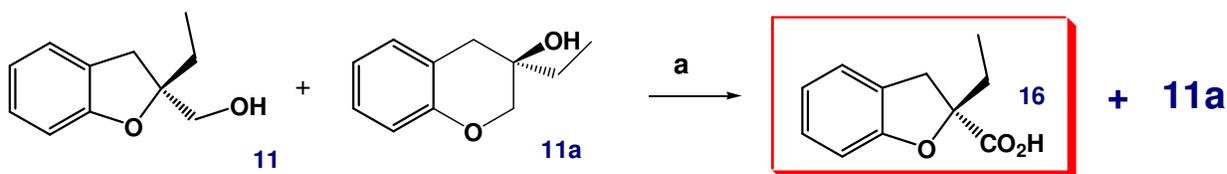
Figura 9: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 Mhz,  $\text{CDCl}_3$ ) da mistura de **11** e **11b**

**Composto 11:** O espectro mostra um duplo duplete em 3,93 ppm, apresentando constante de acoplamento ( $J$ ) 10,9 Hz, referente ao hidrogênios benzílicos. Em 2,83 ppm aparece outro duplo duplete apresentando uma constante de acoplamento ( $J$ ) 16,5 Hz, referente aos hidrogênios metilênicos do carbono ligado a hidroxila. Finalmente, um quarteto em 1,63 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos do resíduo etila.

**Composto 11a:** O espectro mostra um duplo duplete em 3,67 ppm, apresentando uma constante de acoplamento ( $J$ ) 11,8 Hz, referente ao hidrogênios benzílicos. Em 3,07 ppm demonstra-se outro duplo duplete com constante de acoplamento ( $J$ ) 15,8 Hz, referente aos hidrogênios metilênicos do anel. Finalmente, um multiplete em 1,80 ppm, correspondente aos hidrogênios metilênicos ligados ao resíduo etila.

#### 4.5.2.3 – Estratégia II - Obtenção do ácido 16

Como não foi possível separar **11** e **11a**, e a próxima etapa seria a oxidação da hidroxila primária para obtenção do ácido **16**, optamos por oxidar a mistura **11/11a** diretamente, a oxidação diretamente à mistura de **11** e **11a**, na presença de reagente de Jones. Esta estratégia permitiria apenas a oxidação do álcool diidrobenzurânico **11**, considerando que o composto **11a** é um álcool terciário, incapaz de reagir nestas condições (Esquema 27)



Reagentes e condições: a)  $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_{4\text{aq}}$ , acetona, 0 °C, 20 minutos, 20%

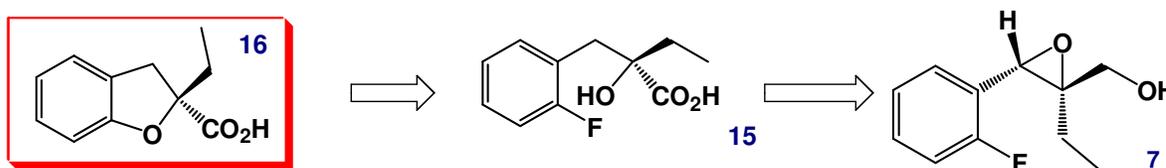
Esquema 27: Obtenção do ácido 16

A mistura de **11** e **11a** foi dissolvida em acetona e resfriada a 0 °C. Adicionou-se lentamente 2 equivalentes do reagente de Jones por 20 minutos. Acompanhou-se a reação por CCD e CG. Na CCD surgiu um produto mais polar que **11** e **11a**. Isolou-se a reação e separou-se as substâncias. Conseguiu-se então obter o ácido **16** com 20% de rendimento, considerando o consumo do álcool **11**, realizando assim a síntese formal do R-Efaroxan, haja vista que o ácido **16** é o precursor em todas sínteses racêmicas descritas para este.

Neste ponto do trabalho, conseguimos ter certeza que a estratégia sintética traçada era viável, porém na **estratégia II** há uma grande perda de material no final da síntese, o que torna a idéia pouco atrativa. Assim, decidimos investigar uma nova abordagem, para finalizar o trabalho.

### 4.5.3 – Estratégia III – Obtenção do ácido 16 via etapas de oxidação

Na rota adotada, utilizamos parte do trabalho realizado por Imbert <sup>9</sup>, onde o hidroxiácido **15** é o precursor do ácido **16**. Entretanto, para preparar esse ácido, empregamos uma abordagem distinta daquela utilizada por Imbert. Como já tínhamos a estereoquímica definida no epóxido **7**, precisávamos oxidar a hidroxila primária até o ácido carboxílico, abrindo o epóxido numa etapa posterior para formar o hidroxiácido **15**, e reproduzir o trabalho de Imbert, promovendo uma ciclização intramolecular de **15** para gerar o ácido **16**. (Esquema 28)



Esquema 28: Análise retrossintética da **estratégia III** para obtenção do ácido **16**

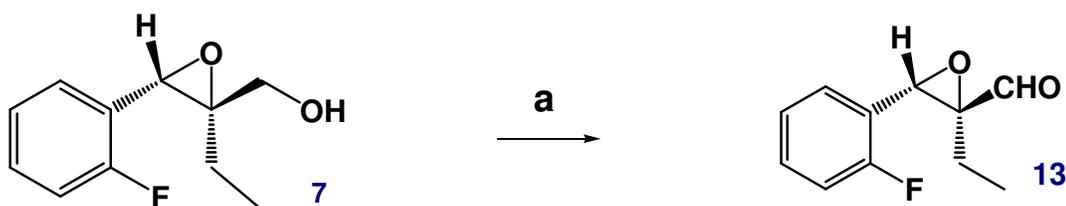
#### 4.5.3.1 – Estratégia III - Obtenção do epóxidoaldeído **13** a partir do epóxido **7**

Para oxidar o epóxido **7** foi necessário encontrar uma metodologia branda, haja vista que boa parte das formas de oxidação de alcoóis usa meios ácidos, o que poderia abrir o epóxido de forma descoordenada, gerando subprodutos indesejáveis. Para tanto, lançou-se mão da metodologia descrita por Ley e col. <sup>34</sup>, bastante branda e prática, que usa TPAP (tetra-*N*-propil-perrutenato de amônio) como agente oxidante na presença de *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO) como co-oxidante num meio neutro.

O epóxido **7** foi tratado sob as condições de oxidação fundamentadas por Ley, fornecendo o epóxidoaldeído **13** após 1 hora de reação, com 80% de rendimento.

<sup>34</sup> a. Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W.; Marsden, S. P.; *Synthesis*, **1994**, 639 – 666 b. Ley, S. V.; Griffith, W.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J.Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1625-1627

Não foi necessário realizar a purificação do bruto reacional, necessitando apenas de uma filtração simples, obtendo o epóxialdeído **13** com elevado grau de pureza. (Esquema 29).



*Reagentes e condições: a. TPAP, NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1h, 80%*

*Esquema 29: Obtenção do epóxialdeído **13** a partir do epóxido **7***

Na análise do epóxialdeído **13**, por RMN <sup>1</sup>H, algumas diferenças foram identificadas em comparação ao material de partida **7**.

Um singlete com deslocamento químico de 9,1 ppm, integrando para 1H, comprova a transformação do álcool primário em aldeído. O padrão aromático permaneceu semelhante ao epóxido **7**, assim como o singlete do hidrogênio benzílico, integrando para 1H, ligado ao sistema epoxidado (4,45 ppm). Ao mesmo tempo, os hidrogênios diastereotópicos, anteriormente ligados ao álcool primário desapareceram.

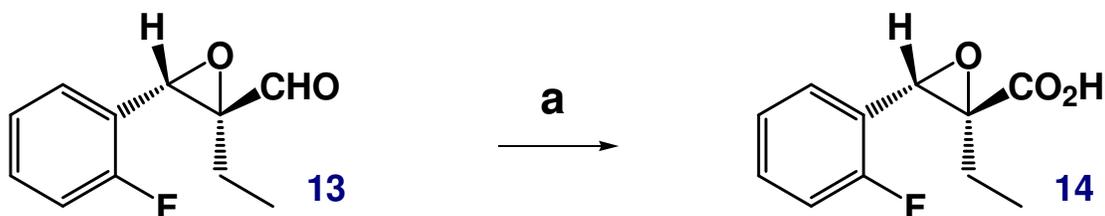
Como não houveram maiores problemas nesta etapa da **estratégia III**, e os rendimentos mostraram-se razoáveis, seguimos com a rota proposta.

#### 4.5.3.2 – Estratégia III - Obtenção do epóxialdeído **13** a partir do epóxido **7**

Da mesma forma que foi necessário encontrar uma forma branda e neutra de oxidar o epóxido **7** ao epóxialdeído **13**, também foi necessário encontrar uma forma branda para oxidar o aldeído ao ácido correspondente (**14**), sabendo que

este também poderia ser lábil em ambiente ácido. Para tanto, foi utilizada a metodologia fundamentada por Dalcane <sup>35</sup> e Pinnick <sup>36</sup>, baseada no uso de NaClO<sub>2</sub> como oxidante na presença de 2-metil-2-buteno como fator armadilhador de espécies ácidas (neutraliza a ação do HOCl gerado na oxidação) e NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> como tampão, gerando um meio neutro.

Desta forma, o substrato **13** foi oxidado nas condições descritas. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 1 hora, obtendo o ácido **14**, um produto mais polar, com 80 % de rendimento (Esquema 30).



*Reagentes e condições: NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-metil-buteno, acetona, t.a., 1h, 80%*

*Esquema 30: Obtenção do epoxidoácido **14** a partir do epoxidoaldeído **13***

Novamente não houveram grandes problemas nesta etapa. O bruto reacional foi purificado facilmente através de uma extração base/ácido, obtendo o epoxiácido **14**, sem necessitar de purificações adicionais.

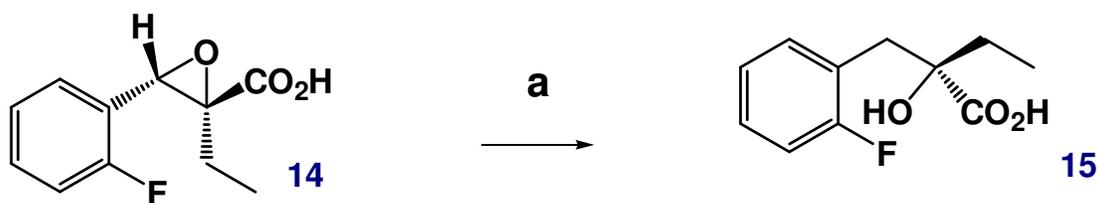
Na análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H o epoxiácido **14** foi facilmente identificado pelo desaparecimento do singleto do aldeído **13** e aparecimento de um sinal largo entre 8,80 e 7,90 ppm, integrando para 1H, relativo ao próton ácido. O restante dos sinais foram todos semelhantes ao espectro anterior.

<sup>35</sup> Pinnick, H. W., Childers, W. E., Balkrishna, S. B. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 11, 2091-2096

<sup>36</sup> Dalcane, E. J. *Org. Chem.* **1986**, 51, 567-569

#### 4.5.3.3 – Estratégia III - Obtenção do hidroxiácido 15 a partir do epoxidoácido 14

Nesta etapa da estratégia realizou-se a abertura regioseletiva do epoxiácido **14**, na presença de Pd/C e H<sub>2</sub>, fornecendo o hidroxiácido **15** (Esquema 31).



*Reagentes e condições: Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH, t.a., 12h, 80%*

*Esquema 31: Obtenção do hidroxiácido **15** a partir do epoxidoácido **14***

A abertura do epóxido **14** foi realizada em 12 horas de reação e forneceu 80% de rendimento para o hidroxiácido **15**, necessitando para purificação apenas uma filtração em sílica, para remoção do catalizador Pd/C, recuperando um sólido branco. Destaca-se até aqui três etapas consecutivas sem necessidade de purificação com coluna cromatográfica e sem etapas de proteção, utilizando reagentes facilmente disponíveis e temperatura ambiente para as três etapas.

A análise do hidroxiácido por RMN <sup>1</sup>H foi condizente com a estrutura, assim como os dados de literatura, ilustrados na Figura 10 e Tabela 7 <sup>37</sup>. O ponto de fusão relatado por Imbert é de 106 °C e o encontrado para o nosso produto foi de 104 °C.

<sup>37</sup> Imbert, T., Mayer, P., Patent, Couture, K., Gouverneur, V., Mioskowski, C. *Patent* **2000** WO 00/02836

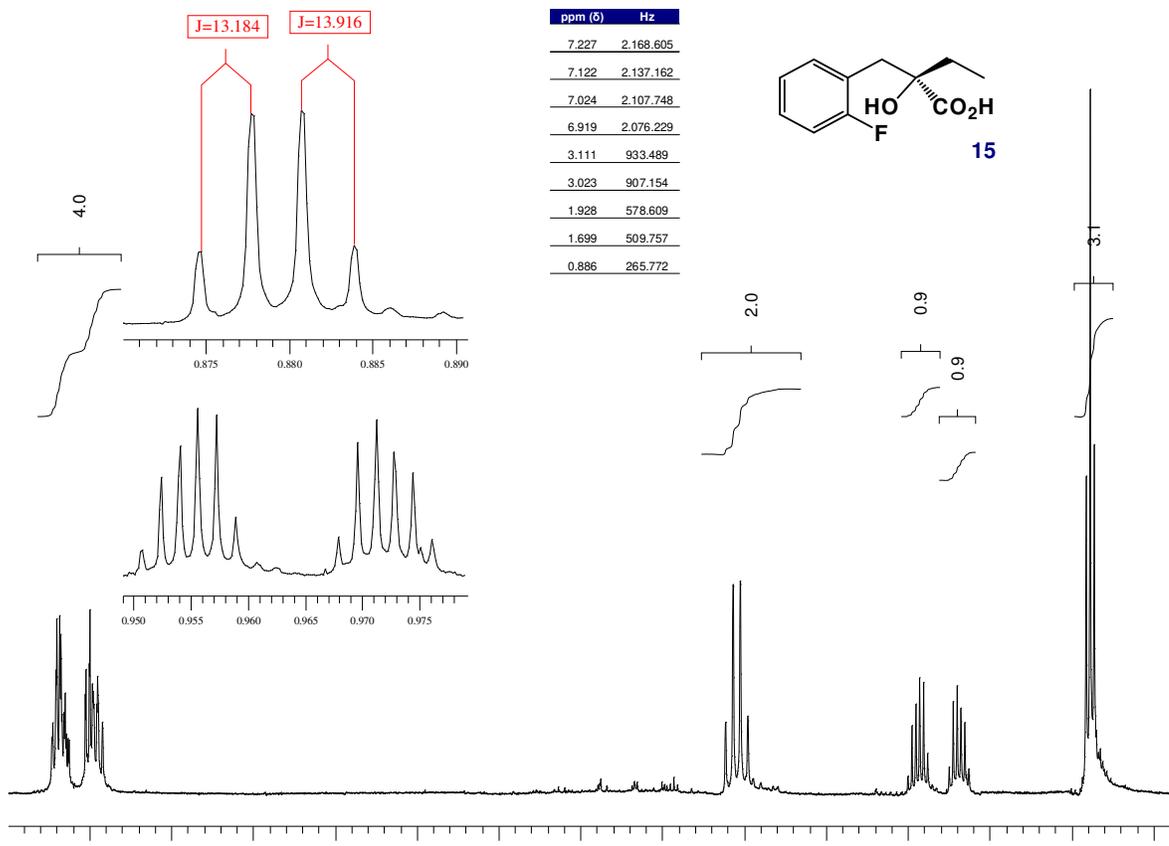
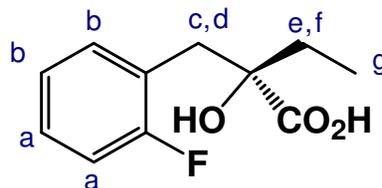


Figura 10: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **15**

Tabela 7: Valores de literatura e valores encontrados para RMN  $^1\text{H}$  do hidroxíácido **15**

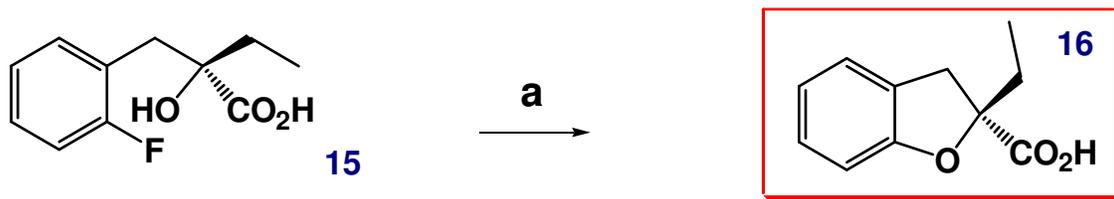
Hidrogênio	a,a		b,b		c			d			e		F		g									
	t	$\delta$	l	m	$\delta$	i	m	$\delta$	i	J	m	$\delta$	i	J	m	$\delta$	i	m	$\delta$	i	m	$\delta$	i	J
Valores literatura	m	7,30 - 7,21	2	m	7,10 - 7,01	2	d	3,17	1	14,0	d	3,08	1	14,0	m	2,02	1	m	1,78	1	t	0,97	3	7,2
Valor encontrado	m	7,23 - 7,12	2	m	7,02 - 6,91	2	d	3,11	1	13,2	d	3,02	1	13,9	m	1,93	1	m	1,70	1	t	0,89	3	7,3

$\delta$  =deslocamento químico (ppm); J = constante de acoplamento (Hz) m=multiplicidade; i = integração.

Desta forma, conseguimos sintetizar o hidroxiácido **15**, descrito em uma das sínteses racêmicas do Efaroxan. Porém, aqui conseguimos alcançá-lo em sua forma enantiomericamente pura, necessitando a partir desta etapa reproduzir os experimentais descritos por Imbert <sup>37</sup>.

#### 4.5.3.4 – Estratégia III - Obtenção do ácido **16** a partir do hidroxiácido **15**

Na última etapa da estratégia, foi necessário realizar a ciclização intramolecular do hidroxiácido **15** para formar o ácido diidrobenzofurânico **16**. Para tanto, colocou-se o hidroxiácido **15** na presença de NaH em tolueno/DMF 8:2 em temperatura de refluxo. A reação durou 16 horas e foi acompanhada por CG, devido a dificuldade de visualização da formação do produto em CCD, que possui um R<sub>f</sub> muito próximo do material de partida **15**. O rendimento máximo obtido foi de 50% para obtenção do ácido **16**, um óleo límpido, enquanto os dados de Imbert <sup>7</sup> estão em 72% (Esquema 32).



*Reagentes e condições: a. tolueno/DMF 8:2, 2eq NaH, 110 °C, 16 h, 50%*

*Esquema 32: Obtenção do ácido **16** a partir do hidroxiácido **15***

Os dados de RMN <sup>1</sup>H foram coerentes com os dados de literatura, como ilustrado na Figura 11 e na Tabela 8.

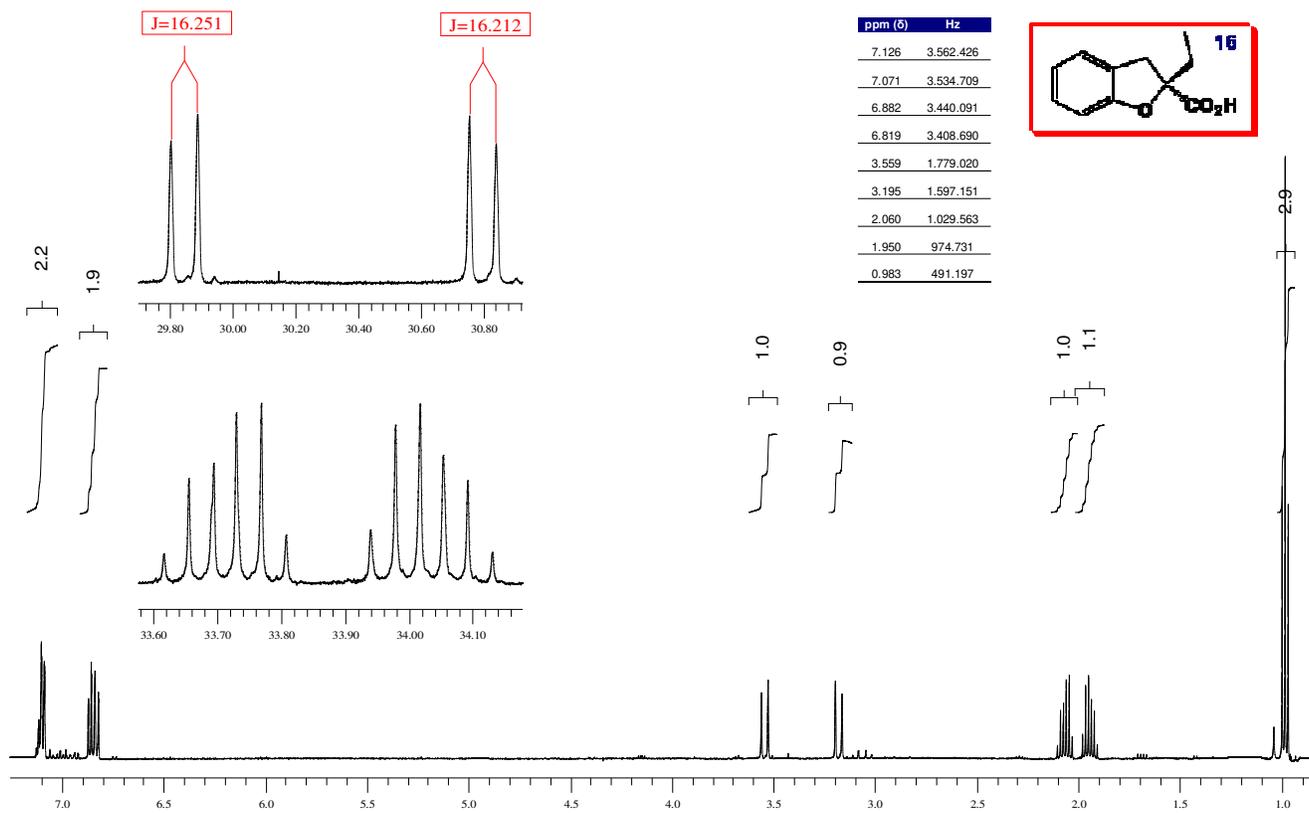
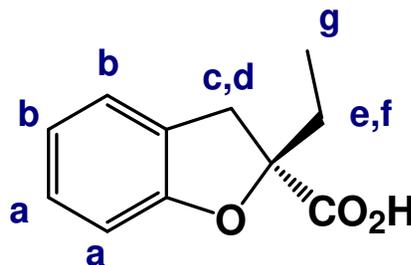


Figura 11: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do ácido **16**

Tabela 8: Valores de literatura e valores encontrados para RMN  $^1\text{H}$  do ácido **16**

Hidrogênio	a,a			b,b			c				d				e			F			g			
	m	$\delta$	I	m	$\delta$	i	m	$\delta$	I	J	m	$\delta$	i	J	m	$\delta$	i	m	$\delta$	i	m	$\delta$	i	J
Valores literatura	m	7,13	2	m	6,88	2	d	3,60	1	16,4	d	3,22	1	16,4	m	2,11	1	m	2,00	1	t	1,05	3	7,2
Valor encontrado	m	7,11	2	m	6,85	2	d	3,55	1	16,2	d	3,19	1	16,2	m	2,07	1	m	1,95	1	t	0,98	3	7,4

$\delta$  =deslocamento químico (ppm); J = constante de acoplamento (Hz); mt = multiplicidade; i = integração

O valor de rotação óptica foi medido em  $[\alpha]^{20} = + 16,1$ . Infelizmente, a patente de resolução do racemato não fornece o valor de rotação óptica do ácido, somente o valor final do Efaroxan e do sal do ácido **16**, gerado a partir da resolução com S-(+)-2-fenilglicinol<sup>38</sup>.

Foi conseguido estabelecer a **estratégia III** com a síntese do ácido **16**, demonstrando resultados satisfatórios e mais consistentes que as **estratégias I e II**. Desta forma, foi finalizamos a síntese formal do Efaroxan, numa rota assimétrica sem nenhuma etapa de proteção. O rendimento global da síntese formal foi estimado em 7,8%.

#### 4.5.3.4.1 – Estratégia III – Determinação da configuração absoluta do ácido 16

Para finalização do trabalho, foi necessário confirmar a configuração absoluta do ácido diidrobenzofurânico **16**. Para tanto, foi reproduzida a formação do sal do ácido **16** mais S-(+)-2-fenilglicinol de acordo com as patentes de Imbert e colaboradores, para comparação do produto com a rotação específica relatada.

Desta forma, colocou-se o ácido **16** na presença S-(+)-2-fenilglicinol em acetato de etila. A reação durou 4 horas e foi acompanhada CCD, até consumo total do material de partida. O sal formado foi filtrado e recristalizado em metil-etil-cetona O rendimento obtido para esta reação foi de 95%.

A rotação óptica encontrada foi  $[\alpha]^{20} = + 54,8$  (c 0,3, MeOH) enquanto a relatada na literatura foi  $[\alpha]^{20} = + 55,9$  (c 0,3, MeOH), confirmando a configuração absoluta do ácido R- 2-etil-2,3-diidrobenzofurânico (Figura 12), com uma pureza enantiométrica de 95% e.e.

---

<sup>38</sup> a.Imbert, T., Mayer, P., Patent **WO 96/35682**; b. Imbert, T., Mayer, P., Patent **WO 99/5880296**

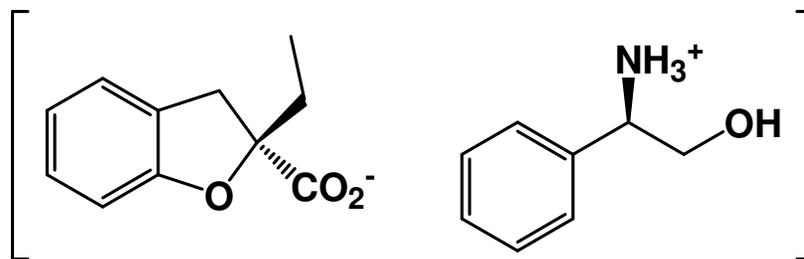


Figura 12: R- 2-etil-2,3-diidrobenzofuranato de S-(+)-2-fenilglicinol

A síntese assimétrica demonstrada para o ácido diidrobenzofurânico finaliza o objetivo do trabalho. Infelizmente não foi possível reproduzirmos a síntese final do (R) – Efaroxan, devido a escassez de tempo e do próprio ácido **16**. Devido a quantidade de testes e estratégias realizados, não houve material suficiente e disponível para reprodução da síntese final. Porém, o ácido diidrobenzofurânico **16** é precursor direto de todas sínteses descritas para o Efaroxan.

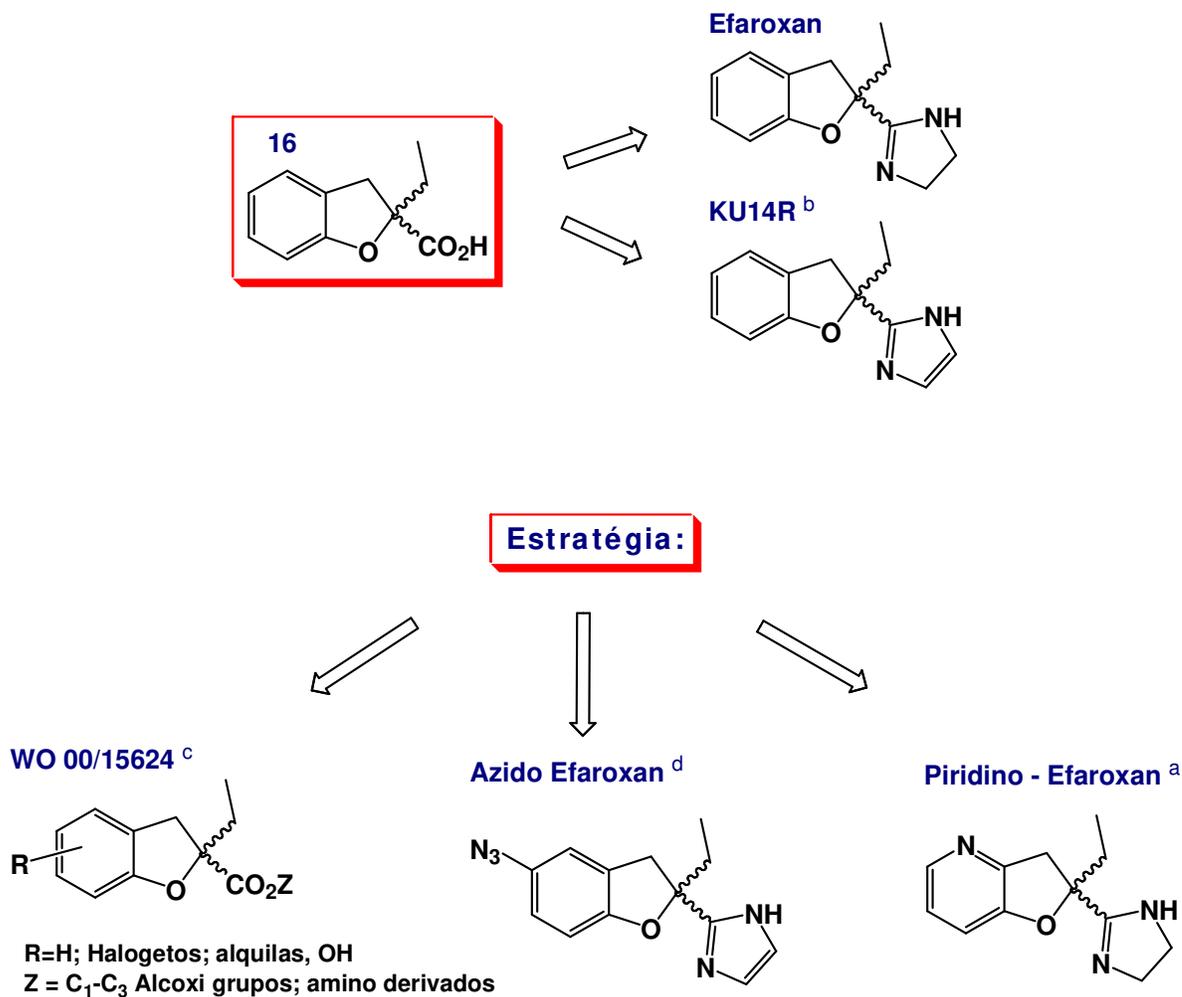
## 5 – CONCLUSÕES

De acordo com os resultados expostos aqui podemos concluir que:

- Conseguimos realizar a síntese formal do R-Efroxan usando como substrato um aduto de Baylis-Hillman, como proposto inicialmente;
- Demonstramos várias alternativas viáveis para a síntese do Efroxan a partir de um aduto de Baylis-Hillman;
- Demonstramos a versatilidade com que se pode manipular um aduto de Baylis-Hillman, chegando a diversos intermediários, que podem interessar não só para a síntese do Efroxan e análogos, como para a síntese de outras substâncias;
- Essa metodologia simples e direta nos permitiu também preparar sistemas benzodihidrofurânicos e benzodihidropirânicos a partir de adutos de Baylis-Hillman.
- A partir do ácido diidrobenzofurânico formado ou mesmo através da metodologia empregada, outros derivados do Efroxan descritos podem ser obtidos, em suas formas enantiomericamente puras <sup>39</sup>, bastando para isso iniciarmos a seqüência com aldeídos em diferentes padrões de substituição no anel aromático (Esquema 33);

---

<sup>39</sup> **a.** Mayer, P.; Loubat, C.; Imbert, T.; *Heterocycles* **1998**, 48, 12, , 2529-2534 **b.** Clews, J.; Morgan, N. G.; Ramsden, C. A.; *Synthesis* **2001** 10, 1546- 1550 **c.** Mioskowski, C.; Gouverneur, V; Couture, K; Lesimple, P.; *Patent* WO 00/15624; **d.** Clews, J.; Morgan, N. G.; Ramsden, C. A.; *J. Heterocyclic Chem.* **2001** 38, 519 - 521



Esquema 33: Efaroxan e análogos: Obtidos através do ácido 16 e possíveis através da estratégia descrita

- Os resultados obtidos neste trabalho foram registrados em publicações e um depósito de patente<sup>40</sup>

<sup>40</sup> **a.** Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7437-7447; **b.** Silveira, G. P. C.; Coelho, F.; *10<sup>th</sup> Brazilian Meeting on Organic Synthesis*, **2003**, 119, 87; **c.** Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Letters* **2005** 46, 6477-6481; **d.** Silveira, G. P. C.; Coelho, F. **2006** Depósito de patente INPI PI0603112-9

## 6 - PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 – Considerações gerais

Nas reações sensíveis à presença de umidade, a vidraria foi seca em estufa à 140 °C por no mínimo 3 horas e resfriadas em dessecador e as reações foram feitas sob atmosfera de argônio.

Todas as reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas com teflon, exceto as reações de Baylis-Hillman que foram feitas em ultrassom.

O solvente anidro éter foi previamente destilado em hidreto de cálcio e redestilado em sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. Trietilamina e diclorometano foram destilados em hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. DMF foi seca por tratamento com hidreto de cálcio sob aquecimento e agitação e após destilação sob pressão reduzida, foi armazenada sob argônio e peneira molecular. Cloreto de acetila foi destilado sob pressão atmosférica e armazenado sob argônio.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatoplasmas Merck, utilizando como revelador fosfomolibdato de amônio 5% em etanol e lâmpada de UV.

A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica-gel (70-230 mesh e 230-400 mesh).

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrômetros Varian Gemini 2000 (300 MHz para o  $^1\text{H}$  e 75 MHz para o  $^{13}\text{C}$ ) e Varian Inova 500 (500 MHz para o  $^1\text{H}$  e 125 MHz para o  $^{13}\text{C}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm tendo como padrão interno TMS ( $\delta=0$  para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) e  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta=7,26$  para  $^1\text{H}$  e  $\delta=77,0$  para  $^{13}\text{C}$ ).

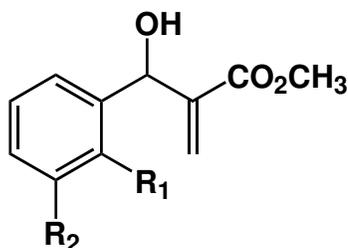
Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de FT~IR Nicolet, modelo impact 410. As amostras foram aplicadas em um filme de NaCl. As frequências de absorção são expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução.

As reações em ultra-som foram realizadas utilizando-se um aparelho de ultra-som da marca *Ultrasonic Cleaner* de 1000 W e 40 KHz.

Os cromatogramas realizados em cromatografia gasosa foram realizados no aparelho Agilent 6890N, coluna quiral HP (fase estacionária: ciclodextrina).

## 6.2 - Preparação dos adutos de Baylis-Hillman 2



2a R<sub>1</sub> = F R<sub>2</sub> = H  
2b R<sub>1</sub> = Br R<sub>2</sub> = Br  
2c R<sub>1</sub> = H R<sub>2</sub> = F

### a) Compostos 2a e 2c:

Em um balão de 100 ml foi adicionado o aldeído (8,05 mmol; **1a** ou **1c**), 580 mg (5,17 mmol) de DABCO e 0,56 ml (6,17 mmol) de acrilato de metila. Em seguida foram adicionados à mistura 7,3 ml de metanol. A mistura resultante foi colocada em ultra-som e deixada por 16 h (**1a**) e 26 h (**1c**), sendo acompanhada por CCD. Após esse período o meio reacional foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi então diluída em 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com 5 ml de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e e evaporada. O resíduo de evaporação foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 20%), resultando no isolamento dos adutos de Baylis-Hillman **2a** e **2c**.

### Composto 2a (metil-2-hidroxi(2-fluorofenil)metilacrilato): Quantitativo

*RMN* <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 – 7,02 (m, 4H); 6,33 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,90 (s, 1H).

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,61; 161,42; 158,15; 140,58; 128,09; 127,95; 126,38; 124,10; 115,08; 67,00; 52,05.

IV (λ<sub>max</sub>, KBr) 3.437, 1.721 cm<sup>-1</sup>.

EMAR (m/z) C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub>F: calculado 210,06922; encontrado 210,06504 (M<sup>+</sup>, 100%);

**Composto 2c (metil-2-hidroxi(3-fluorofenil)metilacrilato):** 70% de rendimento

*RMN*  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,30 – 6,95 (m, 4H); 6,34 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 5,53 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,90 (s, 1H).

*RMN*  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166,36; 164,25; 160,99; 143,77; 141,22; 129,80; 126,46; 121,94; 114,66; 72,69; 52,05.

IV ( $\lambda_{max}$ , KBr) 3.420, 1.718  $cm^{-1}$ .

EMAR (m/z)  $C_{11}H_{11}O_3F$ : calculado 210,06922; encontrado 210,02609 ( $m^+$ , 100%)

#### **b) Composto 2b:**

Em balão de 100 ml foi adicionado o aldeído **1b** (5,40 mmol), 394 mg de DABCO (3,51 mmol) e 0,377 ml (4,15 mmol) de acrilato de metila. Em seguida foram adicionados à mistura 7,3 ml de metanol. A mistura resultante foi colocada em ultra-som e deixada por 26 h, sendo acompanhada por CCD. Após esse período o meio reacional foi concentrado em rotaevaporador. O resíduo foi então diluído em 10 ml de  $CH_2Cl_2$  e lavada com 5 ml de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob  $Na_2SO_4$ , filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 20%), resultando no isolamento do aduto de Baylis-Hillman **2b**, na forma de óleo amarelado.

**Composto 2b (metil-2-hidroxi(2-bromofenil)metilacrilato):**73% de rendimento

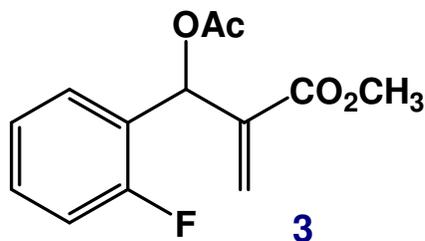
*RMN*  $^1H$  (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,54-7,16 (m, 4H); 6,34 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,56 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,94 (s, 1H).

*RMN*  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  166,75; 141,20; 140,33; 132,63; 132,60; 129,18; 128,24; 126,95; 122,93; 71,67; 52,14.

IV ( $\lambda_{\text{max}}$ , KBr) 3.437, 1.717  $\text{cm}^{-1}$ .

EMAR (m/z)  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ : calculado 271,98721; encontrado 271,98742 ( $\text{m}^+$ , 80%).

### 6.3 – Preparação do metil-2-acetiloxi(2-fluorofenil)metilacrilato **3**



Em um balão de 250 ml seco contendo uma barra magnética, foi adicionado o aduto **2a** (19,03 mmol), DMAP catalítico e 2,67 ml de trietilamina (19,03 mmol) sob atmosfera inerte. A mistura foi resfriada à 0 °C e diluída com 126 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Em seguida adicionou-se 162 ml de anidrido acético mantendo a mistura sob agitação. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 12h. O meio reacional foi lavado com 50 ml de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de gel sílica (eluente: Hex/AcOEt 10%), resultando no isolamento de 4,32 g do aduto acetilado **3**, um óleo amarelado.

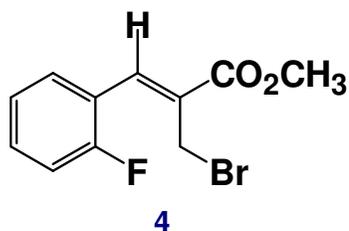
#### **Composto 3:** 90% de rendimento

*RMN* <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 – 7,02 (m, 4H); 6,92 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 5,82 (s, 1H); 3,72 (s, 3H); 2,11 (s, 1H).

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168,9; 164,9; 161,7; 158,4; 138,0; 130,0; 128,7; 126,6; 123,9; 115,4; 67,4; 52,0; 20,9.

IV ( $\lambda_{\max}$ , KBr) 1.715 cm<sup>-1</sup>, 1640 cm<sup>-1</sup>.

EMAR (m/z) C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>4</sub>: calculado 252.07978; encontrado 252.07578 (M<sup>+</sup>, 30%).

**6.4 – Preparação do metil-(2Z)-2-(bromometil)-3-(2-fluorofenil)acrilato 4**

Em um balão de 10 mL contendo uma barra magnética foram adicionados o aduto **2a** (0,46 mmol) e 3ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e resfriado a 0 °C. À solução foi adicionada 0,160 mL de HBr 47% (0,92 mmol) e, lentamente, 0,80 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc (0,78 mmol) mantendo a mistura sob agitação e a 0 °C. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 12h. O meio reacional foi diluído com 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavado com 2 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e 3 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente:Hex/AcOEt 10%), resultando no isolamento de 77 mg do aduto bromado **4**, um óleo amarelo que funde a baixa temperatura.

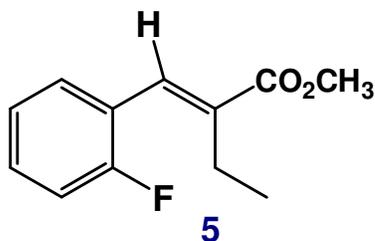
**Composto 4:** 51% de rendimento

*RMN* <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,8 (s, 1H); 7,66 (m, 1H); 7,36 – 7,04 (m, 3H); 4,27 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,9; 162,2; 158,8; 135,0; 131,3; 129,5; 124,3; 122,2; 115,8; 52,5; 26,3.

IV (λ<sub>max</sub>, KBr) 1.714 cm<sup>-1</sup>, 1636 cm<sup>-1</sup>.

### 6.5 – Preparação do metil (2E)-2-(2-fluorobenzilideno)butanoato **5**



**Metodologia 1** - Em um balão de 25 mL seco contendo uma barra magnética foram adicionados sob atmosfera inerte o aduto acetilado **3** (0,594 mmol), 2,5 mol % de CuI e 6 mL de THF seco. Resfriou-se o sistema à -50 °C e foram adicionados então 0,297 mL de MeMgBr 3 mol/l (0,891 mmol). A reação foi acompanhada por CCD e foi interrompida após 24h. O meio reacional foi diluído com 10 mL de THF e lavado com 5 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 10%), resultando no isolamento de 19 mg de **5**, com 10% de rendimento.

**Metodologia 2** - Em um balão de 100 ml seco contendo uma barra magnética foram adicionados sob atmosfera inerte, 800 mg do aduto acetilado **3** (3,17 mmol) e 17 mL de éter seco, e resfriou-se o sistema a -50 °C. Em outro balão de 100 ml seco contendo uma barra magnética foram adicionados 724 mg (3,80 mmol) de CuI e 10 ml de éter etílico, à -50 °C sob atmosfera inerte. Sob agitação, adicionou-se 4,75 ml (7,6 mmol) de metil lítio em éter e deixou-se agitando por 10 minutos, para formação do (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi. Após este período, A solução de (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi foi transferida via cânula para o balão contendo o aduto acetilado **3**. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 20 min. Foram adicionados então 20 mL de éter etílico e 5 mL de uma solução NH<sub>4</sub>Cl<sub>sat</sub> / NH<sub>4</sub>OH 1:1 ao meio reacional, e deixou-se sob agitação até a fase aquosa tornar-se azul escuro. Separou-se as fases, e a fase aquosa foi lavada com 15 mL de éter três vezes, e misturada a

fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 10%), resultando no isolamento de 330 mg do composto **5**, um óleo amarelado, num rendimento químico de 50 % e 160mg do composto **5b**, um óleo amarelado viscoso, num rendimento químico de 25%.

### Composto 5:

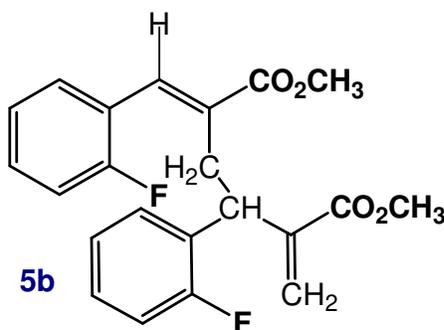
$\text{RMN } ^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (s,1H); 7,40 – 7,05 (m, 4H); 3,83 (s,3H); 2,48 (q,  $J=7,4$  Hz, 2H); 1,14 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,5; 162,3; 159,0; 137,2; 131,6; 130,3; 124,2; 116,2; 52,5; 30,9; 21,8; 14,3;

IV ( $\lambda_{\text{max}}$ , KBr) 1.719  $\text{cm}^{-1}$ , 1245  $\text{cm}^{-1}$ .

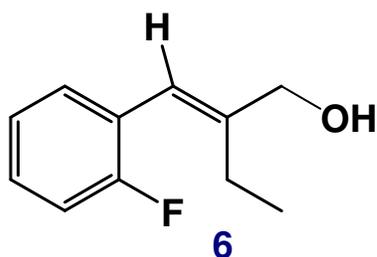
EMAR (m/z)  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ : calculado 208,08995; encontrado 208,09013 ( $\text{M}^+$ , 85%).

**Composto 5b (5-(2-fluoro-benzilideno)-3-(2-fluoro-fenil)-2-metileno-dimetil-éster) :**



$\text{RMN } ^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (s,1H); 7,21 – 6,7 (m, 8H); 6,23 (s,1H); 5,53 (s,1H); 4,40 (q,  $J=5,8$  Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,50 (s, 3H); 2,92 (m, 2H).

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,7; 166,6; 161,8; 160,6; 159,8; 158,6; 141,6; 132,8; 129,9; 128,8; 128,0; 125,2; 123,7; 115,5; 115,1; 104,7; 52,0; 38,0; 31,2.

**6.6 – Preparação do (2E)-2-(2-fluorobenzilideno)butan-1-ol 6**

Em um balão de 50 ml seco contendo uma barra magnética, foi adicionado 0,7 g (3,36 mmol) do composto **5**. Sob agitação magnética e atmosfera inerte adicionou-se 17 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. O sistema foi resfriado à -78 °C e adicionou-se lentamente 5,37 ml (8,067 mmol, 1,5 N) de DIBAL-H. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 2h. Foi adicionado então 40 ml de solução saturada de acetato de sódio. Em seguida, à 0 °C, transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer e adicionou-se 10ml de NH<sub>4</sub>Cl e 40 ml de acetato de etila. Agitou-se a mistura até a formação de um gel, que foi filtrado em um funil de placa sinterizada contendo celite. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel sílica (eluente: Hex/AcOEt 20%), resultando no isolamento de 515 mg do composto **6**, um óleo branco que funde a baixa temperatura.

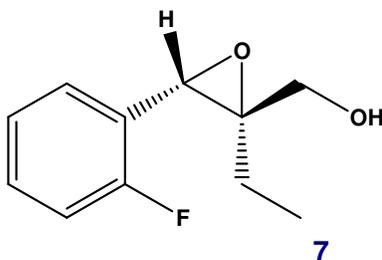
**Composto 6:** 85% de rendimento

*RMN* <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 – 7,01 (m, 4H); 6,49 (s,1H); 4,27 (d, *J*=1,16Hz, 2H); 2,27 (q, *J*=7,5 Hz, 2H); 1,82 (s, 1H); 1,08 (t, *J*= 7,5 Hz, 3H).

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161,5; 158,3; 145,5; 130,1; 128,1; 123,4; 117,2; 115,0; 66,0; 22,0; 12,8;

IV ( $\lambda_{\max}$ , KBr) 3.355 cm<sup>-1</sup>, 1489 cm<sup>-1</sup>.

EMAR (m/z) C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>FO: calculado 180,09504; encontrado 180,09375 (M<sup>+</sup>, 22%).

**6.7 – Preparação do [(2S,3S)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il ] metanol 7**

Em um balão de 100 mL seco contendo uma barra magnética foram adicionados 1,12 g de peneira molecular 4A e 1,5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco sob atmosfera inerte. Resfriou-se o sistema a -35 °C e adicionou-se 0,5 mL de isopropóxido de titânio (1,70 mmol) e 0,43 mL de L-(+) – diisopropiltartarato (2,04 mmol) dissolvido em 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, à -35 °C sob atmosfera inerte, e deixou-se sob agitação por 1 hora. Em seguida foram adicionados 1,10 mL de *tert*-butil-hidroperóxido (6,82 mmol) em nonano 5.0 mol/L e deixou-se sob agitação por 10 minutos. Após esse período foram transferidos via cânula 616 mg do composto **6** (3,96 mmol) dissolvidos em 13 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ao meio reacional. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 8h. A temperatura foi elevada a 0 °C e adicionou-se 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 10 mL de água. Elevou-se a temperatura para temperatura ambiente e adicionou-se 5 mL de uma solução NaOH 30% em solução saturada de NaCl e deixou-se em agitação até separação abrupta das duas fases. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> três vezes. As fases orgânicas foram reunidas, seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 5%), resultando no isolamento de 496 mg do epóxido **7**, um óleo amarelado.

**Composto 7:** 75% de rendimento 89% e.e. determinado por CG (HP5 – ciclodextrina)

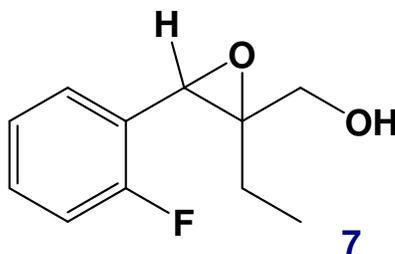
*RMN*  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 – 7,01 (m, 4H); 4,31 (s, 1H); 3,96 (d,  $J=12,4$  Hz, 1H); 3,81 (d,  $J=12,4$  Hz, 1H); 1,89 (s, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,27 (m, 1H); 0,83 (t,  $J= 7,5$  Hz, 3 H) .

*RMN*  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162,4; 129,02; 128,2; 123,7; 114,6; ; 66,6; 62,4; 56,2; 20,9; 8,9.

IV  $3.355\text{ cm}^{-1}$ ,  $1118\text{ cm}^{-1}$ .

EMAR (m/z)  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ : calculado 196,08996; encontrado 196,08889 ( $\text{M}^+$ , 31%). 125,03828 (100%); 109,04292 (80%); 72,05627 (30%)

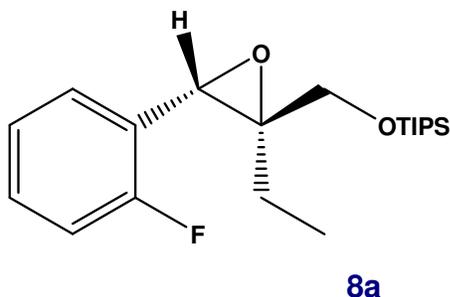
$[\alpha]_{20} = + 0,5$  (c=0,03 MeOH)

**6.8– Preparação do (+/-)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxiran-2-il ] metanol 7**

Em um balão de 50 ml seco foram adicionados 80 mg (0,44 mmol) do composto **6**, 109 mg de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,48 mmol) e 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Deixou-se o conteúdo sob agitação e à 0 °C por 12 h, até consumo total do material de partida.. Adicionou-se 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e lavou-se a mistura com 5 ml de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de gel sílica (Hex/AcOEt 5%), resultando no isolamento de 61 mg do epóxido **12**, um óleo amarelado.

**Epóxido racemico 7:** 70% de rendimento. Dados espectroscópicos iguais aos do epóxido quiral **7** (ver página 80).

### 6.9— Preparação do (2*S*,3*S*)-2-(triisopropilsililoxi)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxirana **8a**



Em um balão de 25 ml seco contendo uma barra magnética foram adicionados 106 mg do epóxido **7** (0,54 mmol), 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco e 0,15 ml de trietilamina (1,08 mmol). A mistura foi deixada sob agitação por 10 minutos à 0 °C. Adicionou-se então 0,18 ml (0,70 mmol) de TIPSOTf. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 3h. Adicionou-se 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na mistura e hidrolisou-se a reação com 5 ml de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e lavada com 5 ml de solução saturada de NaCl, seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 5%), resultando no isolamento de 134 mg do epóxido protegido **8a**, um óleo amarelado.

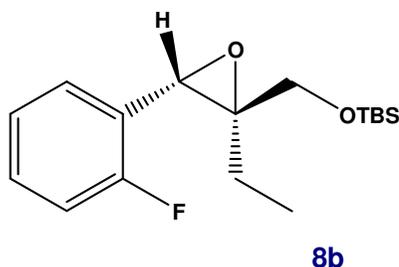
**Composto 8a:** 70% de rendimento;

*RMN*<sup>1</sup>*H* (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 – 6,91 (m, 4H); 4,13 (s, 1H); 3,93 (d, *J*=11,00 Hz, 1H); 3,79 (d, *J*=11,70 Hz, 1H); 1,47 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 1,03 (m, 21 H); 0,77 (t, *J*= 8,05 Hz, 3 H) .

*RMN*<sup>13</sup>*C* (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162,5; 159,2; 128,7; 128,6; 128,2; 123,5; 114,5; 114,7; 67,1; 64,6; 56,6; 20,8; 18,0; 12,1; 9,0.

IV ( $\lambda_{\max}$ , KBr) 2.945, 1.118 cm<sup>-1</sup>.

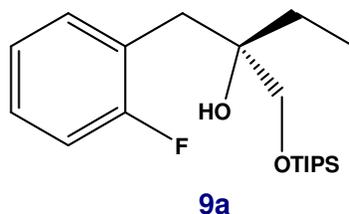
### 6.10 - Preparação do (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butil-dimetilsililoxi)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxirana **8b**



Em um balão de 50 ml seco contendo uma barra magnética foram adicionados 200 mg do epóxido **7** (1,01 mmol), 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco e 0,31 ml de trietilamina (2,8 mmol) e deixou-se sob agitação por 10 minutos à 0 °C. Adicionou-se então 0,32 ml (1,56 mmol) de TBSOTf. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 1h. Adicionou-se 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na mistura e hidrolisou-se a reação com 5 ml de uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e lavada com 5 ml de solução saturada de NaCl, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 5%), resultando no isolamento de 267 mg do epóxido protegido **8b**, um óleo amarelado.

**Composto 8b:** 75% de rendimento

*RMN*<sup>1</sup>*H* (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 – 6,99 (m, 4H); 4,16 (s, 1H); 3,92 (d, *J*=11,7 Hz, 1H); 3,78 (d, *J*=11,7 Hz, 1H); 1,55 (m, 1H); 1,29 (m, 1H); 0,93 (s, 9H); 0,83 (t, *J*= 8,05; 3H), 0,85 (d, 6H)

**6.11 – Preparação do (2*R*)-1-triisopropil-sililoxi-2-(2-fluorobenzil)butan-2-ol 9a**

Em um balão de 10 ml contendo uma barra magnética foram adicionados 30 mg do epóxido **8a** (0,085 mmol), 30 mg de Pd/C 10% e 1 ml de álcool etílico. Sob agitação, o balão foi septado e a atmosfera foi trocada por hidrogênio. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 12h. Adicionou-se 5 ml de álcool etílico, filtrou-se o meio reacional e o foi evaporado. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 5%), resultando no isolamento de 22 mg do composto **9a**, na forma de um óleo amarelado.

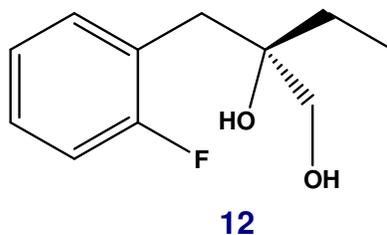
**Composto 9a:** 75% de rendimento;

*RMN*  $^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 – 6,90 (m, 4H); 3,58 (dd,  $J=9,5$  Hz, 2H); 2,87 (dd,  $J=1,4$  Hz;  $J=13,9$  Hz, 2H); 2,21 (s, 1H); 1,52 (m, 2H); 1,16 – 1,04 (m, 21H), 0,94 (t,  $J=7,5$  Hz, 3 H) .

*RMN*  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,7; 132,8; 127,7; 124,5; 114,7; 74,7; 67,8; 34,8; 28,8; 18,0; 12,1; 7,8.

IV ( $\lambda_{\text{max}}$ , KBr) 3.565, 1460  $\text{cm}^{-1}$ .

EMAR (m/z)  $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{FO}_2\text{Si}$ : calculado 354,23904; encontrado 354,24293 ( $\text{M}^+$ , 3%)

**6.12 - Preparação do (2-*R*)-2-(2-fluorobenzil)butano-1,2-diol 12**

Em um balão de 10 ml contendo uma barra magnética foram adicionados 150 mg do epóxido **7** (0,76 mmol), 75 mg de Pd/C 10% e 7 ml de álcool. Sob agitação, o balão foi septado e a atmosfera foi trocada por hidrogênio. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 2h. O meio reacional foi diluído em 5 ml de álcool etílico, filtrado e o solvente evaporado. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 20%), resultando no isolamento de 121 mg do composto **12**, um óleo límpido.

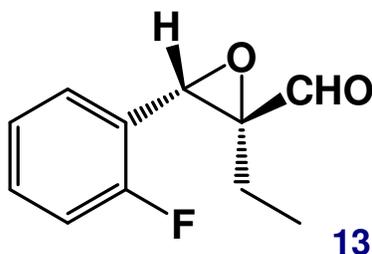
**Composto 12:** 80% de rendimento;

*RMN* <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 – 6,93 (m, 4H); 3,40 (dd, 2H, *J*=10,9 ); 2,80 (d, *J*= 13,9 Hz, 2H); 2,20 (s, 2H); 1,47 (m, 2H); 0,90 (t, 3H, *J*=7,3).

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159,7; 128,2; 132,6; 123,8; 115,3; 66,8; 34,8; 29,0; 7,8; 75,0;

IV ( $\lambda_{\max}$ , KBr) 3.414, 1.492 cm<sup>-1</sup>.



6.14 - Preparação do (2S,3S)-2-etil-3-(2-fluorofenil)oxirana-2-carbaldeído **13**

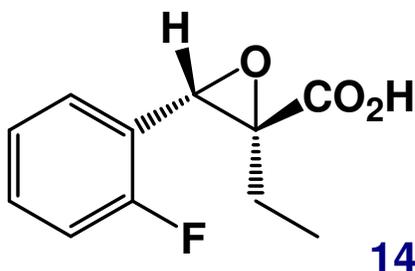
Em um balão de 25 ml seco contendo uma barra magnética foram adicionados 150 mg do epóxido **7** (0,76 mmol), 304 mg de peneira molecular 4A, TPAP catalítico e 1,5 equivalentes de metilmorfolina-N-óxido. Ao conteúdo foram adicionados 7,6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco, sob agitação e temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD (Hex/AcOEt 20%) e terminou em 1h. A mistura reacional foi filtrada em sílica e o solvente evaporado, recuperando 118 mg do epóxidoaldeído **13**, na forma de um óleo límpido.

Composto **13**: Rendimento: 80%;

IV (Filme,  $\lambda_{\max}$ ) 3449 cm<sup>-1</sup>; 1.724 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,03 (s, 1H), 7,30 – 6,98 (m, 4H); 440 (s, 1H) ); 1,75 (m, 1H); 1,26 (m, 1H); 0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  198,5; 163,20; 130,16; 128,09; 124,02; 115,31; 104,64; 58,93; 19,84; 8,96.

6.15 - Preparação do ácido fórmico – (2*R*)-1-(2-fluorofenil)2-metilbutan-2-ol **14**

Em um balão de 25 ml contendo uma barra magnética foram adicionados 194 mg do epóxido-aldeído **14** (1,0 mmol) e 5 mL de isopropano. Mantendo a temperatura a 0 °C, adicionou-se 42 equivalentes de 2-metil-2 buteno e deixou-e sob agitação por 10 minutos. Em seguida adicionou-se 623 mg de NaClO<sub>4</sub> (7 mmol) e 1,07 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (9 mmol) dissolvidos em 5mL de água. A reação foi acompanhada por CCD (Hex/AcOEt 20%) e terminou em 1h. A mistura foi evaporada e o bruto resultante foi alcalinizado lentamente à pH 12 com NaOH 10% e lavado com éter etílico. As fases foram separadas e a fração aquosa foi acidificada a pH 2 com HCl concentrado. Esta foi lavada três vezes com 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, somando as frações orgânicas. A fase orgânica foi seca sob MgSO<sub>4</sub> anidro e o solvente removido, recuperando 168 mg do epóxiácido **14**, na forma de um óleo límpido.

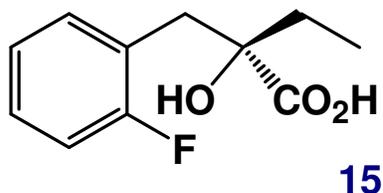
Rendimento composto **14**: 80%;

IV (Filme,  $\lambda_{\max}$ ): 3450 cm<sup>-1</sup>; 1.727 cm<sup>-1</sup>;

*RMN*<sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,45 – 7,05 (m, 4H); 5,2 (s, 1H ); 3,05 (m, 1H); 2,01 (m, 1H); 1,01 (t, *J*= 7,0, 3H).

*RMN*<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174,61; 162,63; 130,00; 127,99; 123,90; 115,24; 63,59; 58,96; 20,01; 9,11.

### 6.16 - Preparação do ácido fórmico-(2*R*)-1-(2-fluorofenil)-2-metilbutan-2-ol **15**



Em um balão de 25 ml contendo uma barra magnética foram adicionados 105 mg do epóxiácido **14** (0,50 mmol), 53 mg de Pd/C 10% e 5 ml de álcool etílico. Sob agitação, o balão foi septado e a atmosfera foi trocada por hidrogênio. A reação foi acompanhada por CCD e terminou em 12h. O meio reacional foi diluído em 5 ml fr álcool etílico, filtrado e o solvente foi removido, resultando no isolamento de 84 mg do hidroxiácido **15**, na forma de um sólido branco.

Rendimento: 80%;

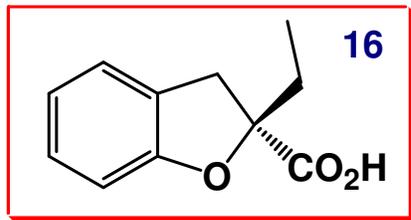
Ponto de fusão: 104, 0 °C

IV (KBr,  $\lambda_{\max}$ ): 3.540, 1.420  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 – 7,20 (m, 2H); 7,12-6,8 (m, 2H), 3,15 (dd, 2H,  $J = 10,3$  Hz); 1,71 (m, 2H); 1,1,55 (m, 1H), 0,88 (t, 3H,  $J = 10,3$  Hz).

$^{13}\text{C RMN}$  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179,44; 162,43; 132,50; 128,68; 123,82; 115,25; 104,70; 38,03; 31,48; 7,83

### 6.17 - Preparação do ácido (2*R*)-2-etil-2,3-diidro-1-benzofuran-2-carboxílico **16**



Metodologia A: Em um balão de 25 ml contendo uma barra magnética foram adicionados 32 mg (0,2 mmol) da mistura **11** e **11b** e 2 ml de acetona e resfriou-se o sistema a 0°C. Em seguida foram adicionados 0,38 ml de reagente de Jones (0,2 mmol) lentamente. A reação foi acompanhada por CCD e foi interrompida depois de 20 minutos. A temperatura ambiente foi adicionado 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na mistura e 3 ml de água e deixou-se em agitação por 10 min. Adicionou-se então 0,5 ml de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A fase orgânica foi separada e lavada com 5 ml de solução saturada de NaCl, seca sob MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O bruto resultante foi purificado em coluna cromatográfica em gel de sílica (eluente: Hex/AcOEt 1:1), resultando no isolamento de 2 mg do ácido **16**, em um rendimento de 20%.

Metodologia B: Em um um balão de 25 ml seco contendo uma barra magnética foram adicionados 106 mg do hidroxilácido **15** (0,50 mmol), 5 ml de tolueno/DMF 8:2 secos e 68 mg de NaH 60% m/m, a 110 °C. A reação foi acompanhada por CCD e foi interrompida depois de 24 horas. A mistura foi evaporada e o bruto resultante foi alcalinizado lentamente à pH 12 com NaOH 1N e lavado com éter etílico. As fases foram separadas e a fração aquosa foi acidificada a pH 2 com HCl concentrado. Esta foi lavada três vezes com 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, somando as frações

orgânicas. A fase orgânica foi seca sob  $\text{MgSO}_4$  anidro e rotaevaporada, recuperando 48 mg do ácido **16**, um óleo límpido.

IV (KBr,  $\lambda_{\text{max}}$ ):  $3438 \text{ cm}^{-1}$ ;  $1721 \text{ cm}^{-1}$ ;  $1239 \text{ cm}^{-1}$

$\text{RMN } ^1\text{H}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 – 7,30 (m, 2H); 7,19 – 7,08 (m, 2H); 3,71 (d,  $J = 16,5 \text{ Hz}$ , 1H); 3,43 (d,  $J = 16,5 \text{ Hz}$ , 1H); 2,29 (m,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 2H); 1,25 (t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ , 3H)

$\text{RMN } ^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182,09; 128,35; 124,84; 121,70; 109,83; 90,39; 39,02; 31,48; 8,2

$[\alpha]^{20} = + 16,1$  (c= 0,1 MeOH)

## **6.18 - TRATAMENTO DOS RESÍDUOS GERADOS NO LABORATÓRIO**

### **6.18.1 – Solventes**

Os solventes já usados são descartados em recipientes plásticos conforme normas estipuladas pelo Instituto de Química da Unicamp, e uma vez por semana estes recipientes são levados até uma área restrita onde são estocados em tonéis e regularmente conduzidos à incineração. Eles são descartados segundo as categorias: hidrocarbonetos, éter e ésteres, álcoois e cetonas, e clorados, pois cada categoria tem um processo de incineração diferente.

Solventes ou soluções aquosas contaminadas por metais pesados são descartados separadamente e enviadas para tratamentos especiais.

### **6.18.2 – Sílica**

A sílica, após o uso, é lavada com metanol para remoção da substâncias orgânicas impregnadas e em seguida estocada em frascos devidamente etiquetados. Um grande volume de sílica é gerada no laboratório e uma parte dessa sílica sofre um processo de tratamento e é reutilizada para alguns tipos de purificação. A outra parte é lavada mais uma vez com solventes polares como etanol ou metanol e, após secagem, é misturada com terra comum e descartada. O metanol ou etanol usado é descartado de acordo com o procedimento dos solventes.

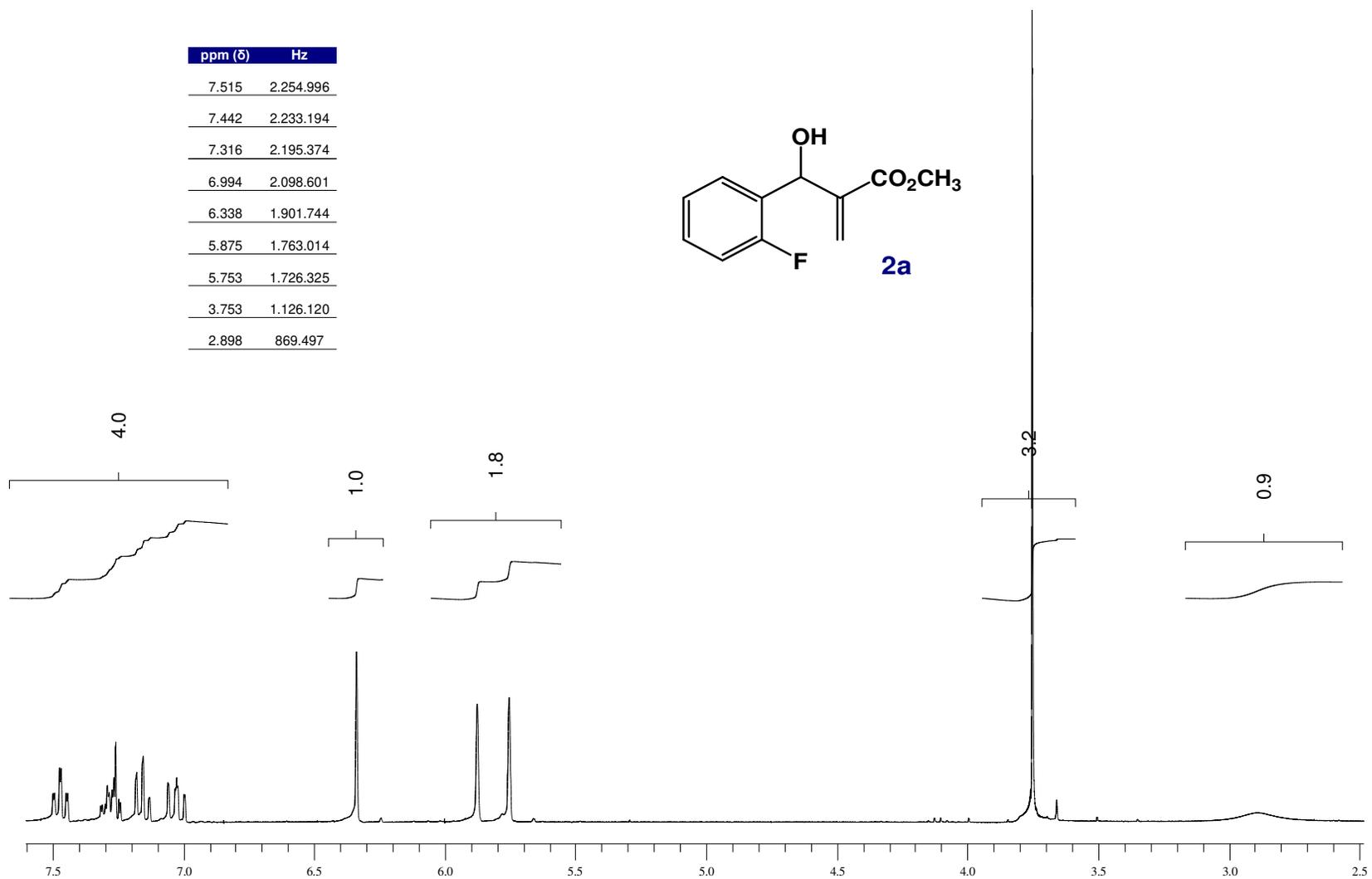
### **6.18.3 - Agentes secantes**

Os agentes secantes como o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e o  $\text{MgSO}_4$  são lavados com solvente para remoção de substâncias impregnadas, secos e descartados no lixo comum do laboratório. O solvente utilizado na lavagem dos sais secantes é descartado de acordo com o procedimento dos solventes.

#### **6.18.4 - Frações aquosas**

As frações aquosas obtidas no isolamento das reações são neutralizadas e descartadas nas pias do laboratório.

## **7 – ESPECTROS**

Figura 13: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2a**

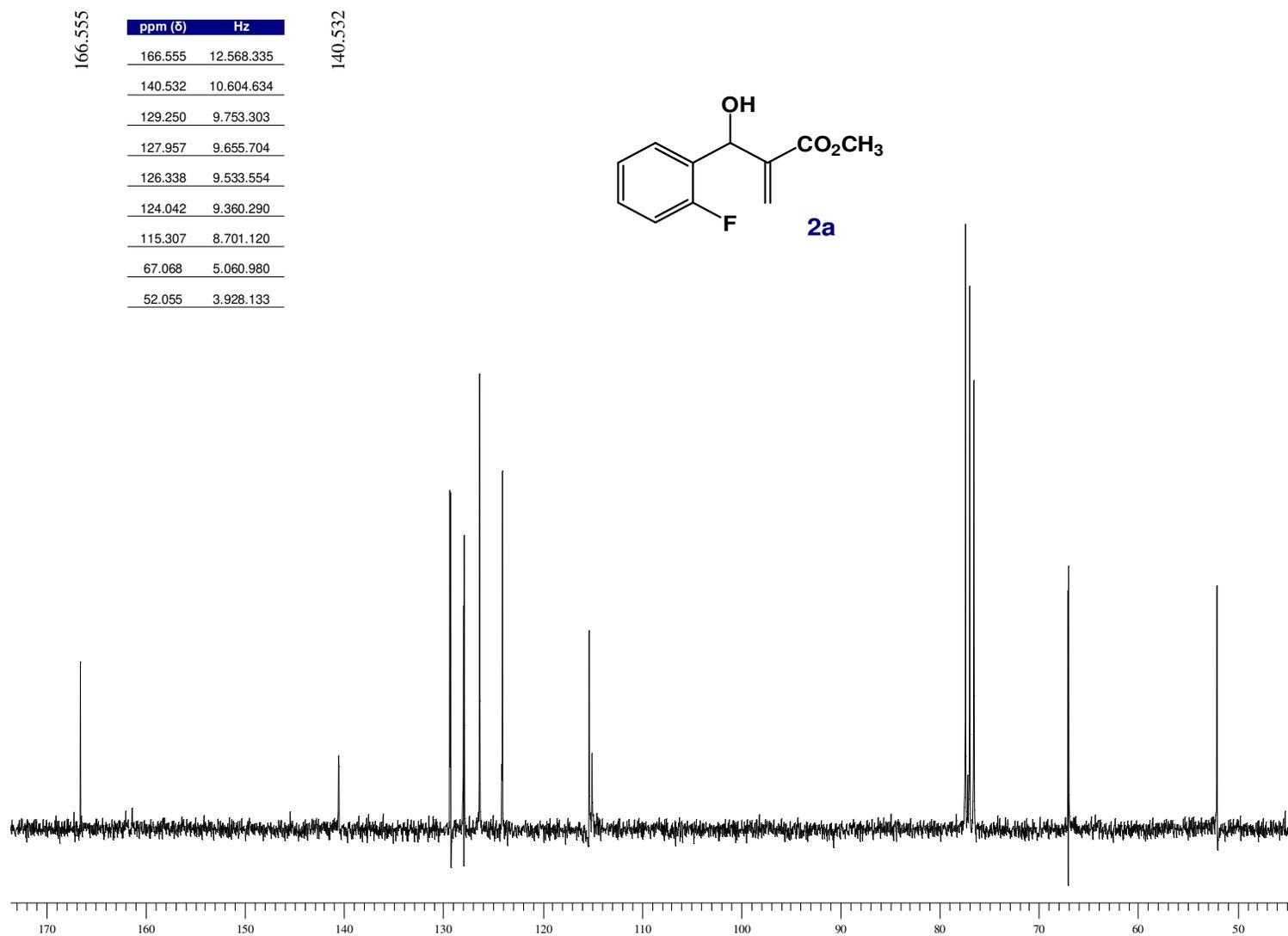


Figura 14 : Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2a**

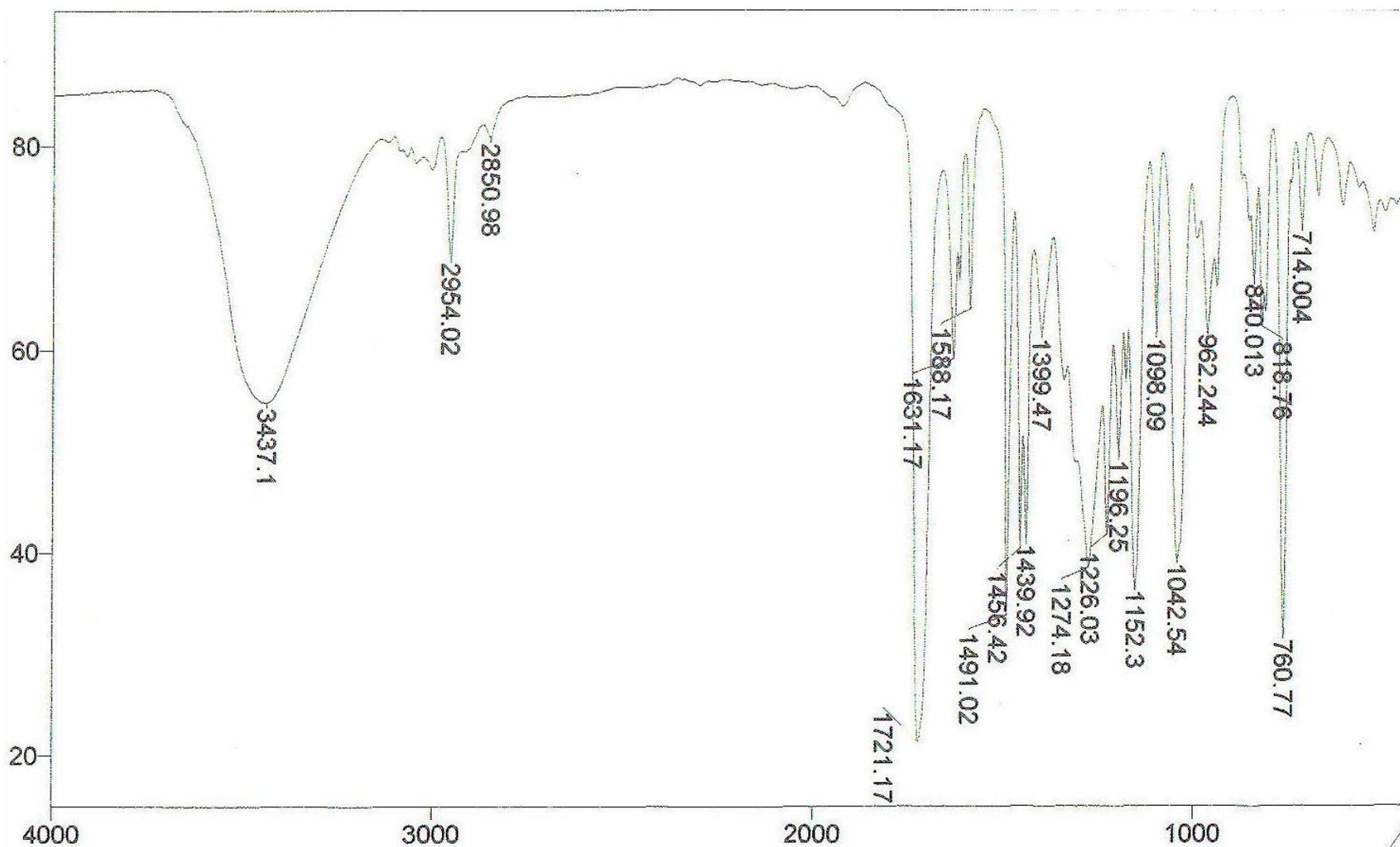


Figura 15 : Espectro de IV do composto **2a**

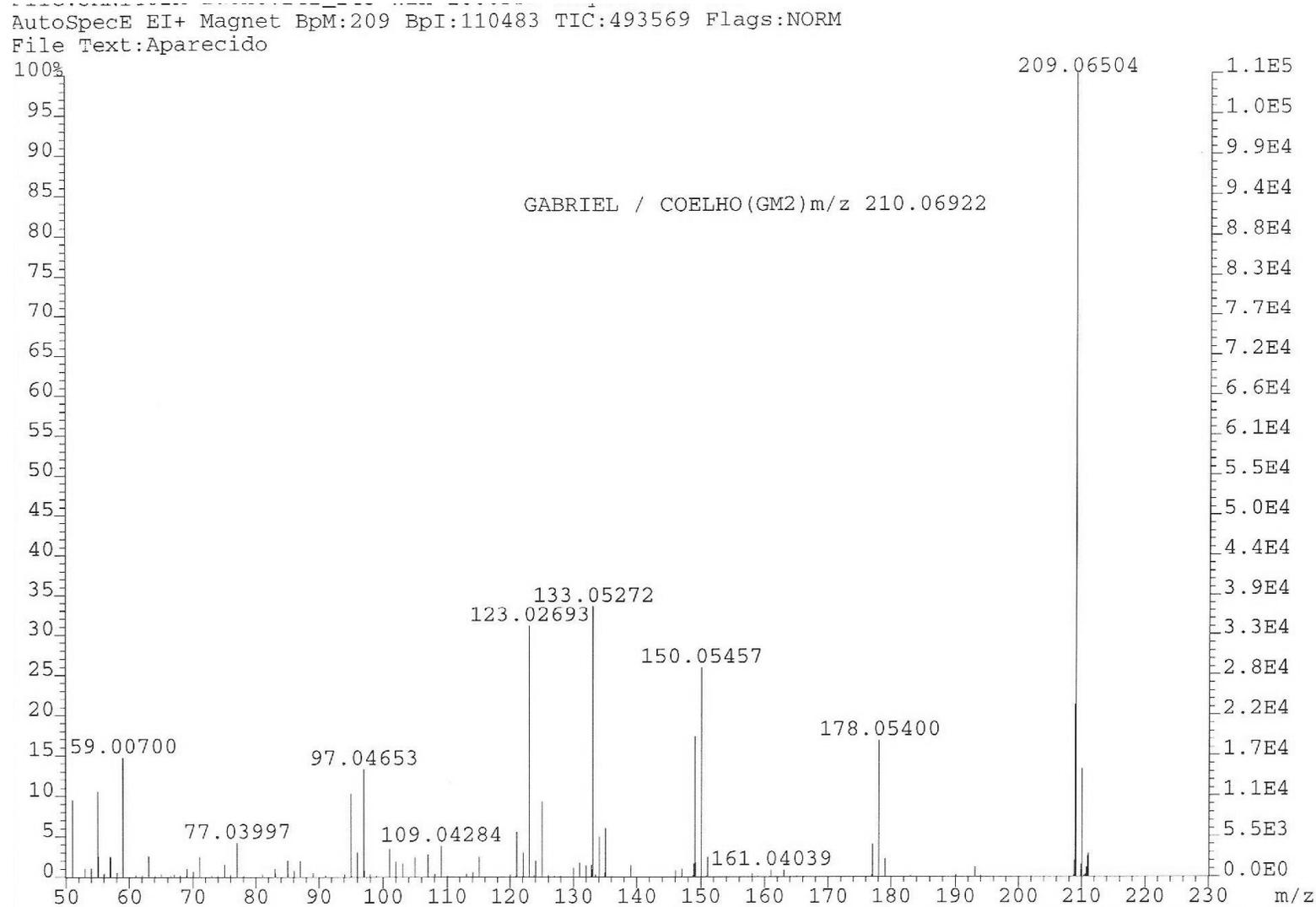
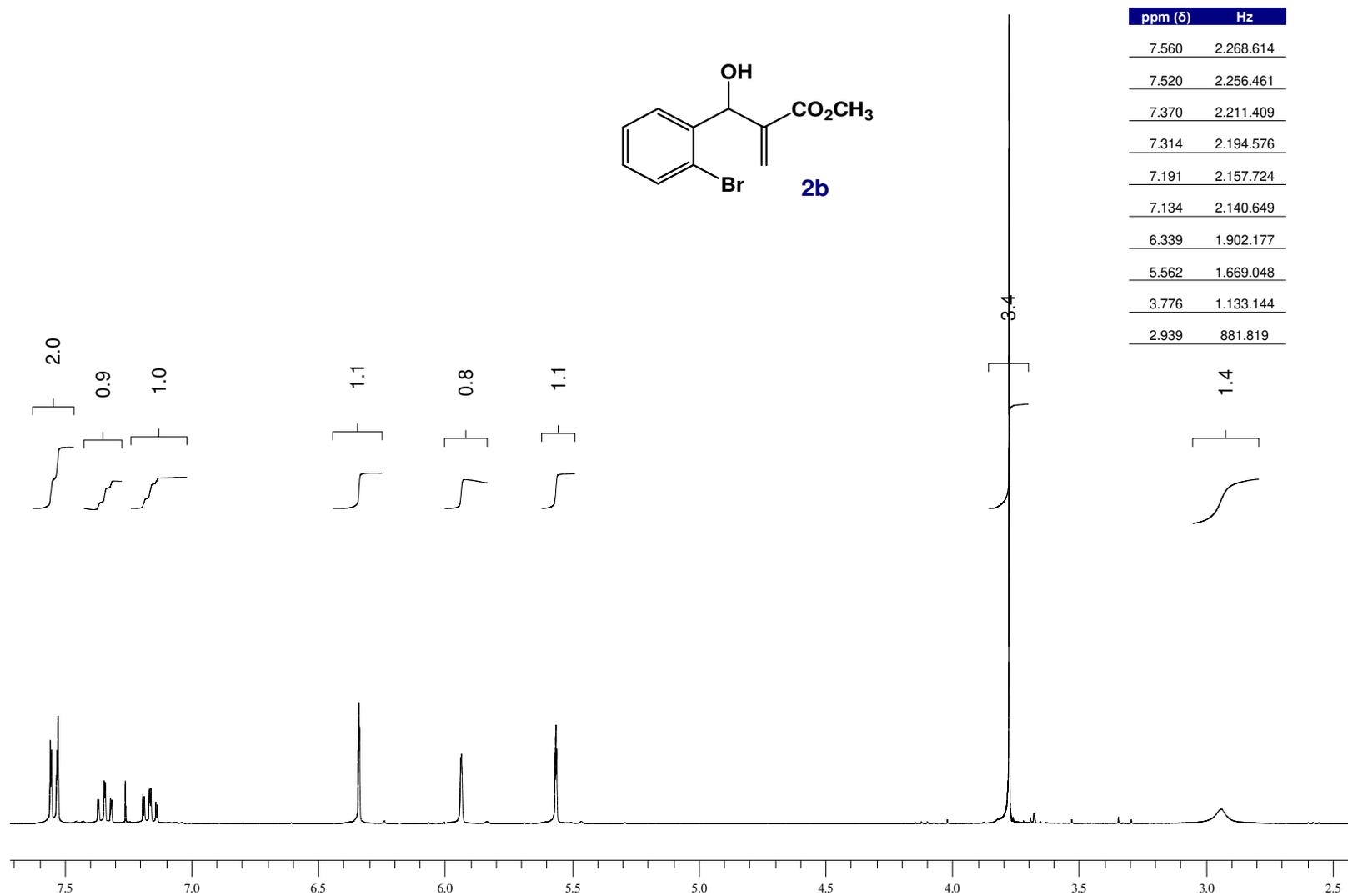


Figura 16: Espectro de MS do composto 2a

Figura 17 : Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **2b**

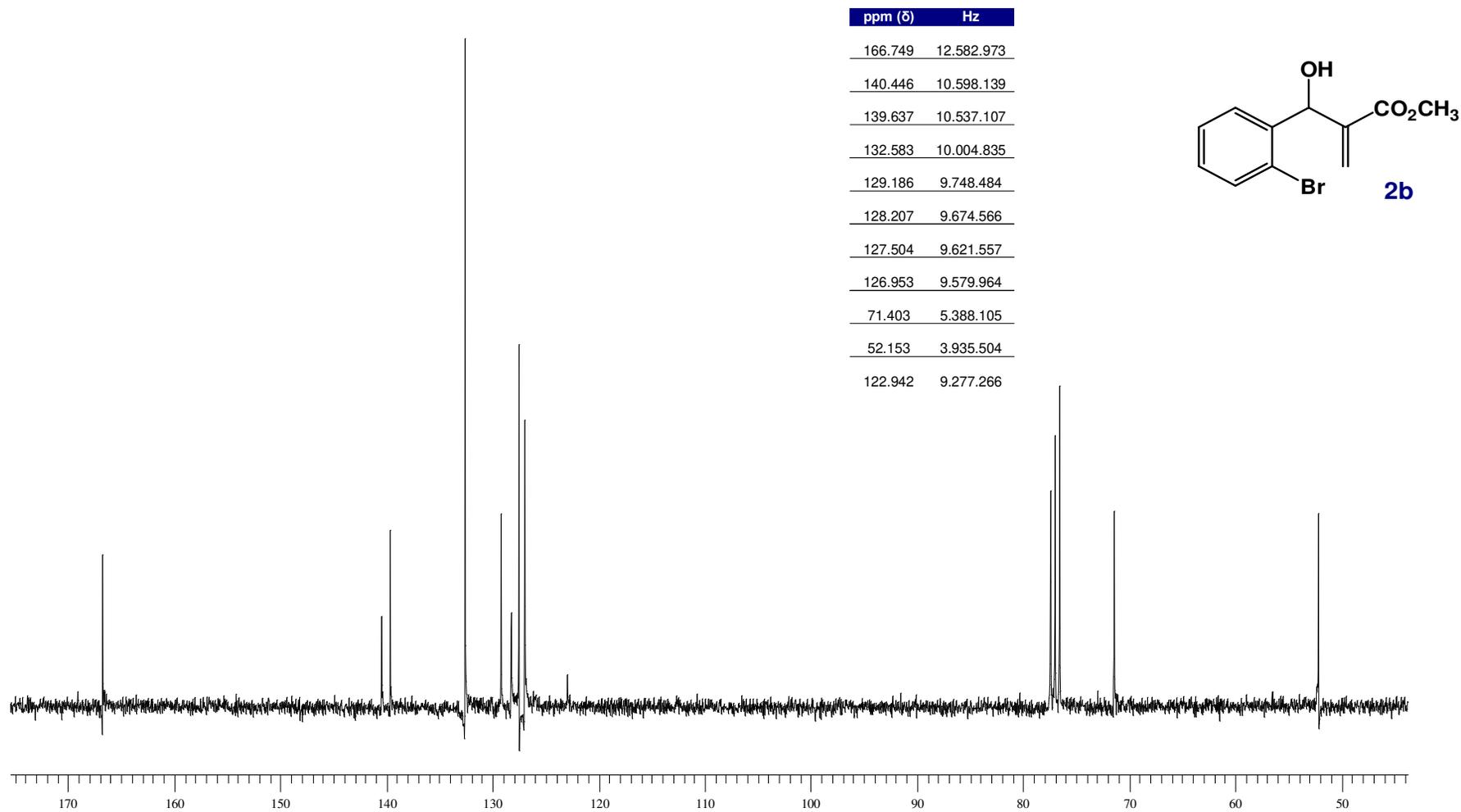


Figura 18 : Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2b**

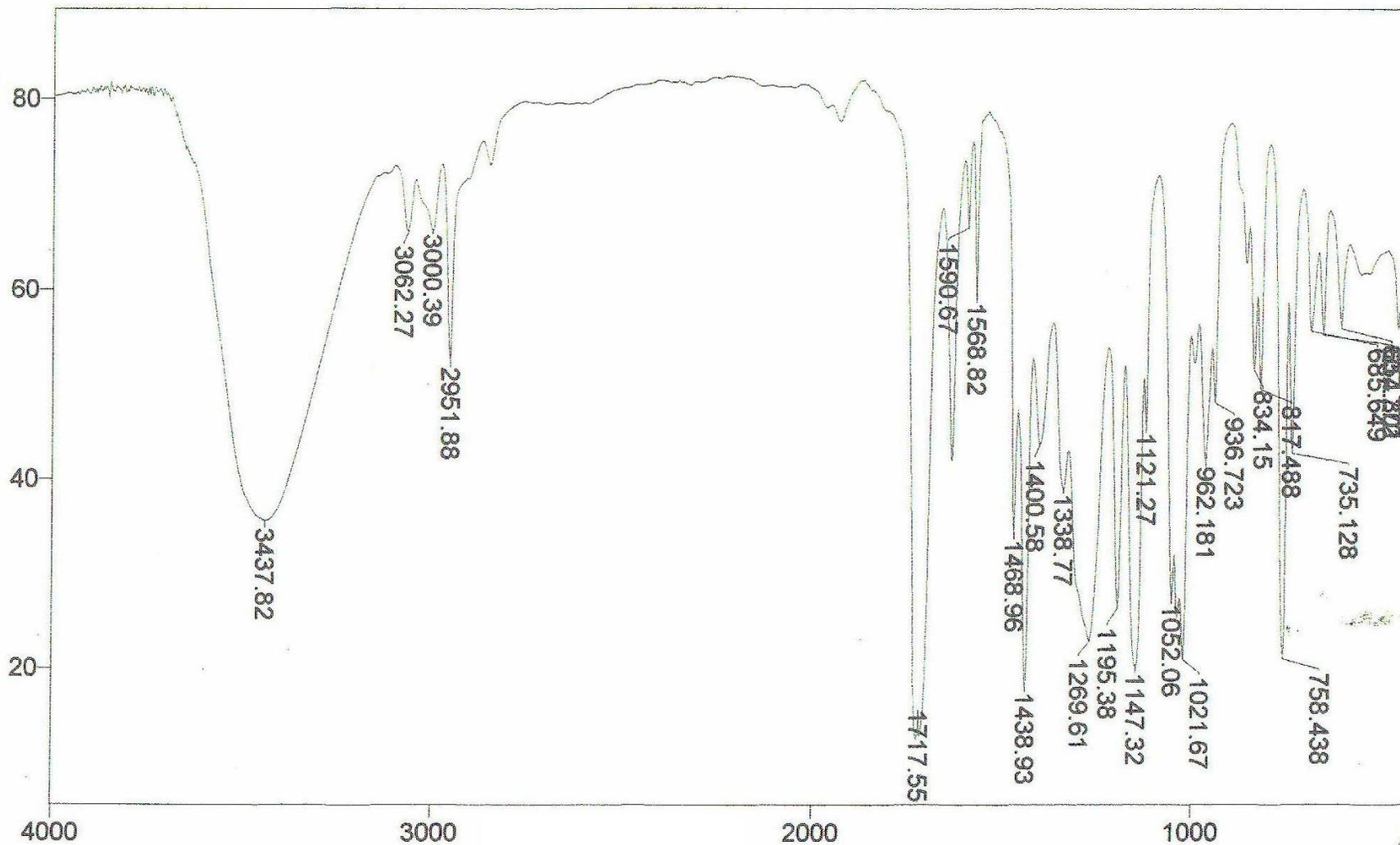


Figura 19 : Espectro de IV do composto **2b**

AutoSpecE EI+ Magnet BpM:191 BpI:37648 TIC:360481 Flags:NORM  
File Text:Aparecido

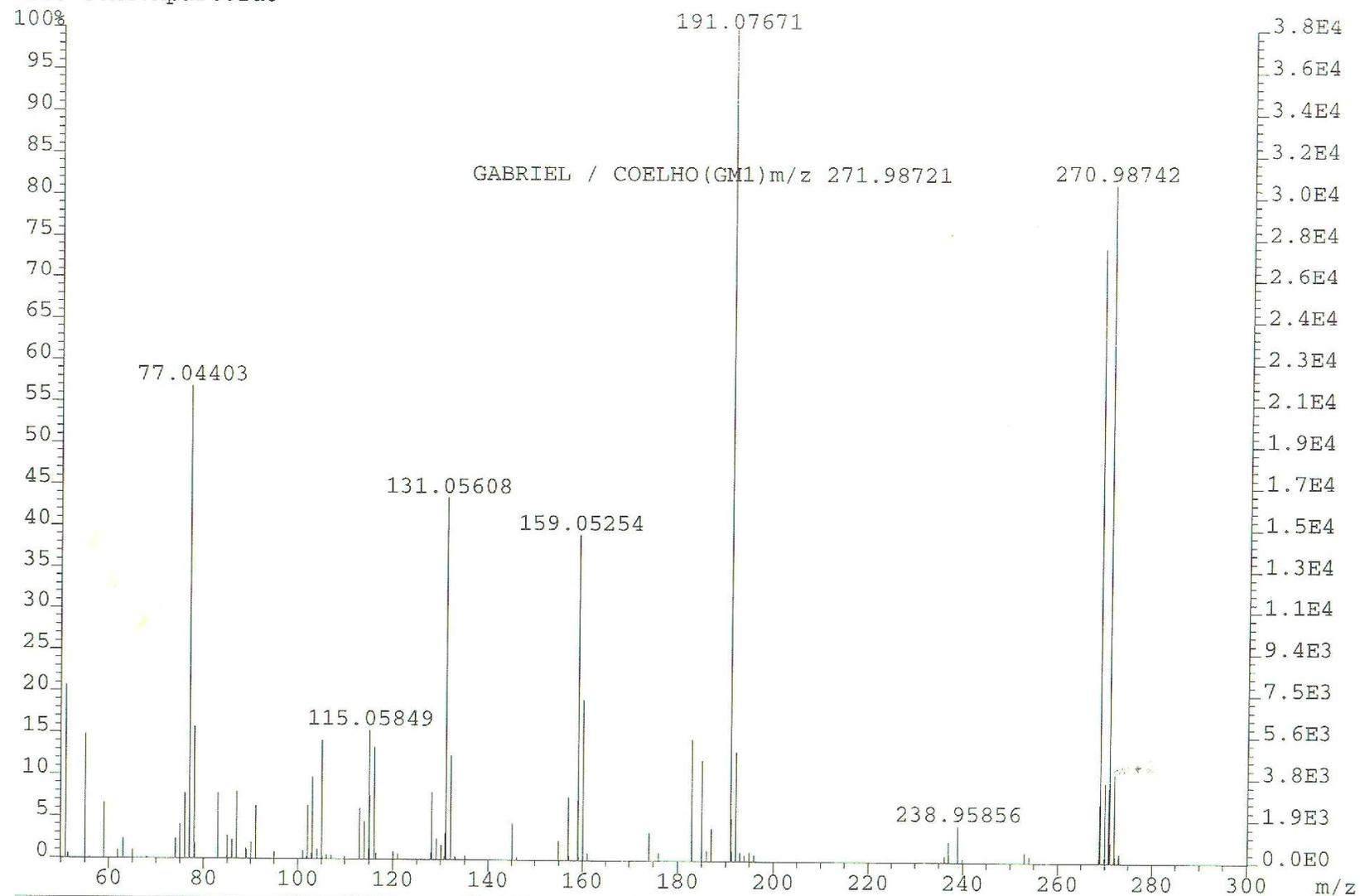
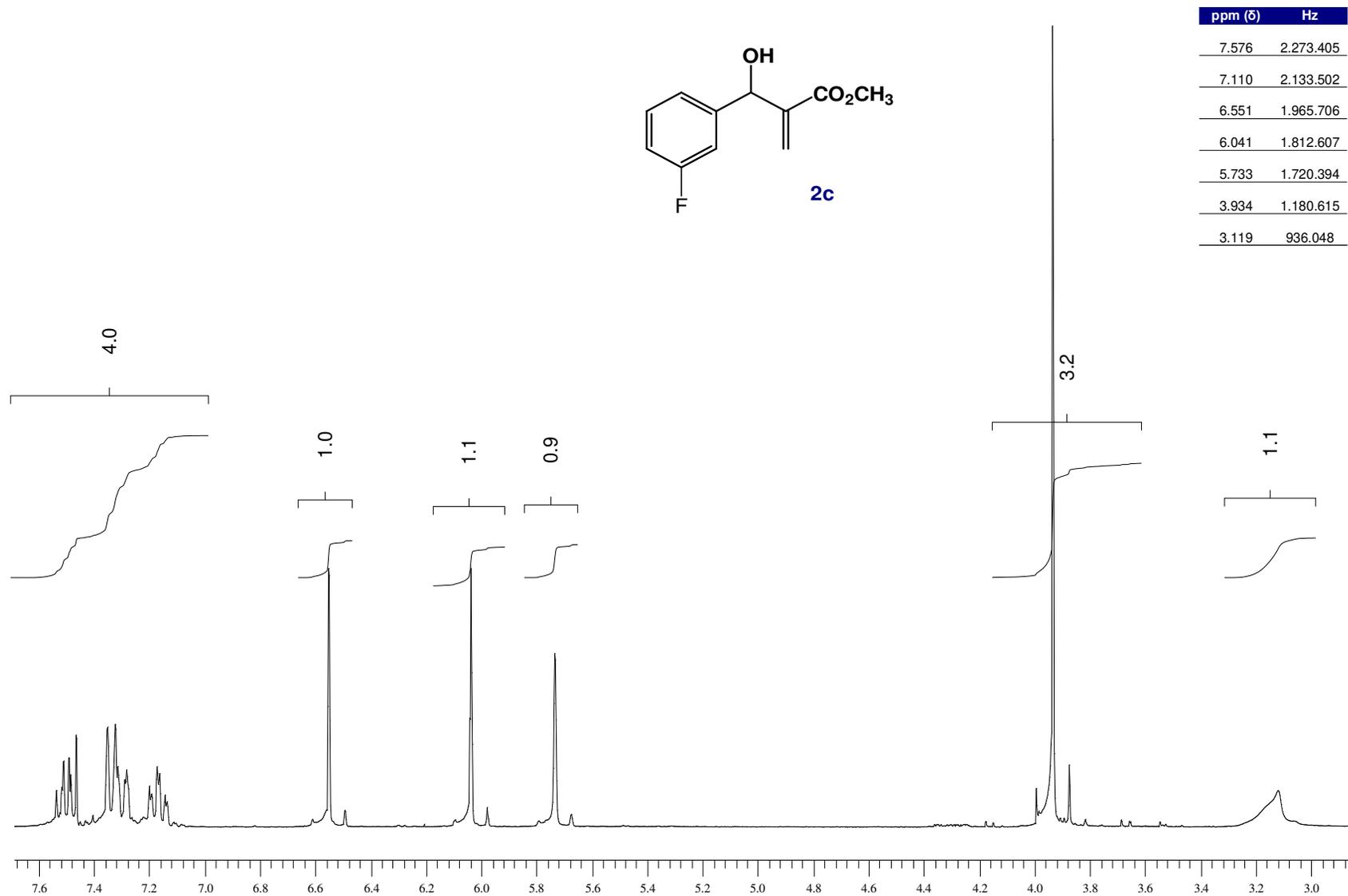


Figura 20 : Espectro de MS do composto **2b**

Figura 21 : Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **2c**

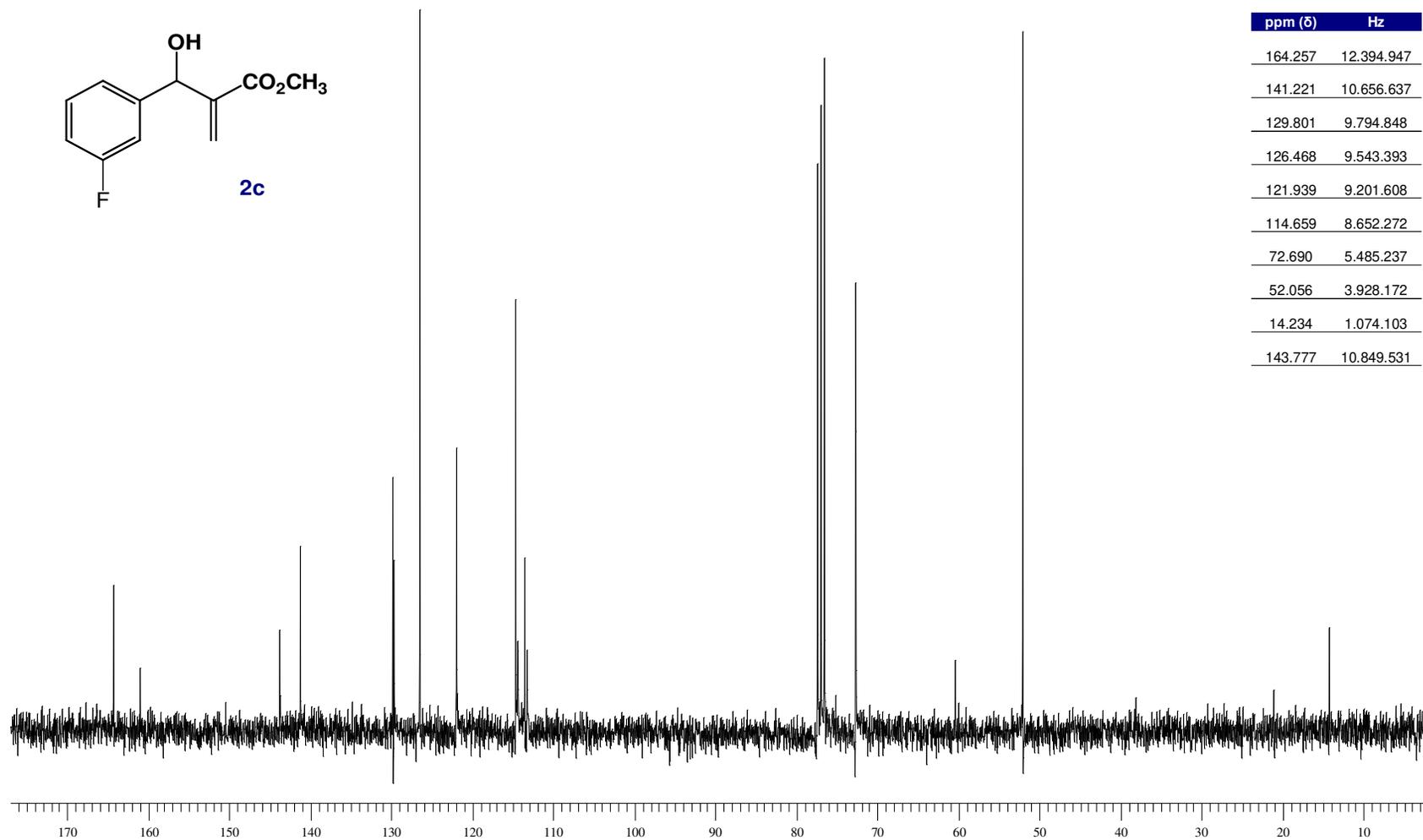


Figura 22 : Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **2c**

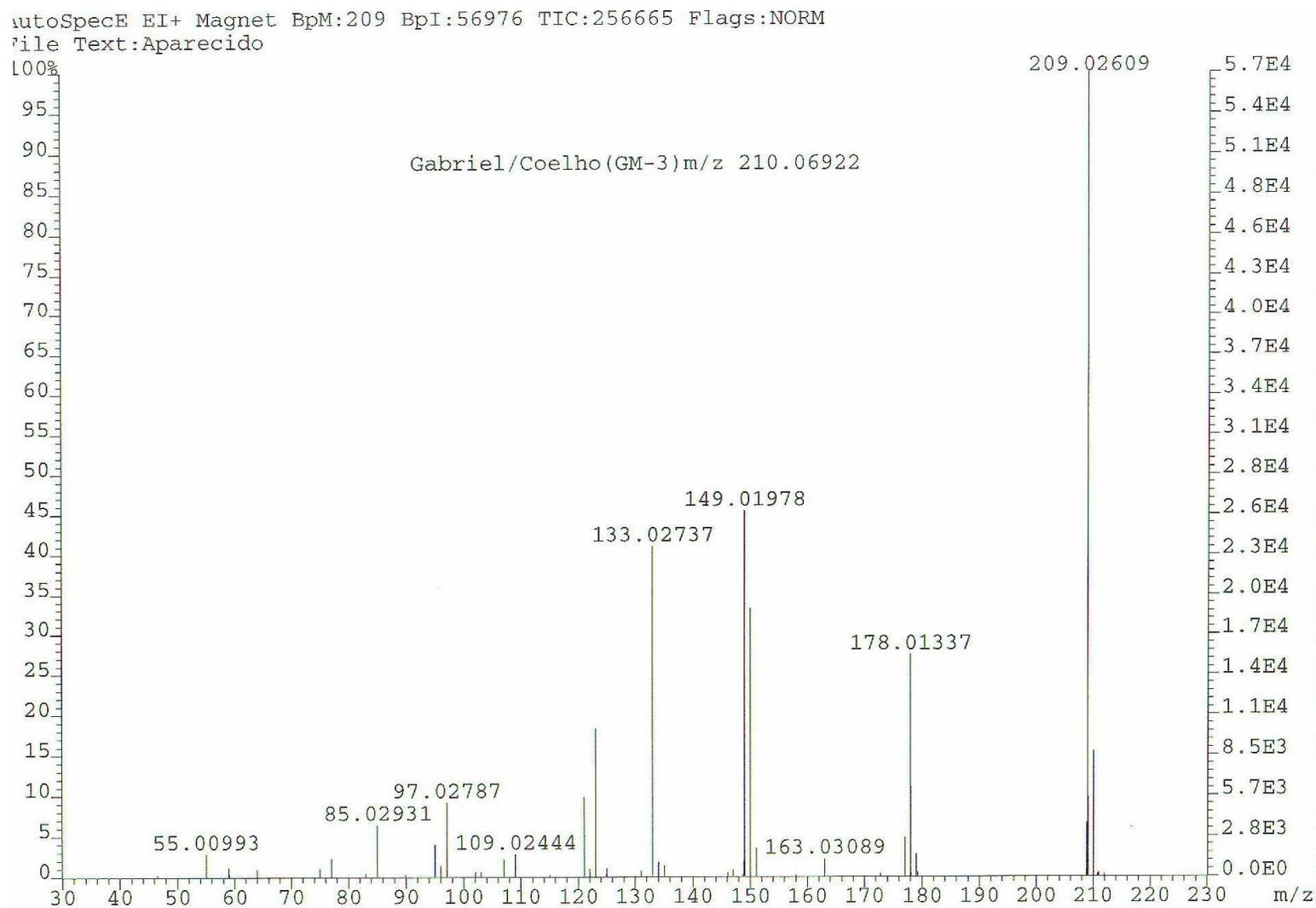
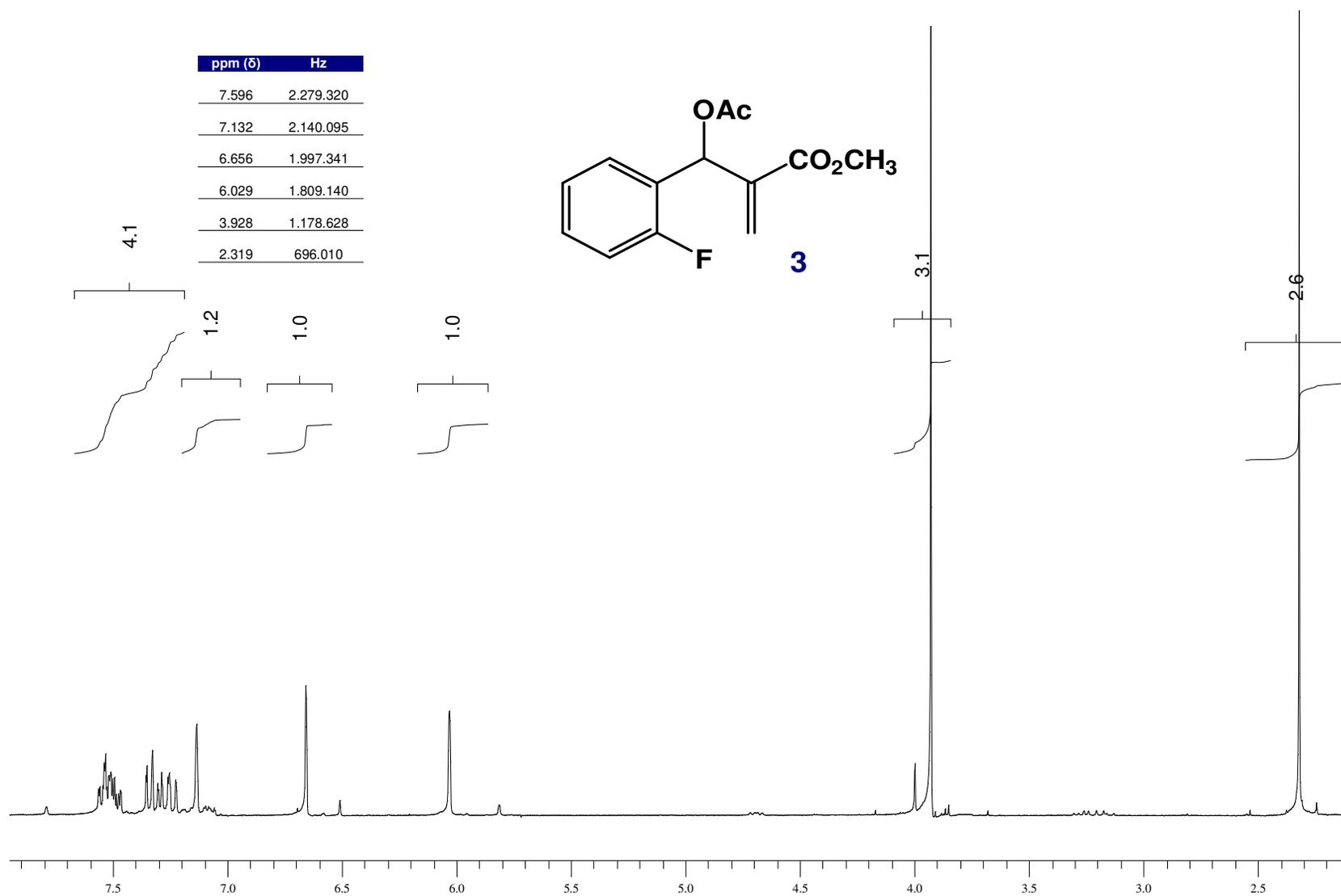


Figura 23 : Espectro de MS do composto **2c**

Figura 24: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3**

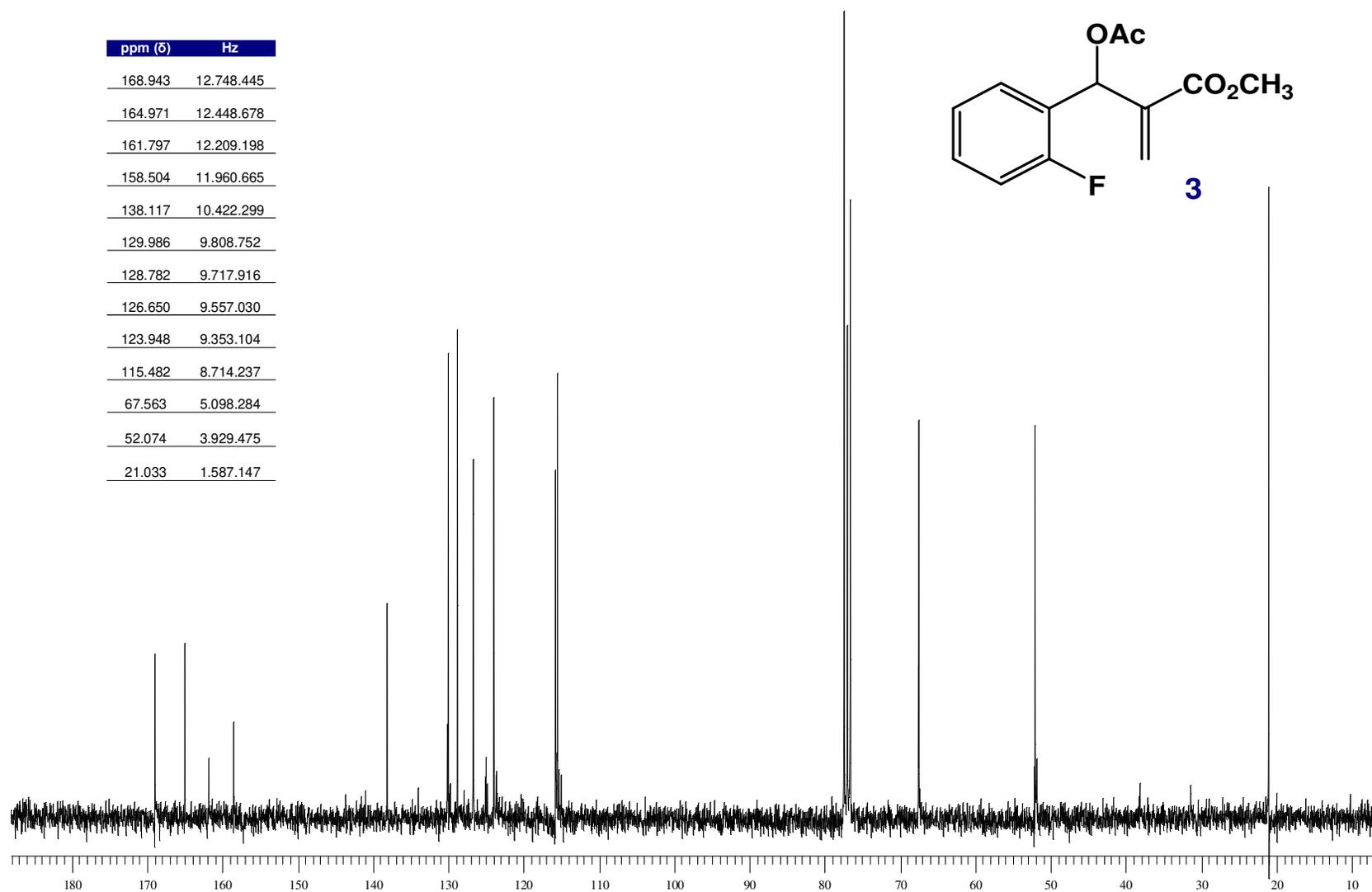


Figura 25: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3**

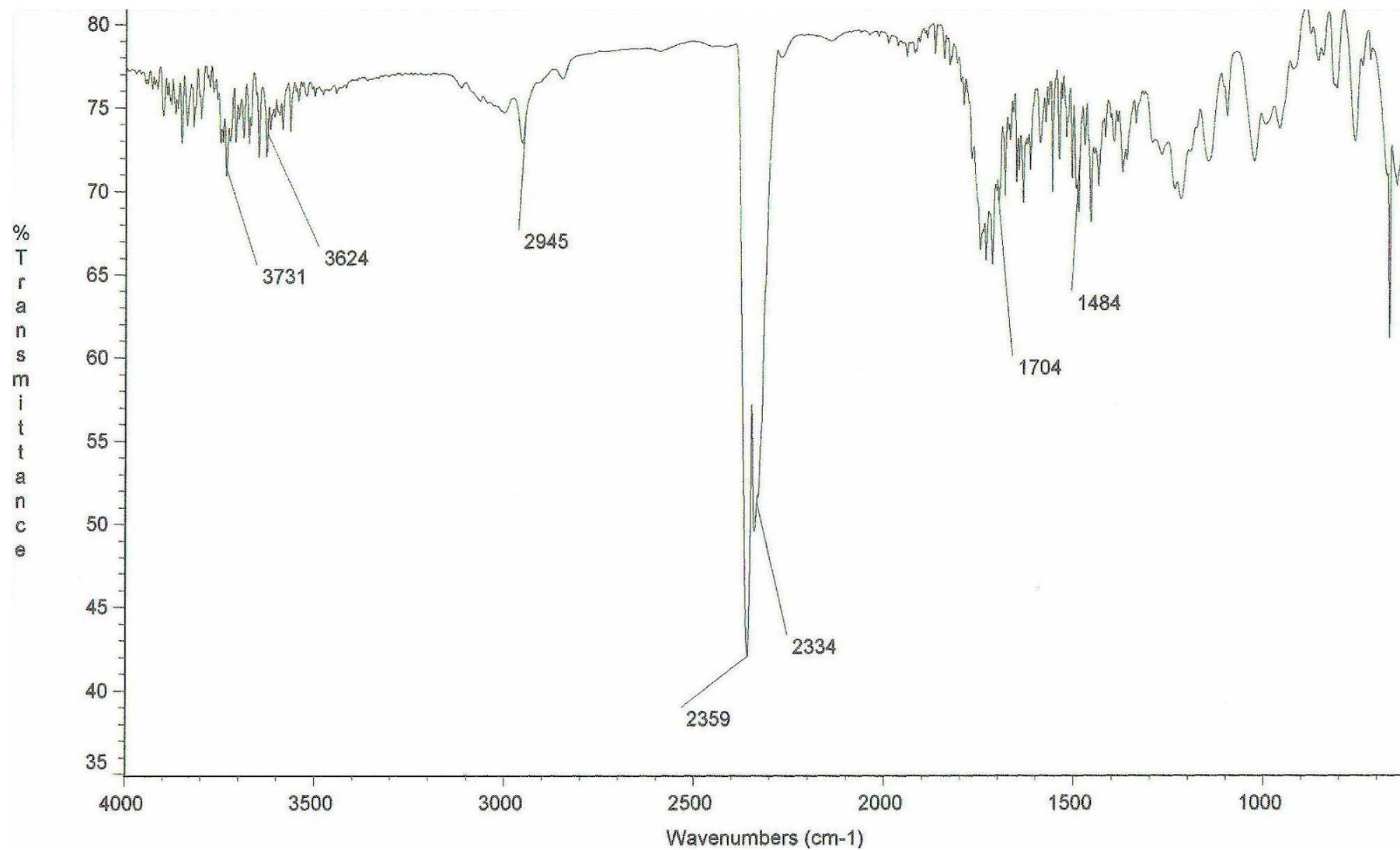


Figura 26: Espectro de IV do composto **3**

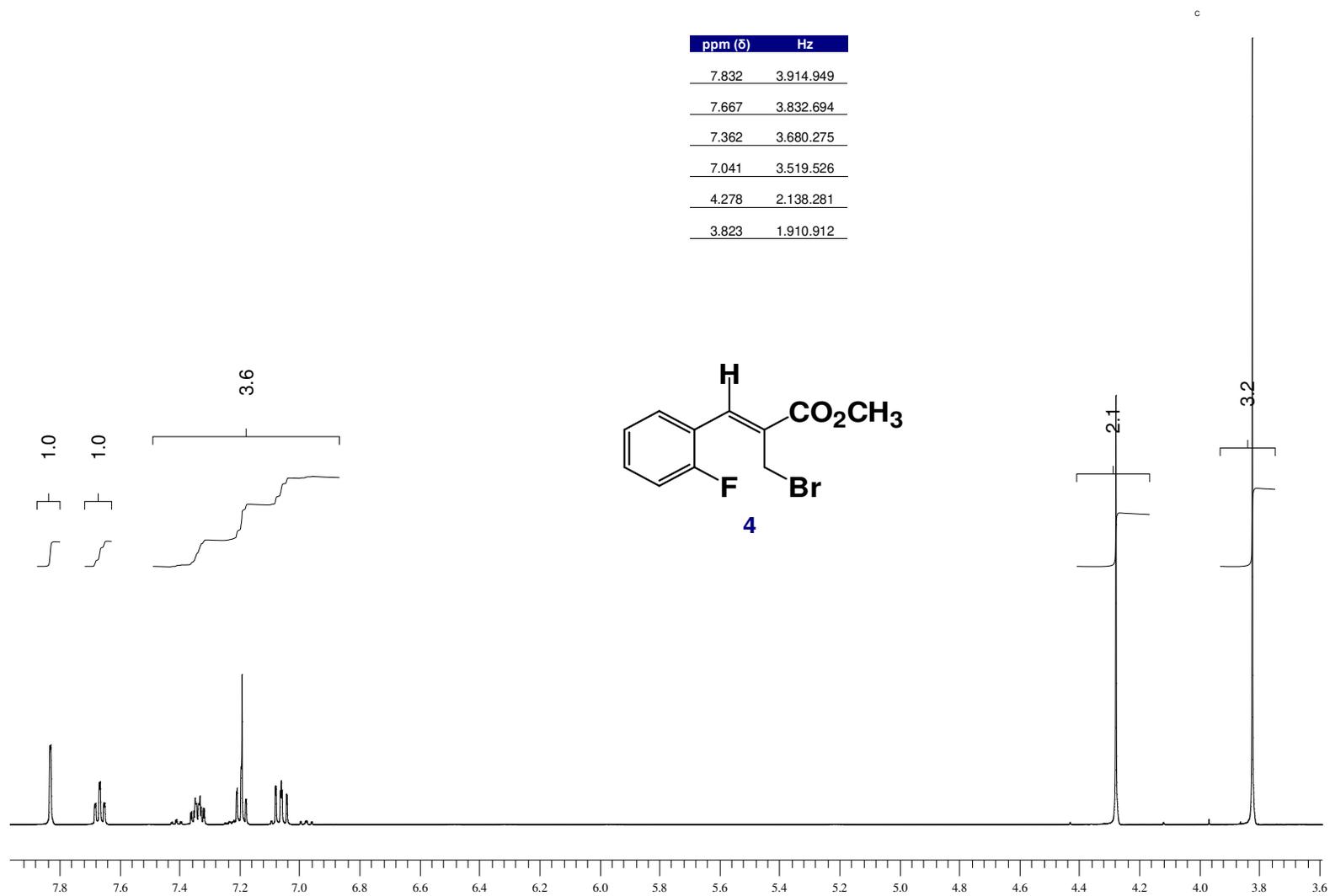
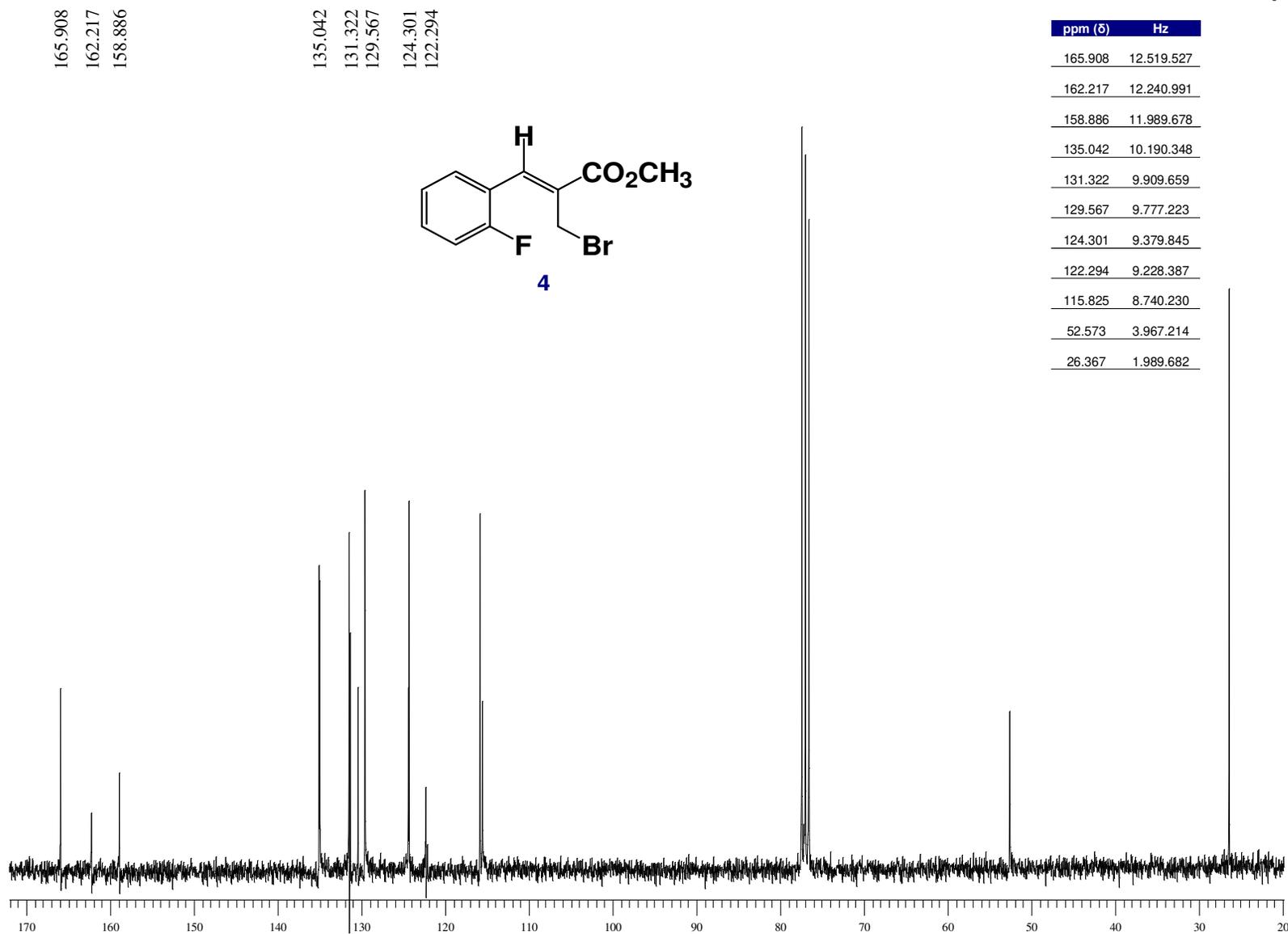


Figura 27: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4**

Figura 28: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4**

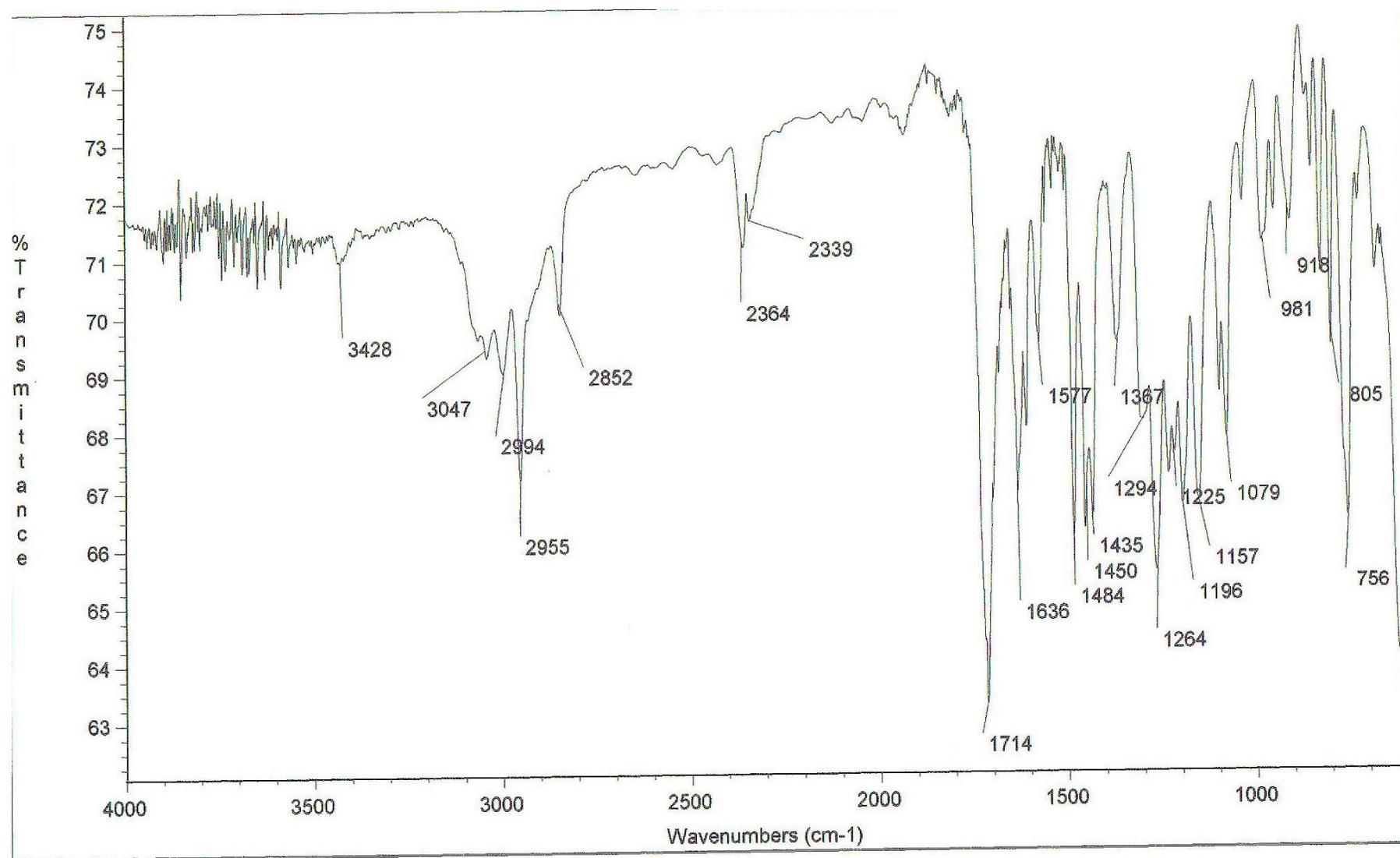


Figura 29: Espectro de IV do composto 4

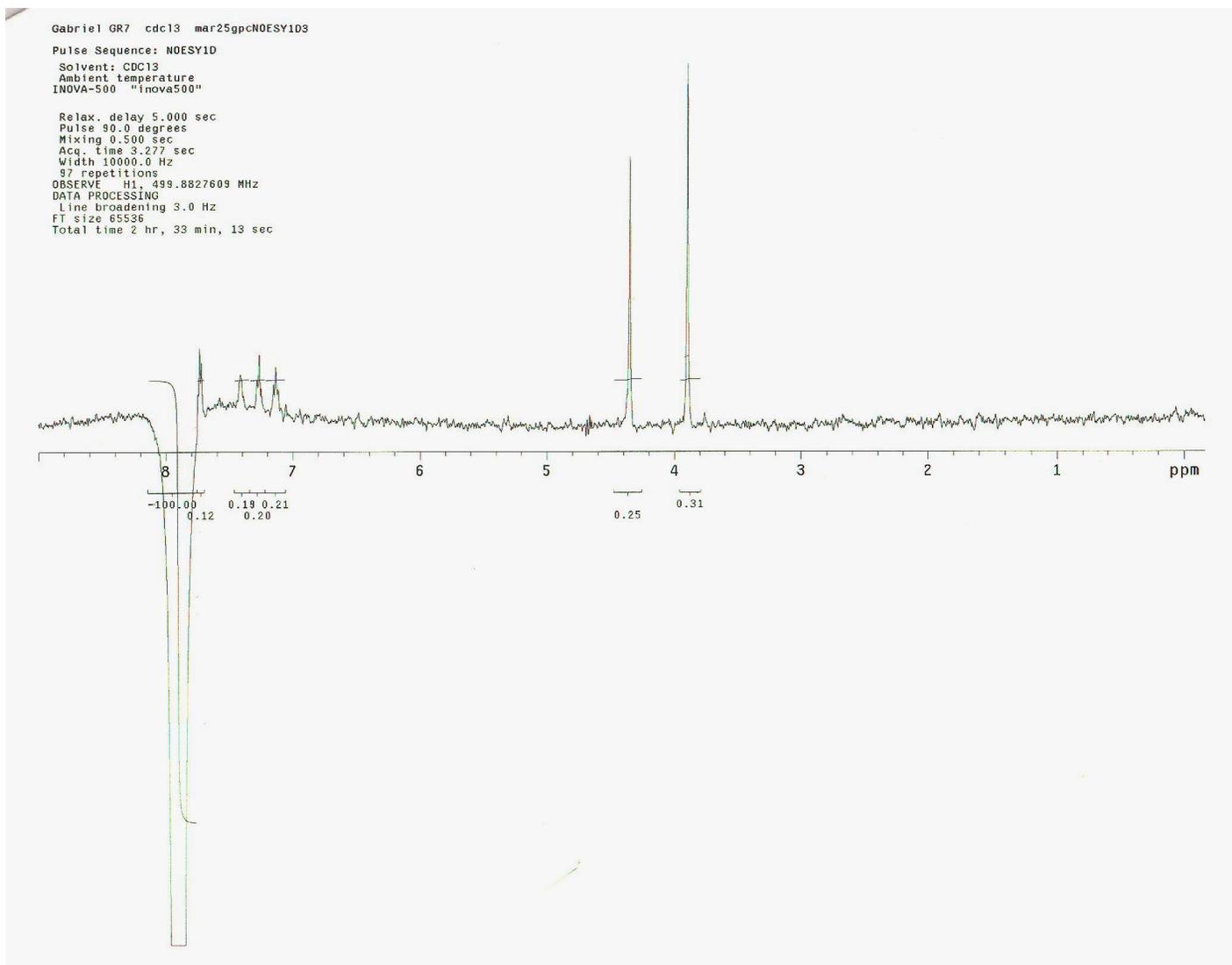
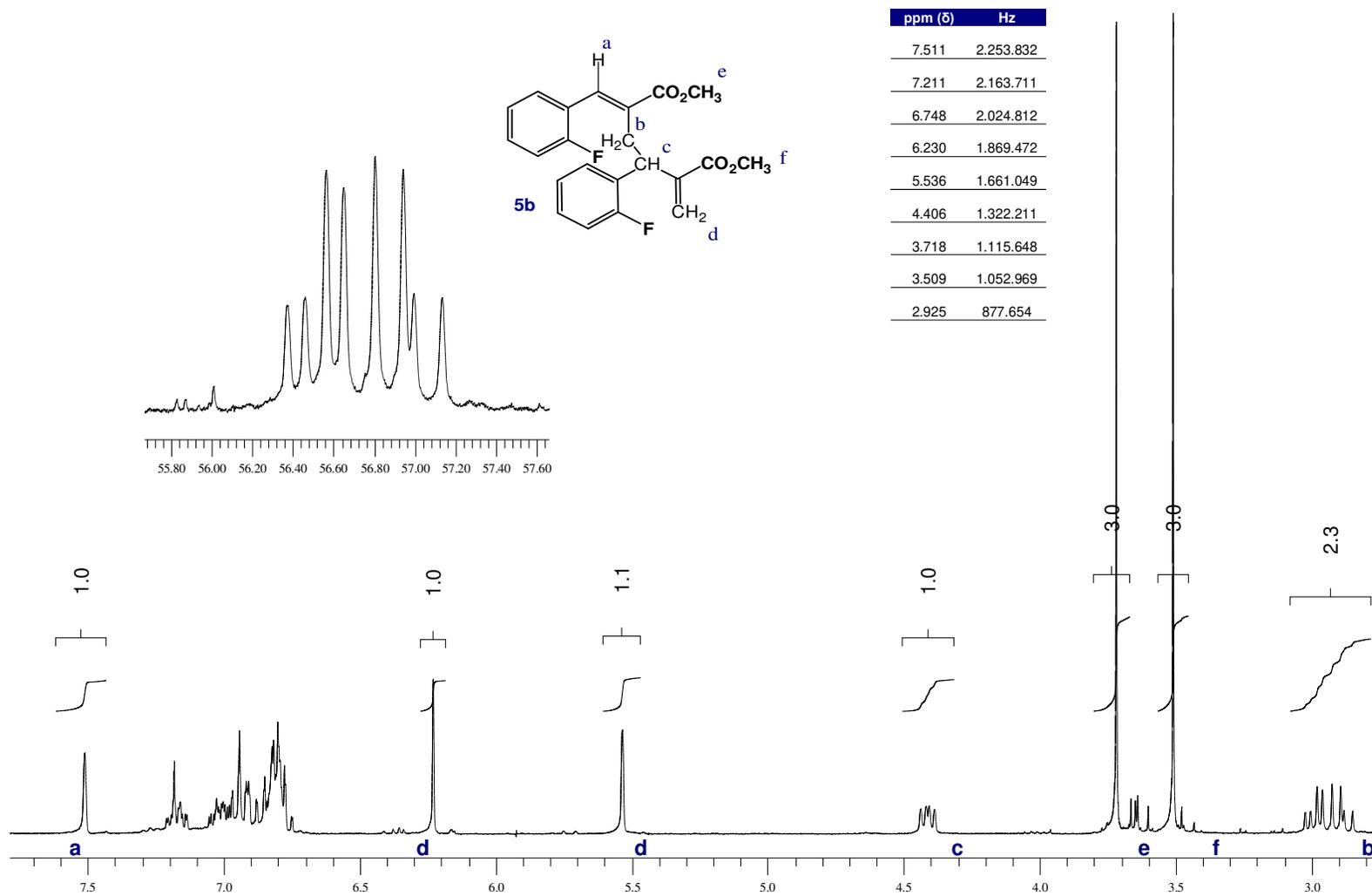


Figura 30: Espectro de NOESY do composto 4 (Irradiação  $\delta$  7,8 ppm)

Figura 31 : Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **5b**

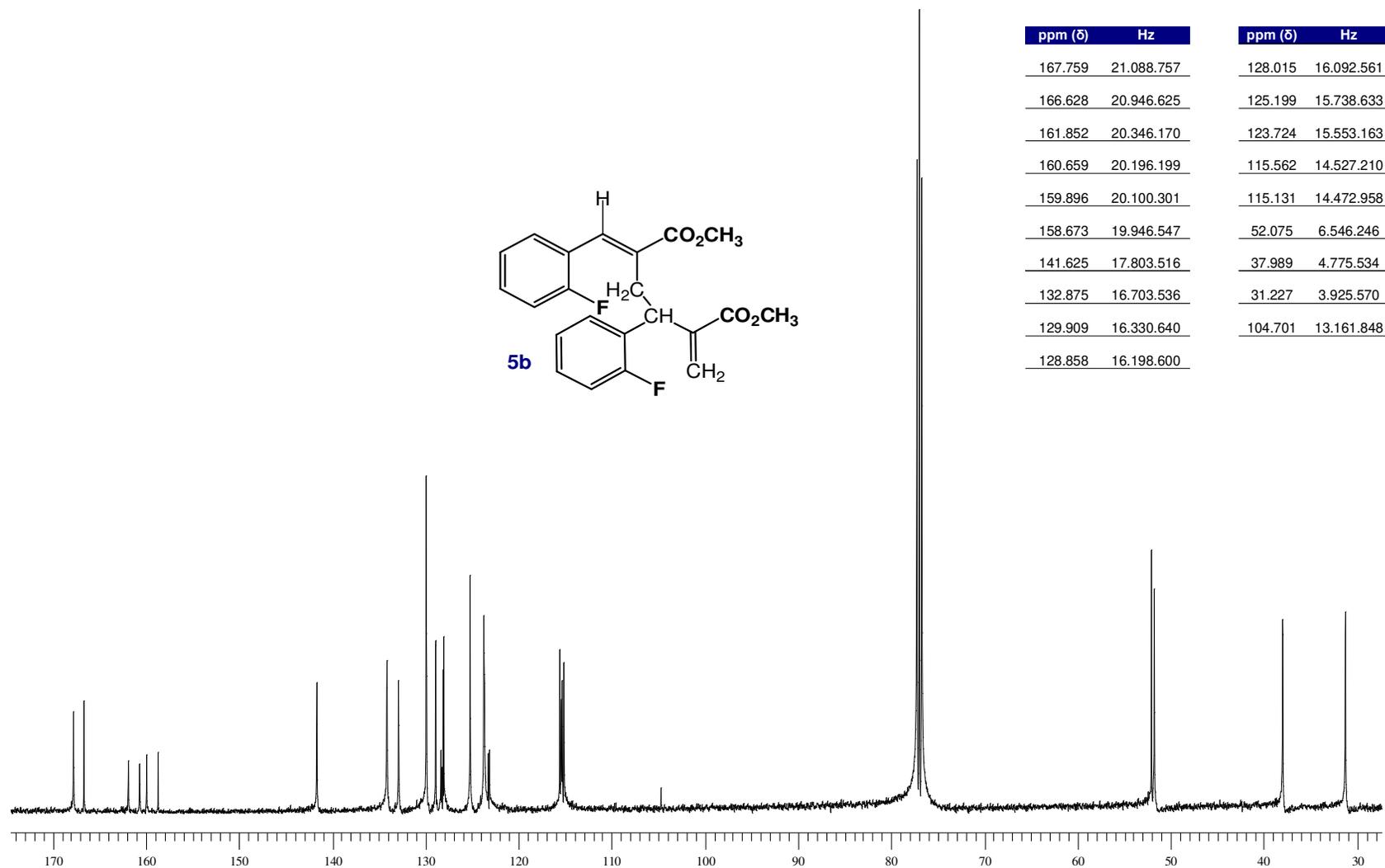


Figura 32: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **5b**

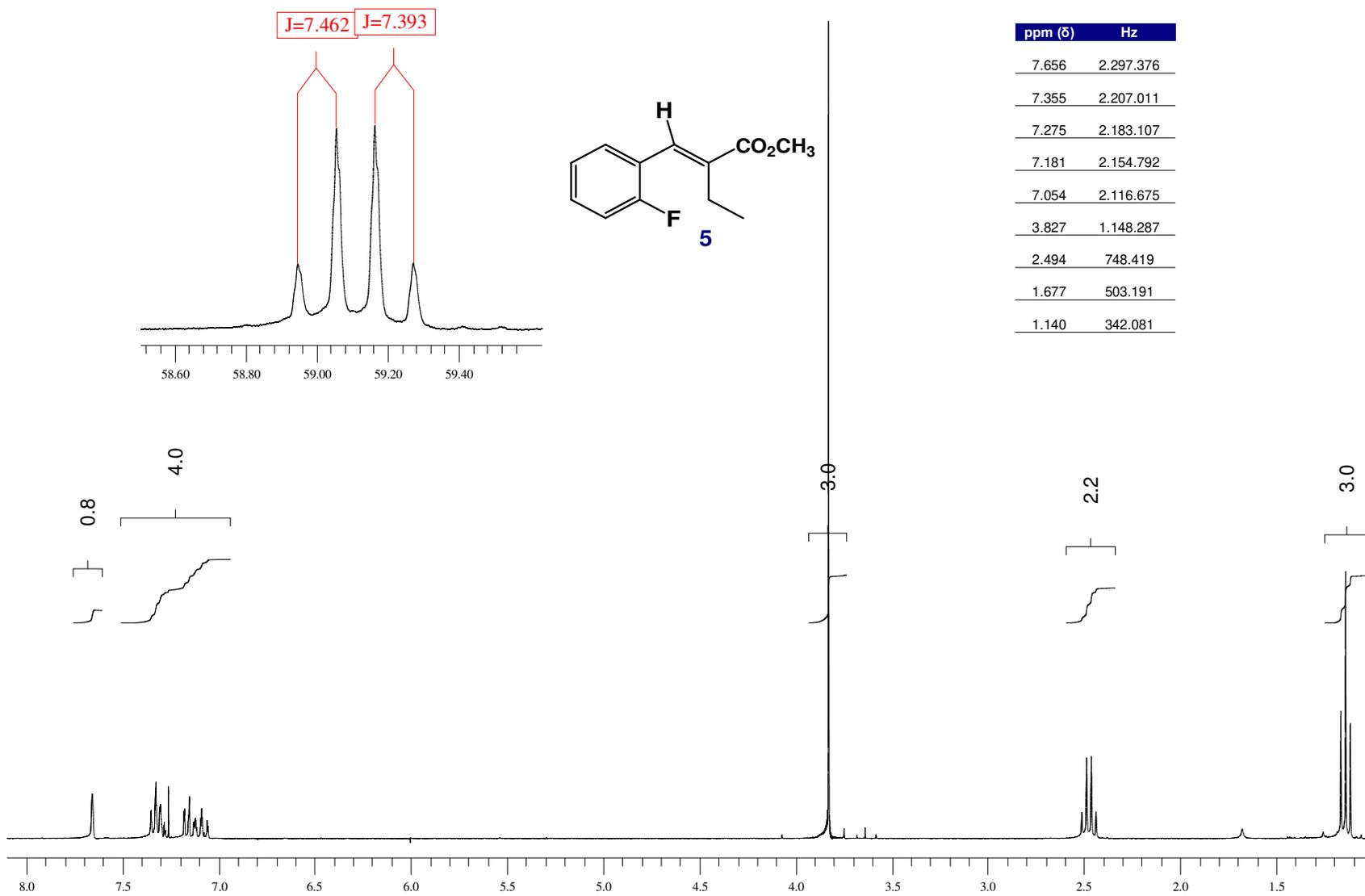


Figura 33 : Espectro de RMN <sup>1</sup>H do cinamato **5**

Pulse Sequence: NOESY1D  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
INOVA-500 "inova500"

Relax. delay 5.000 sec  
Pulse 90.0 degrees  
Mixing 0.500 sec  
Acq. time 3.277 sec  
Width 10000.0 Hz  
285 repetitions  
OBSERVE H1, 499.8827996 MHz  
DATA PROCESSING  
Line broadening 5.0 Hz  
FT size 65536  
Total time 2 hr, 36 min, 54 sec

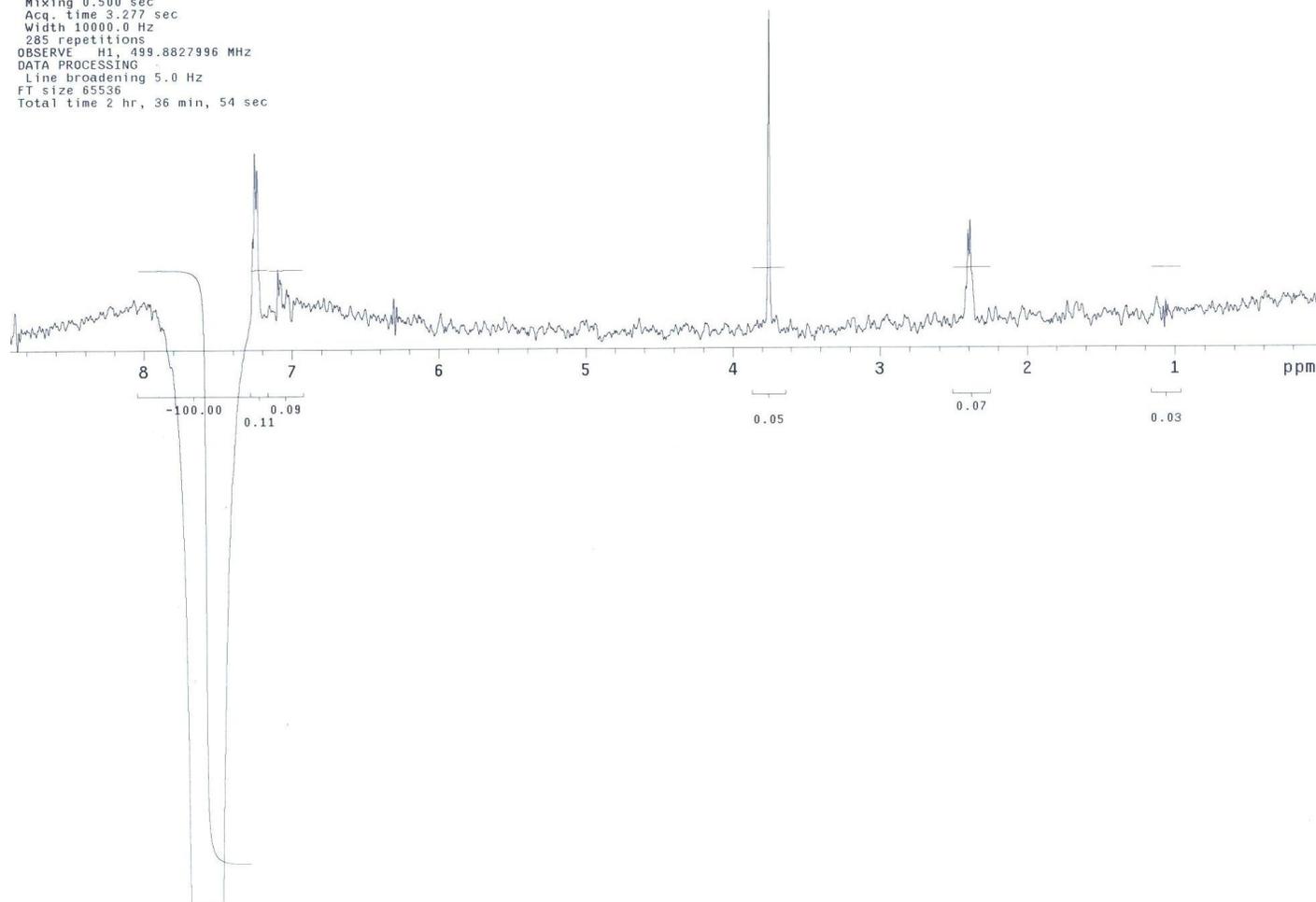


Figura 34: Espectro de NOESY do cinamato **5** (Irradiação  $\delta$  7,7 ppm)

Pulse Sequence: NOESY1D  
Solvent: CDC13  
Ambient temperature  
File: mar25gpcNOESY1D2  
INNOVA-500 "inova500"

Relax. delay 5.000 sec  
Pulse 90.0 degrees  
Mixing 0.500 sec  
Acq. time 3.277 sec  
Width 10000.0 Hz  
32 repetitions  
OBSERVE H1, 499.8828002 MHz  
DATA PROCESSING  
Line broadening 5.0 Hz  
FT size 65536  
Total time 2 hr, 33 min, 45 sec

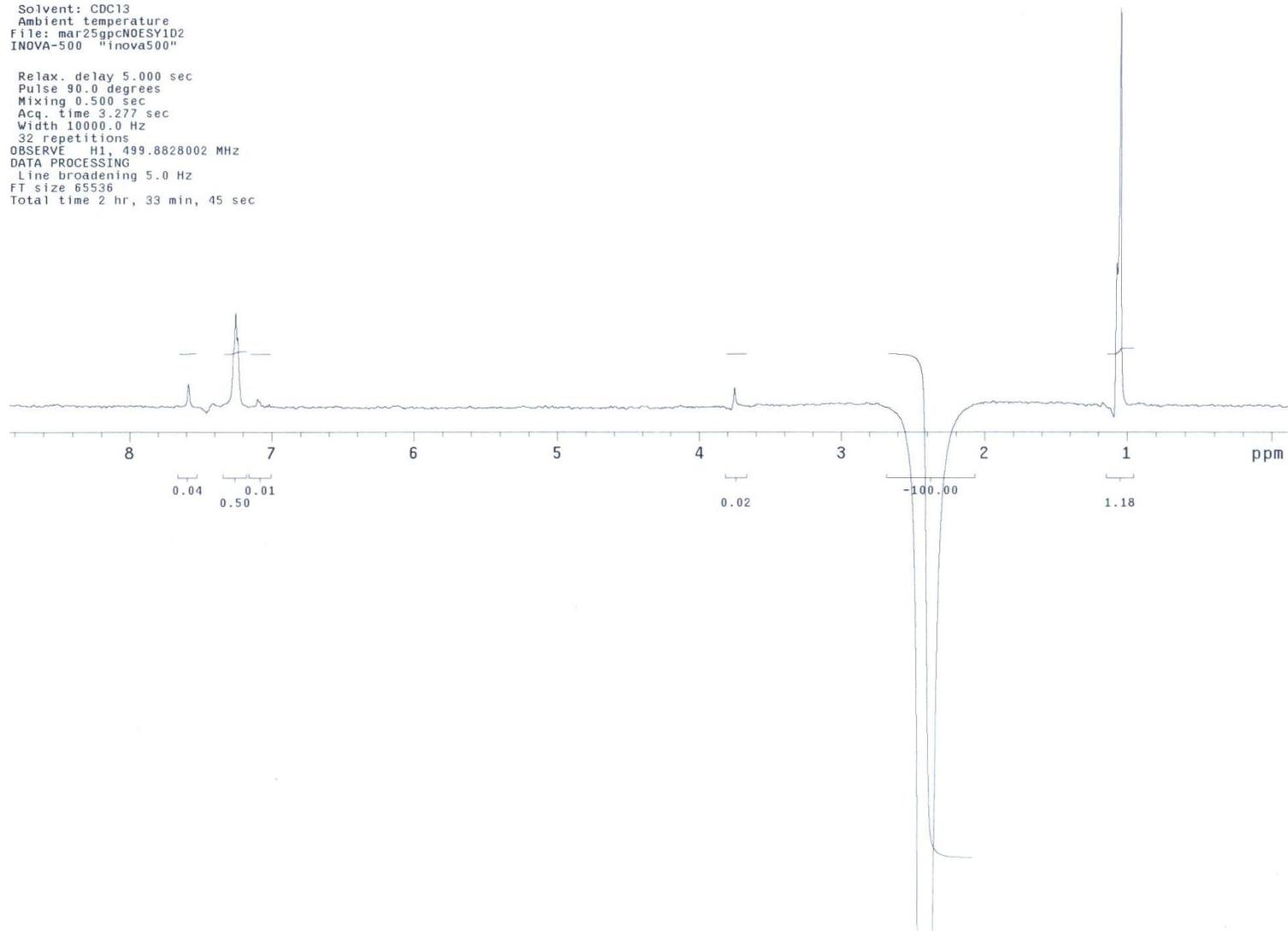
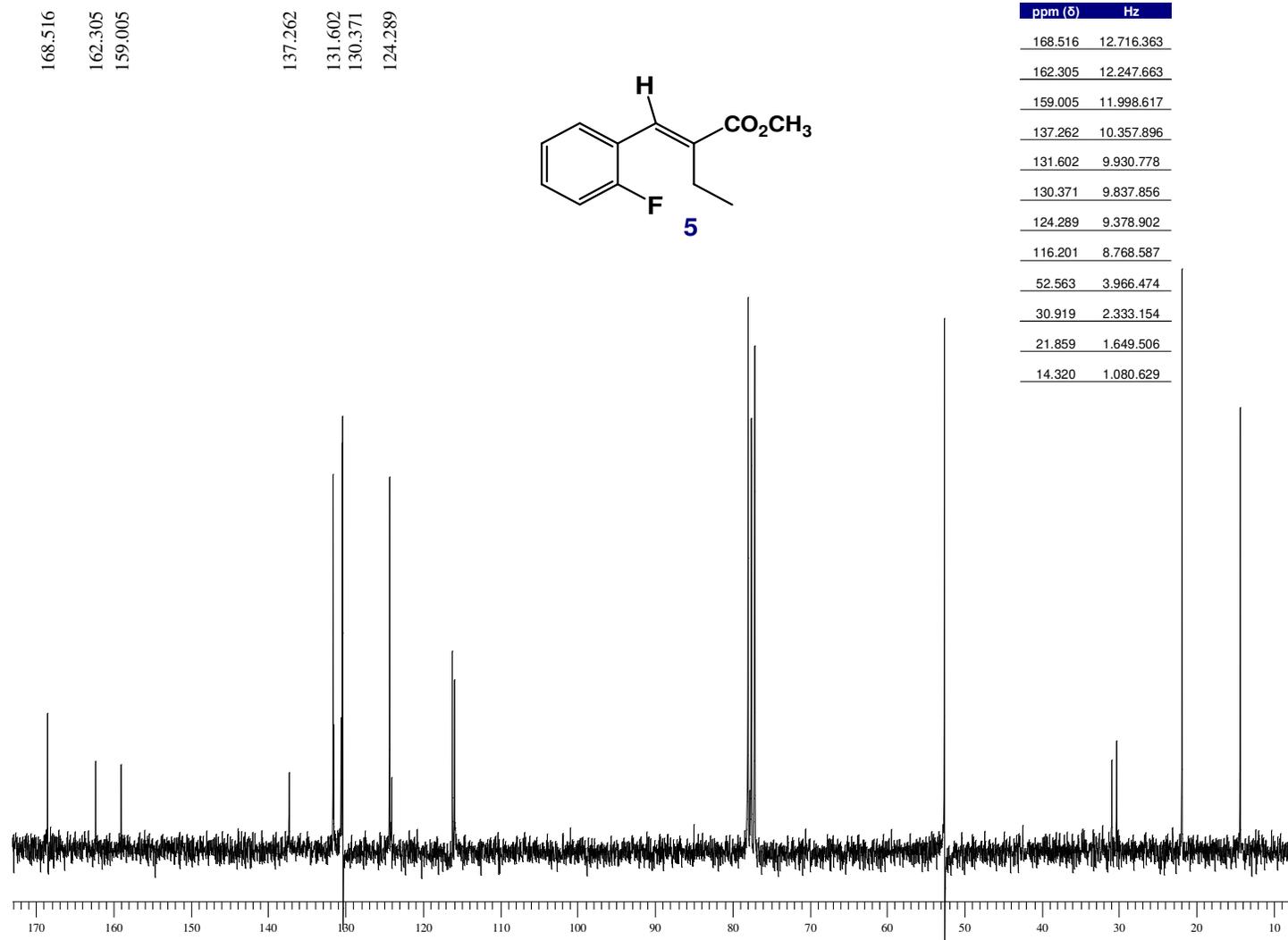


Figura 35: Espectro de NOESY do cinamato **5** (Irradiação  $\delta$  2,5 ppm)

Figura 36 : Espectro de RMN <sup>13</sup>C do cinamato **5**

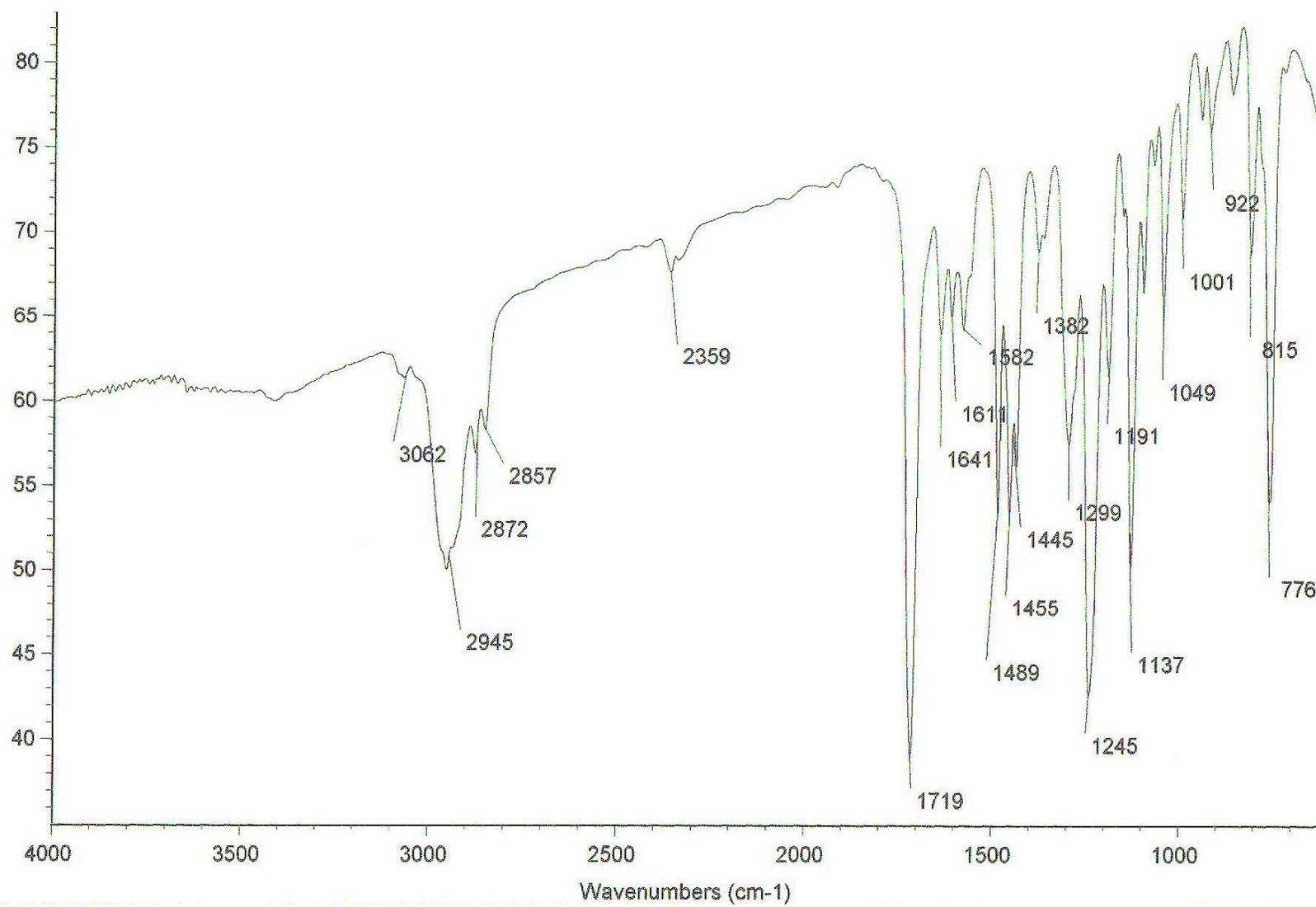


Figura 37: Espectro de IV do cinamato 5

AutoSpecE EI+ Magnet BpM:149 BpI:1237504 TIC:9383614 Flags:NORM

File Text:REGINA

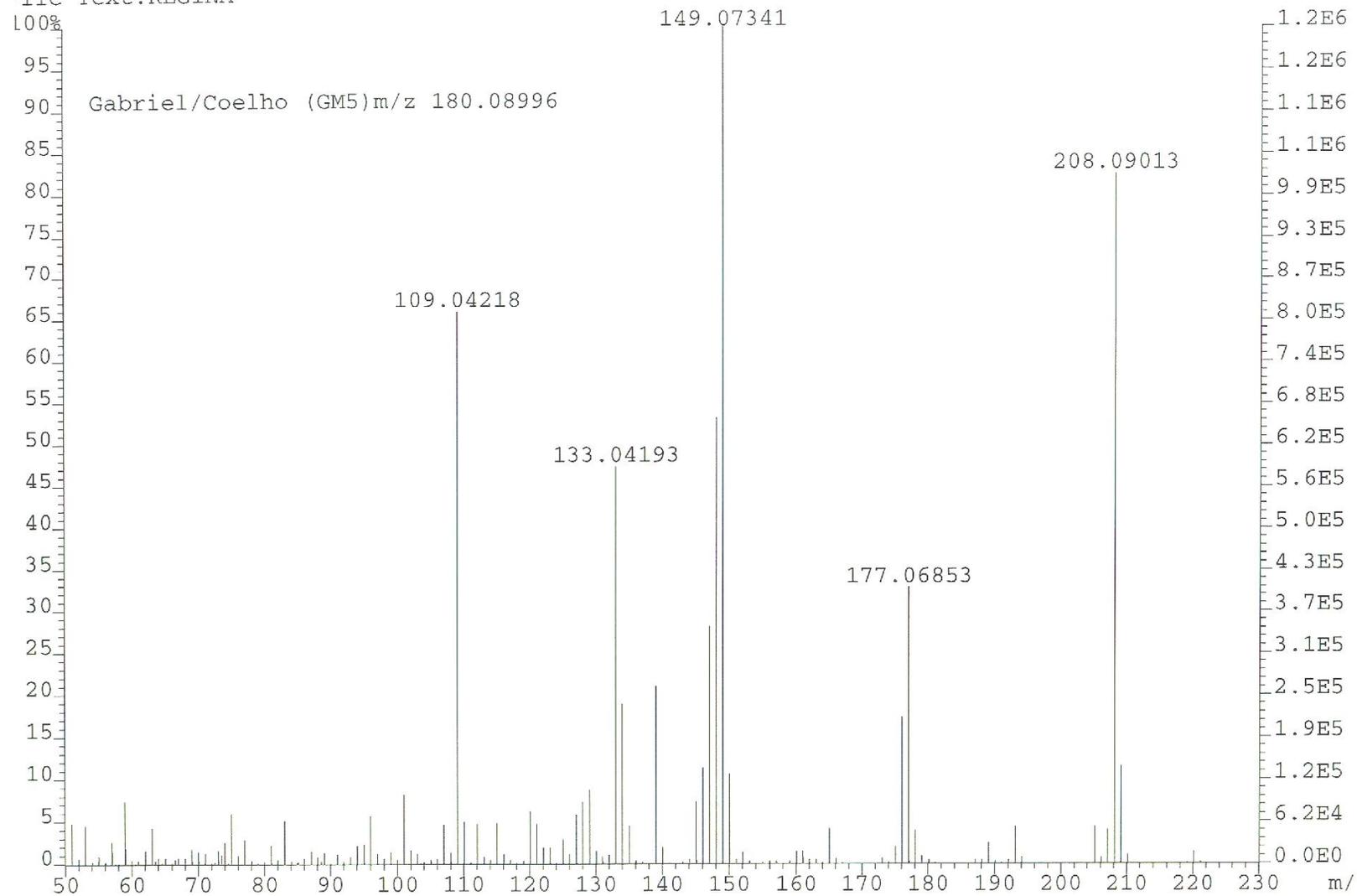


Figura 38: Espectro de MS do cinamato 5

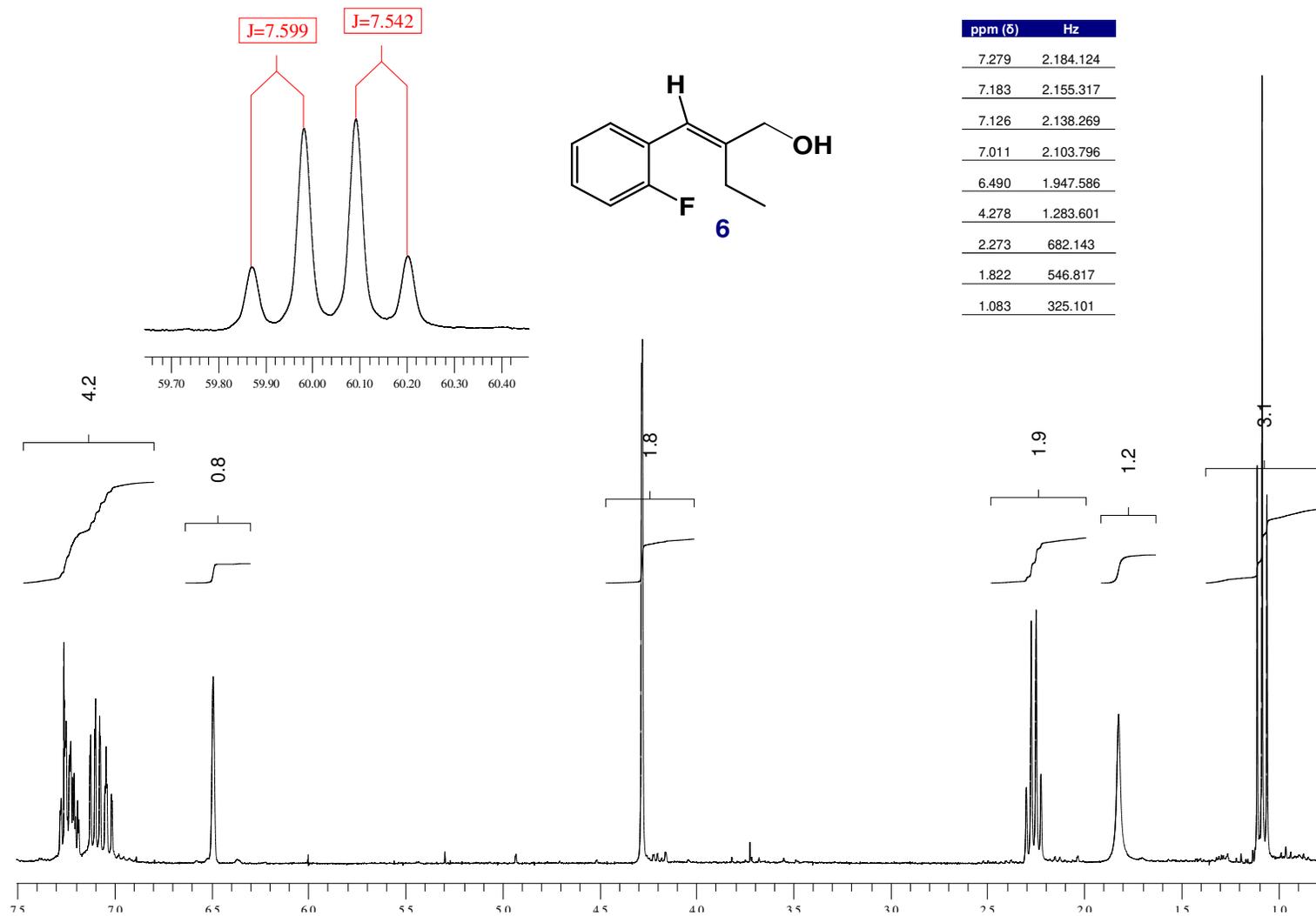
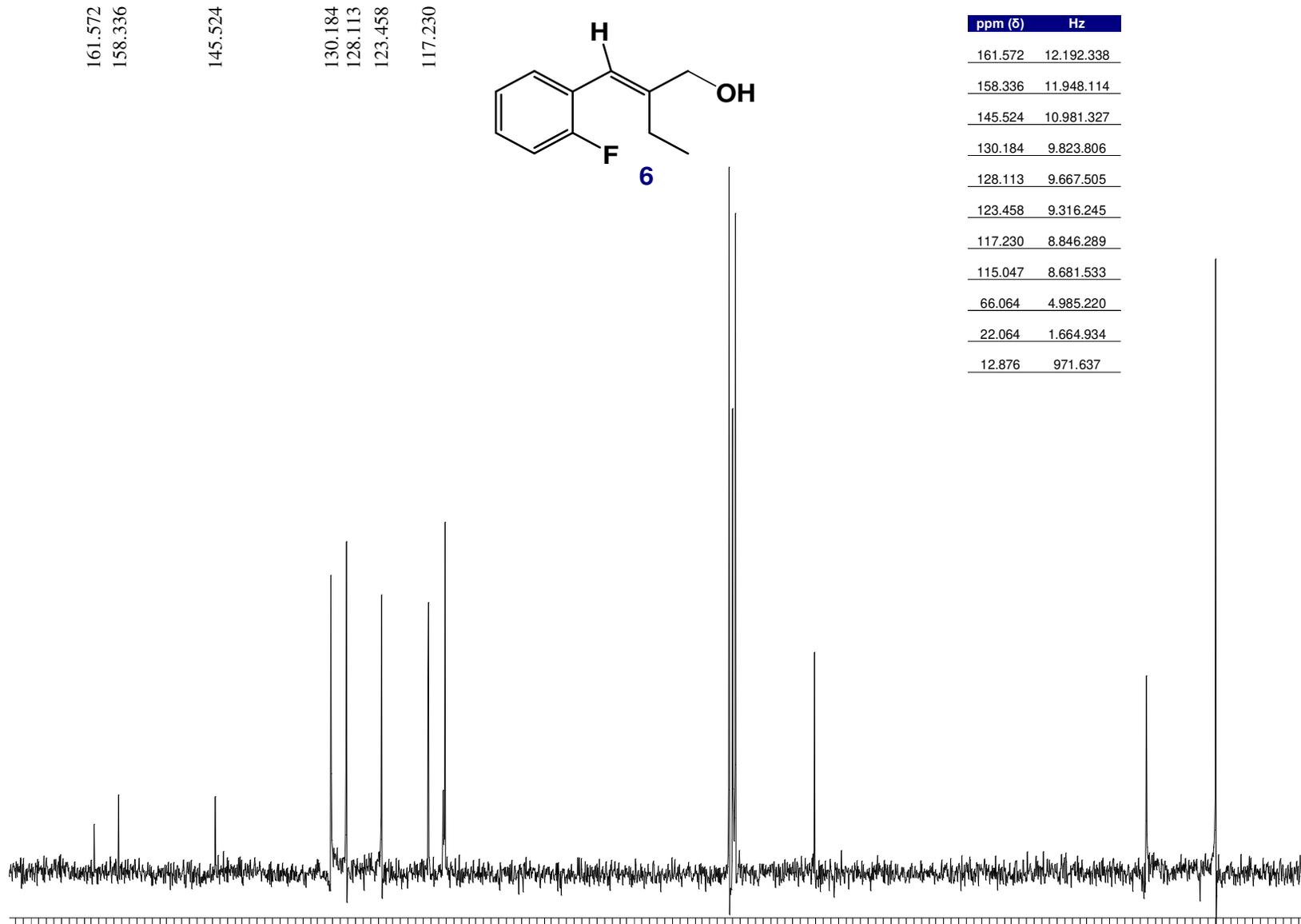


Figura 39 : Espectro de RMN <sup>1</sup>H do álcool alílico **6**

Figura 40 : Espectro de RMN  $^{13}C$  do álcool alílico **6**

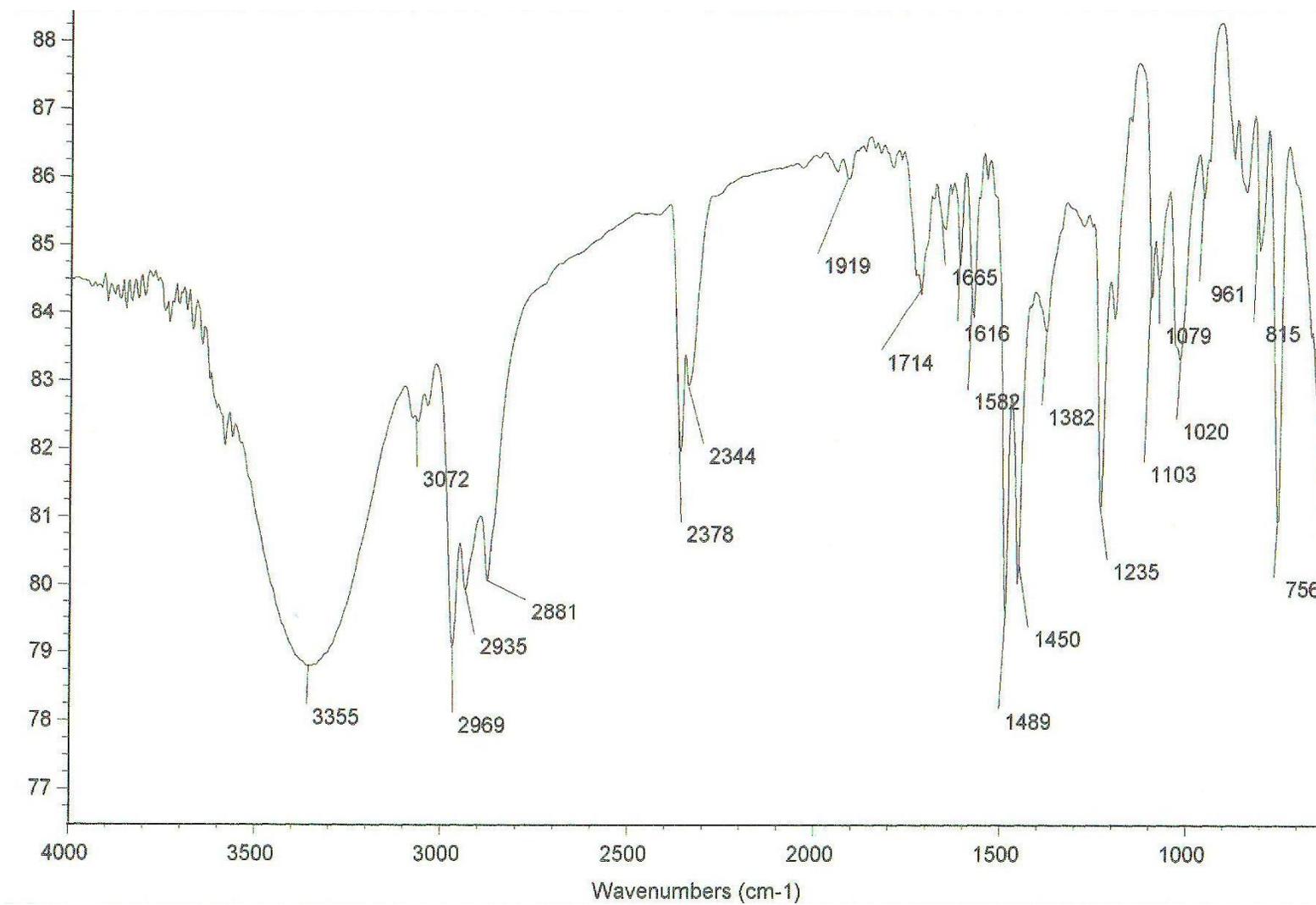


Figura 41: Espectro de IV do álcool alílico 6

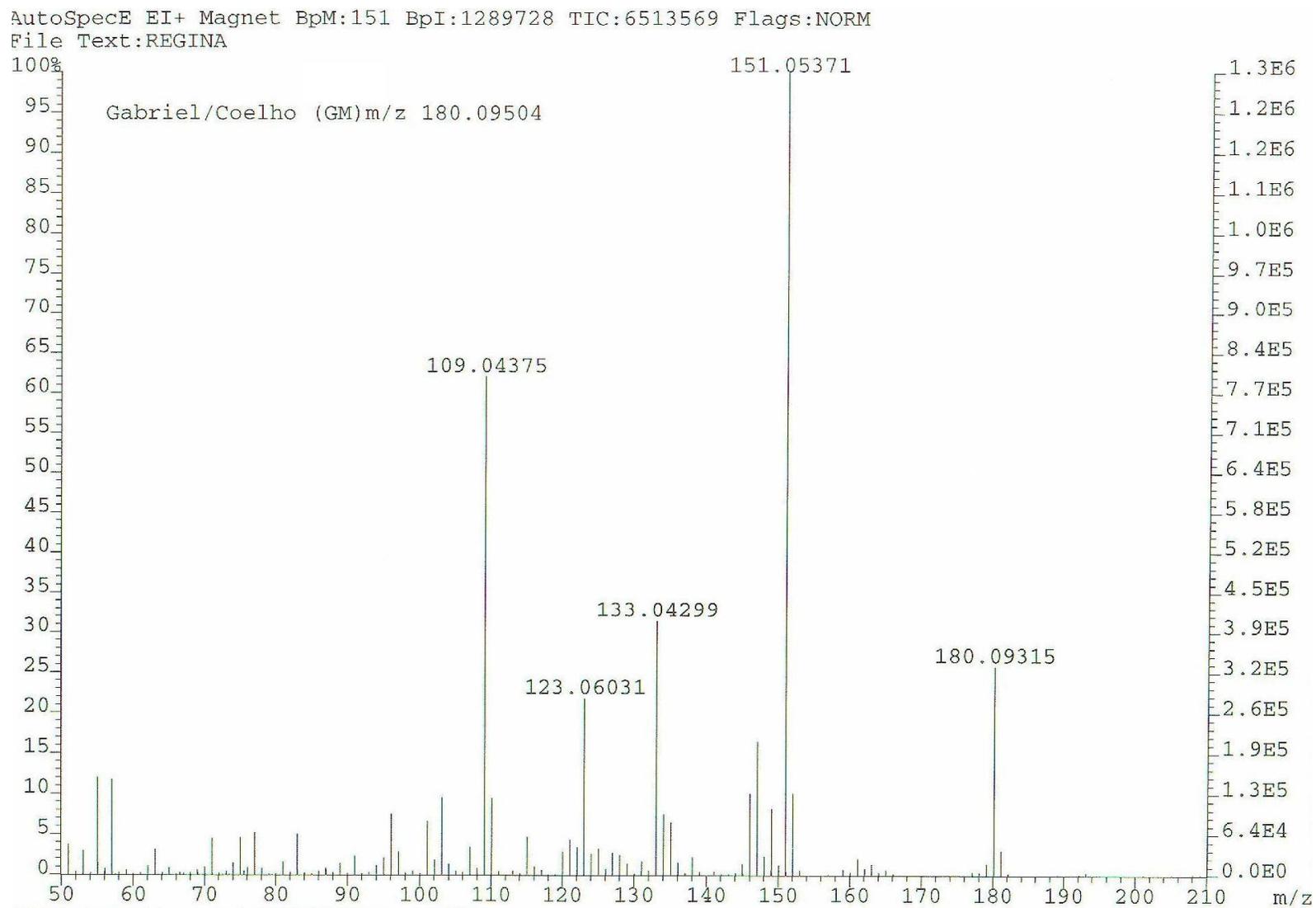
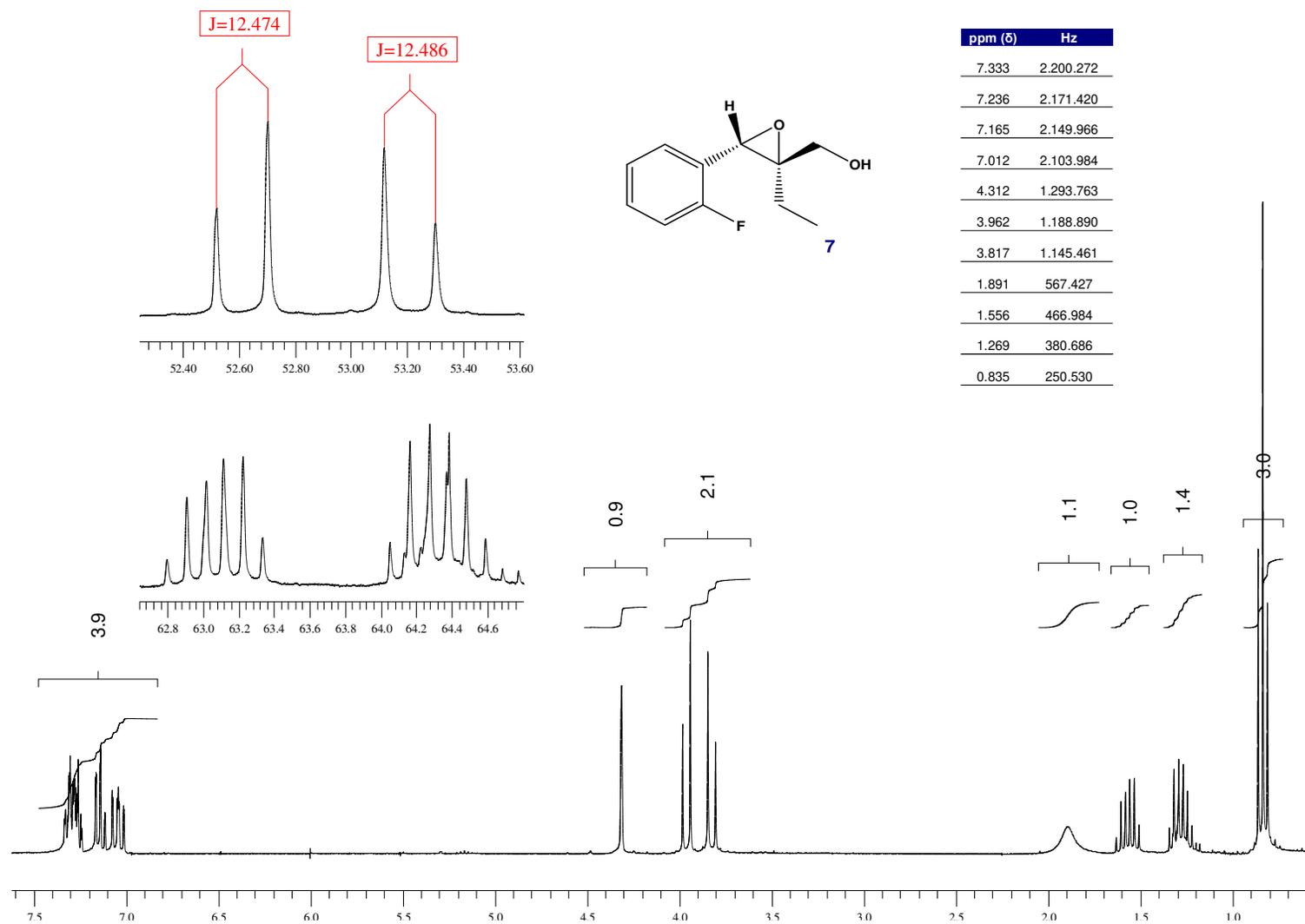
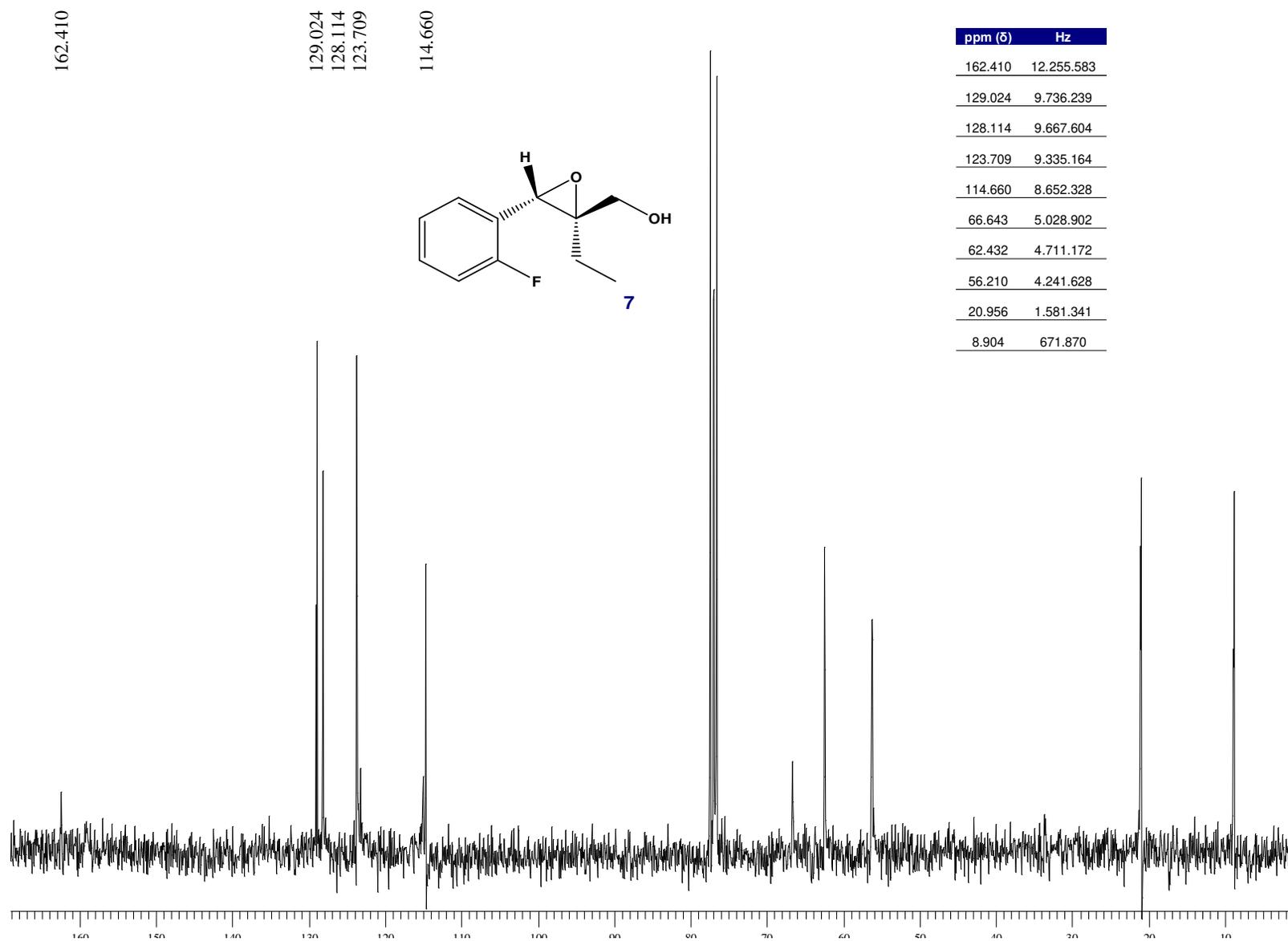


Figura 42 : Espectro de MS do álcool alílico **6**

Figura 43: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do epóxido **7**

Figura 44: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do epóxido 7

AutoSpecE EI+ Magnet BpM:125 BpI:1093632 TIC:5149418 Flags:NORM  
File Text:REGINA

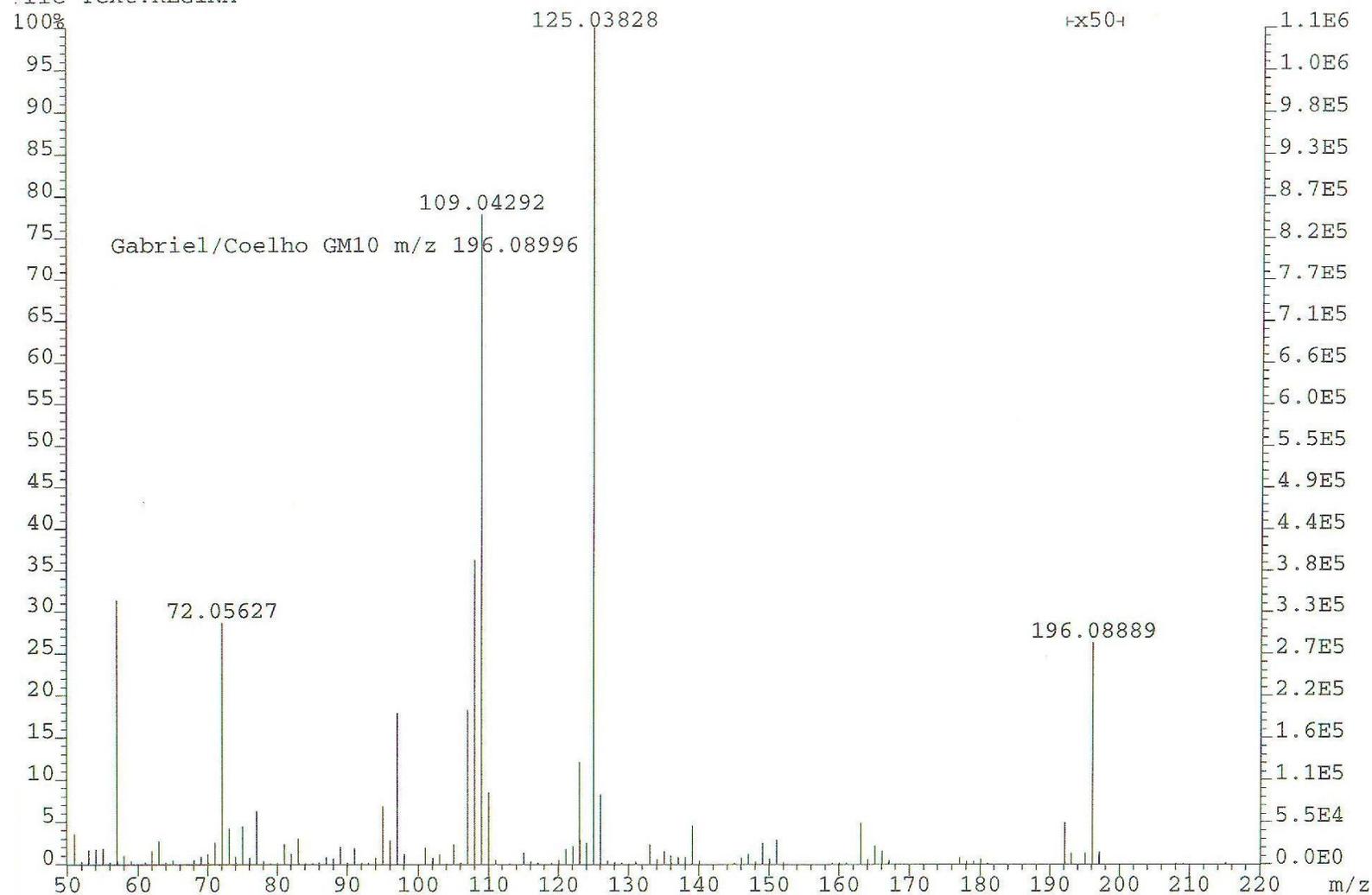
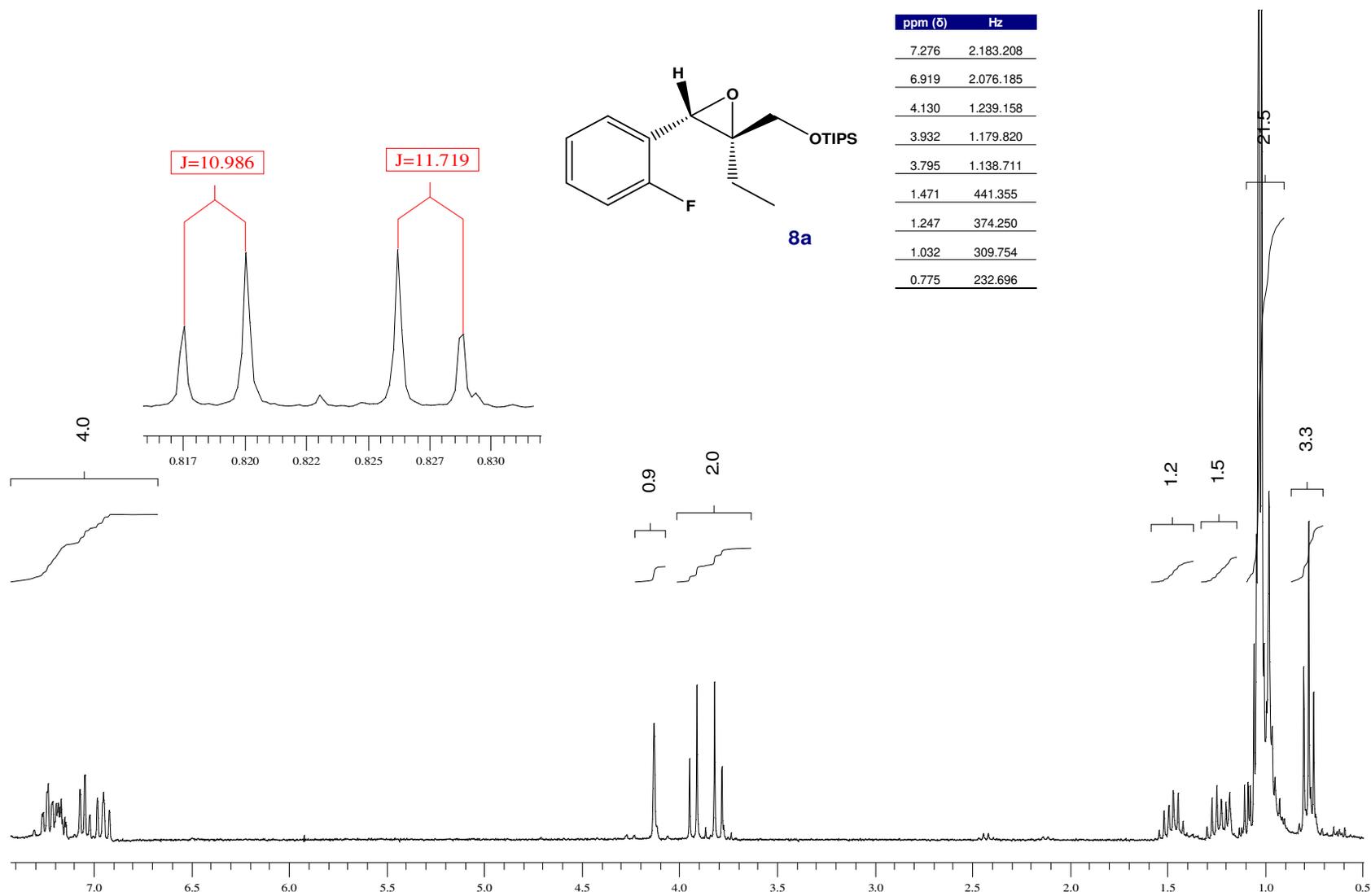


Figura 45 : Espectro de MS do epóxido 7

Figura 46 : Espectro de RMN <sup>1</sup>H do epóxido protegido **8a**

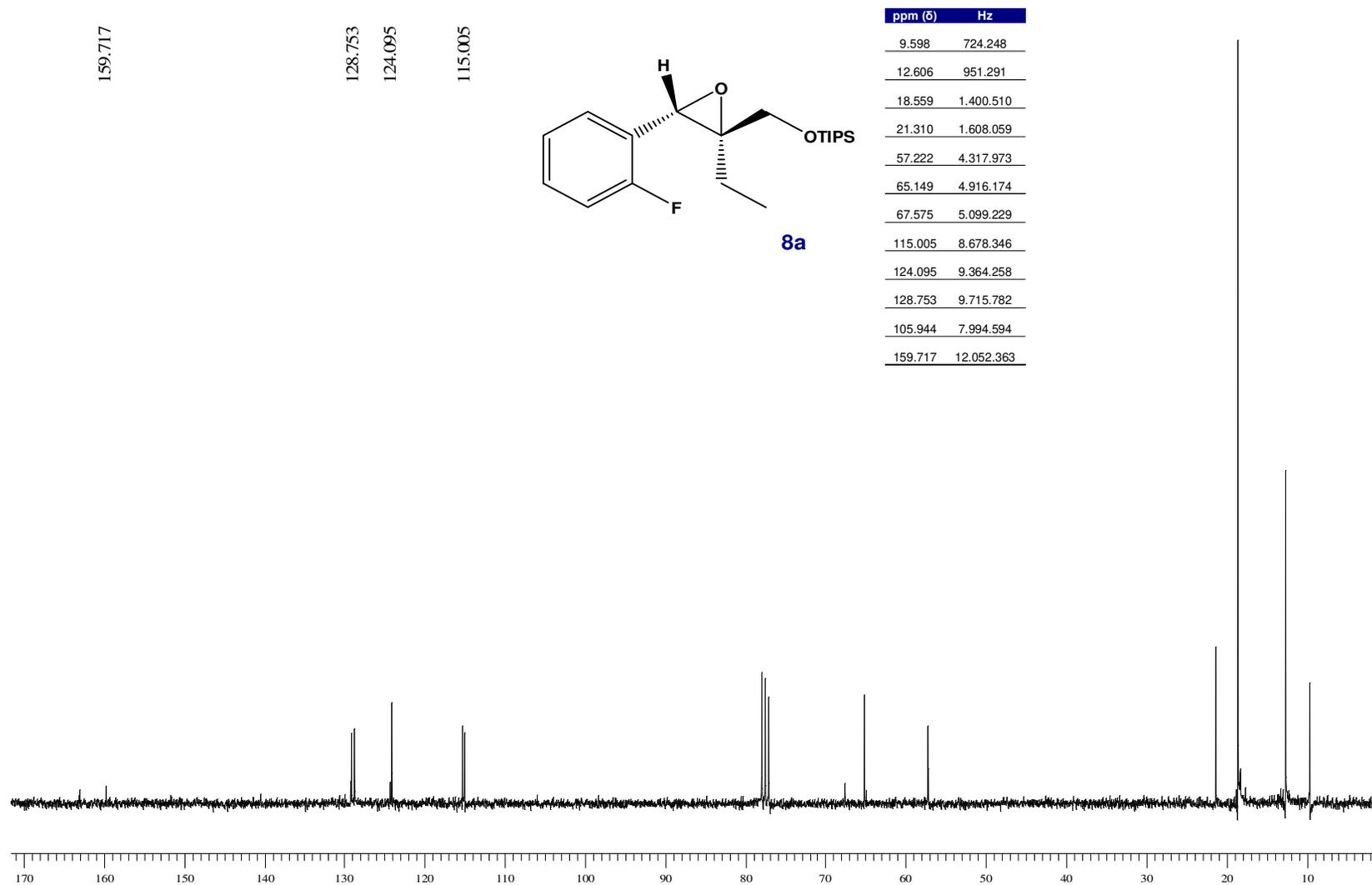


Figura 47 : Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do epóxido protegido **8a**

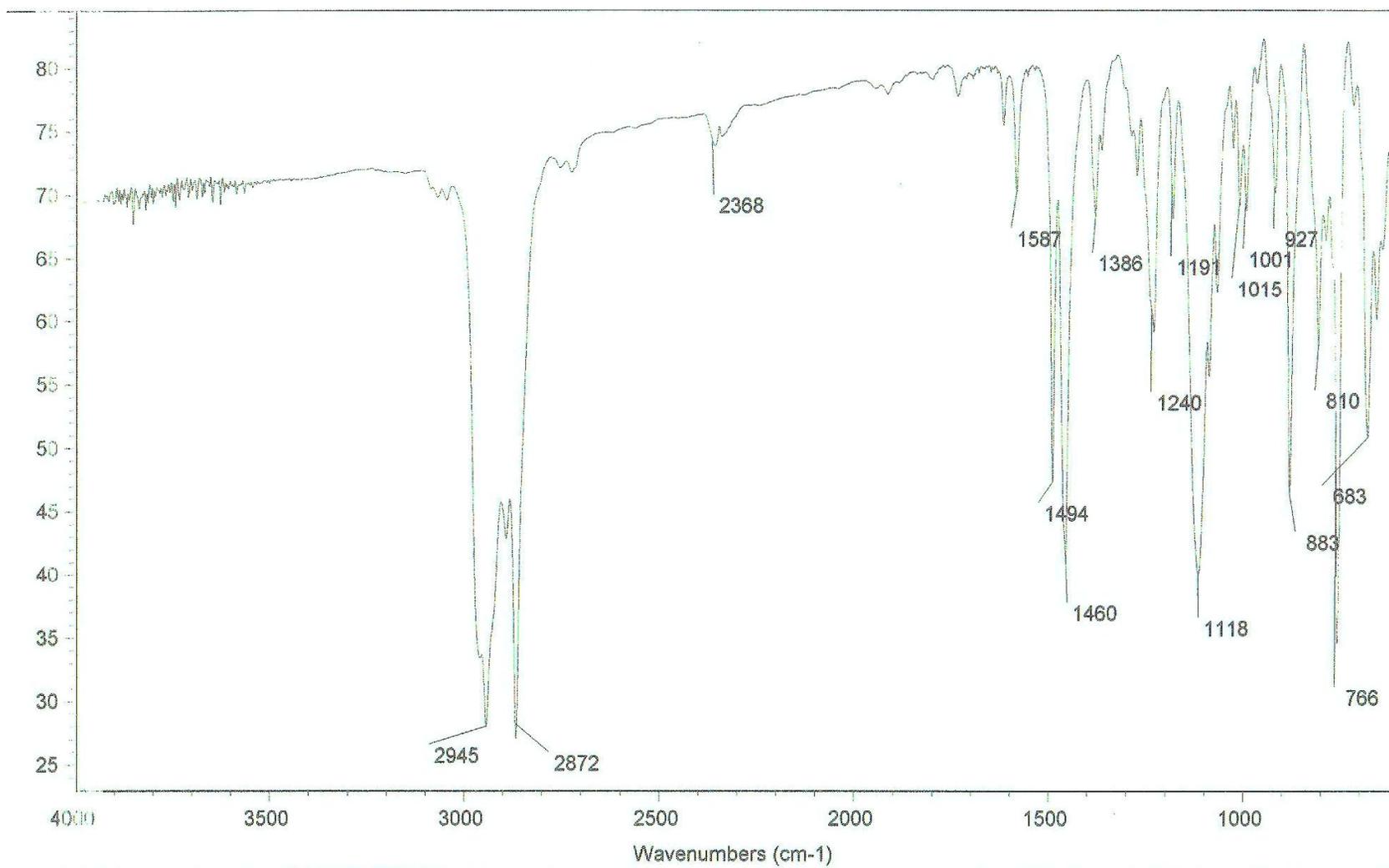


Figura 48 : Espectro de IV do epóxido protegido **8a**

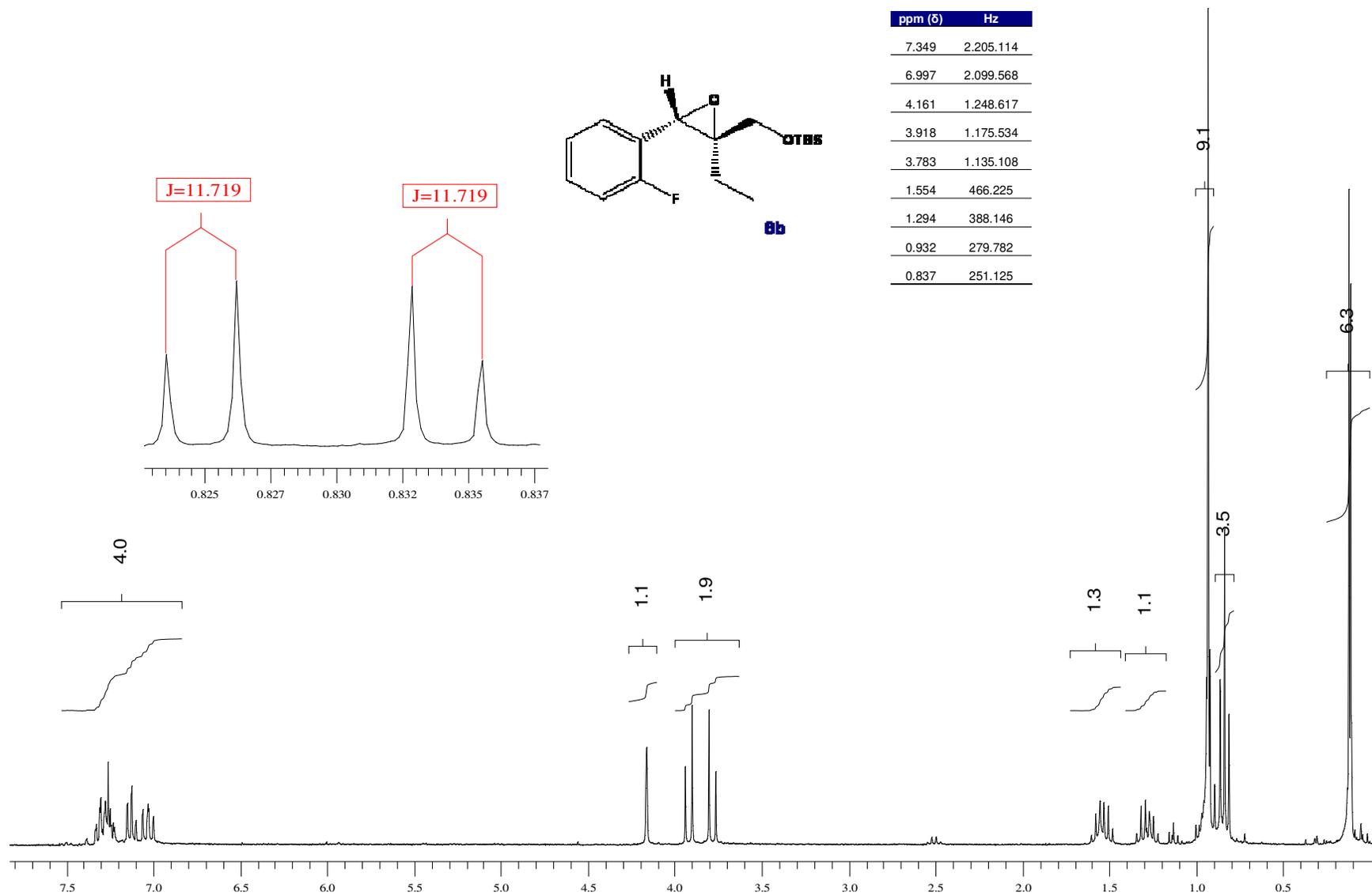


Figura 49: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do epóxido protegido **8b**

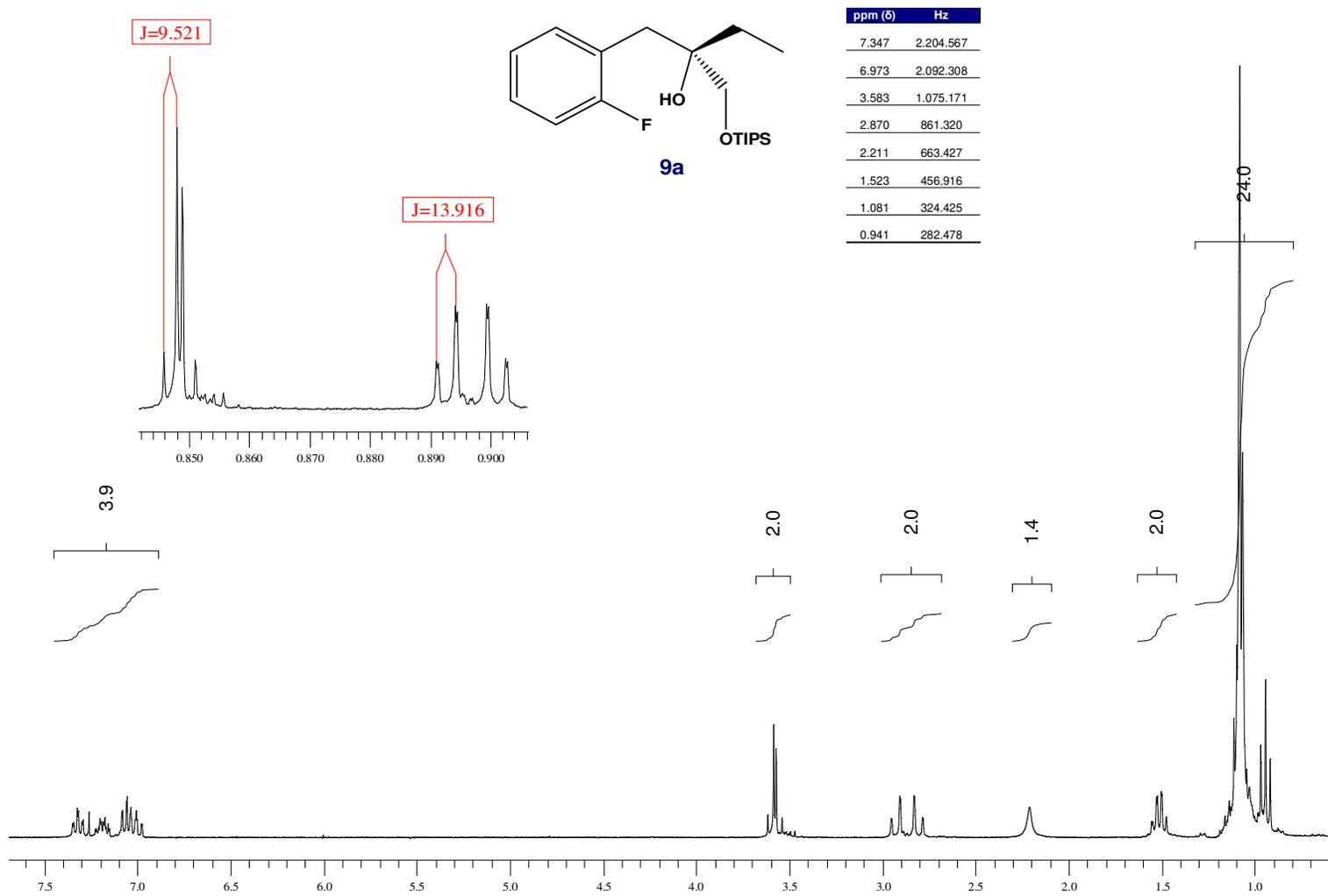


Figura 50: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do álcool protegido **9a**

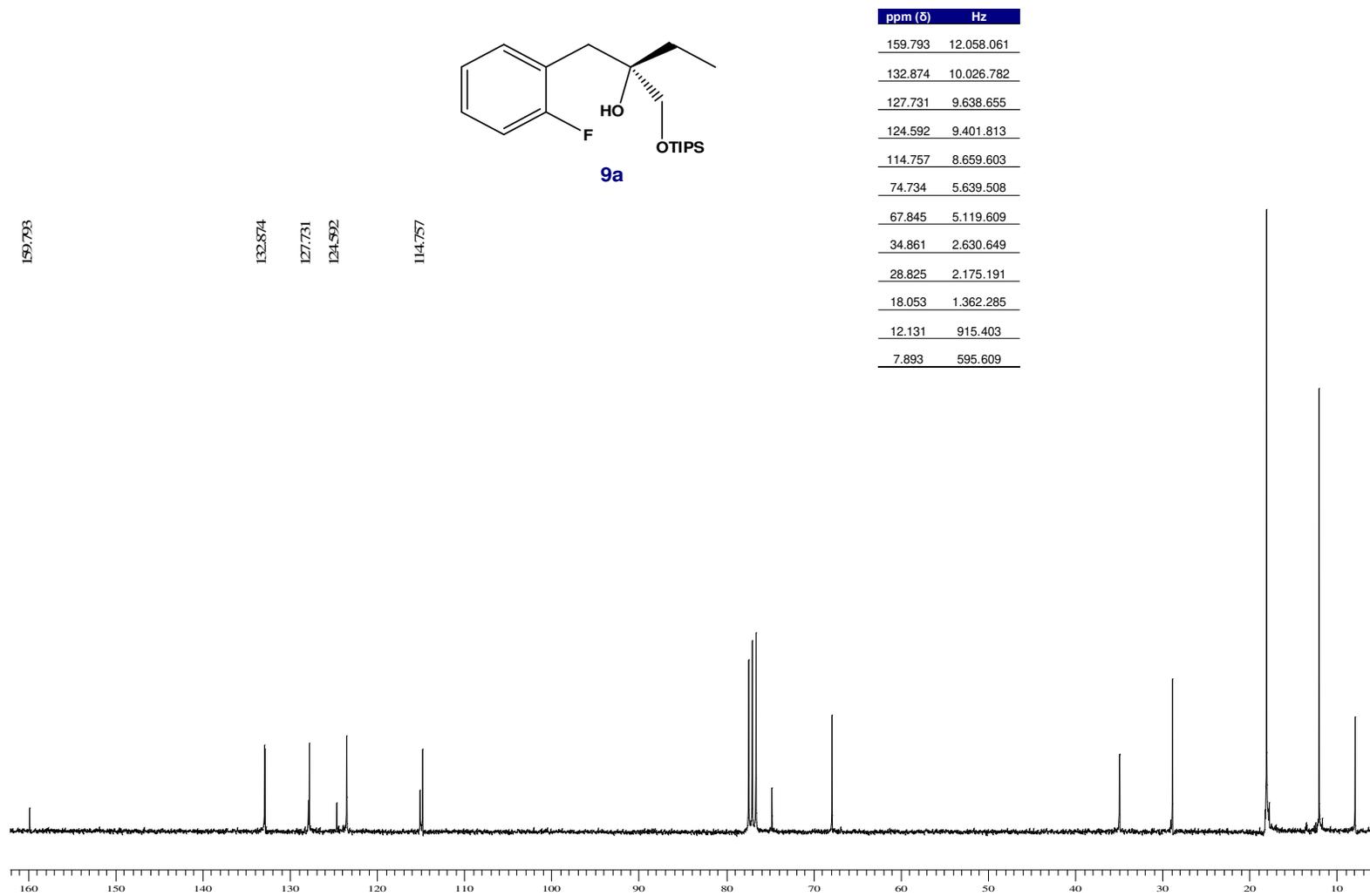


Figura 51 : Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do álcool protegido **9a**

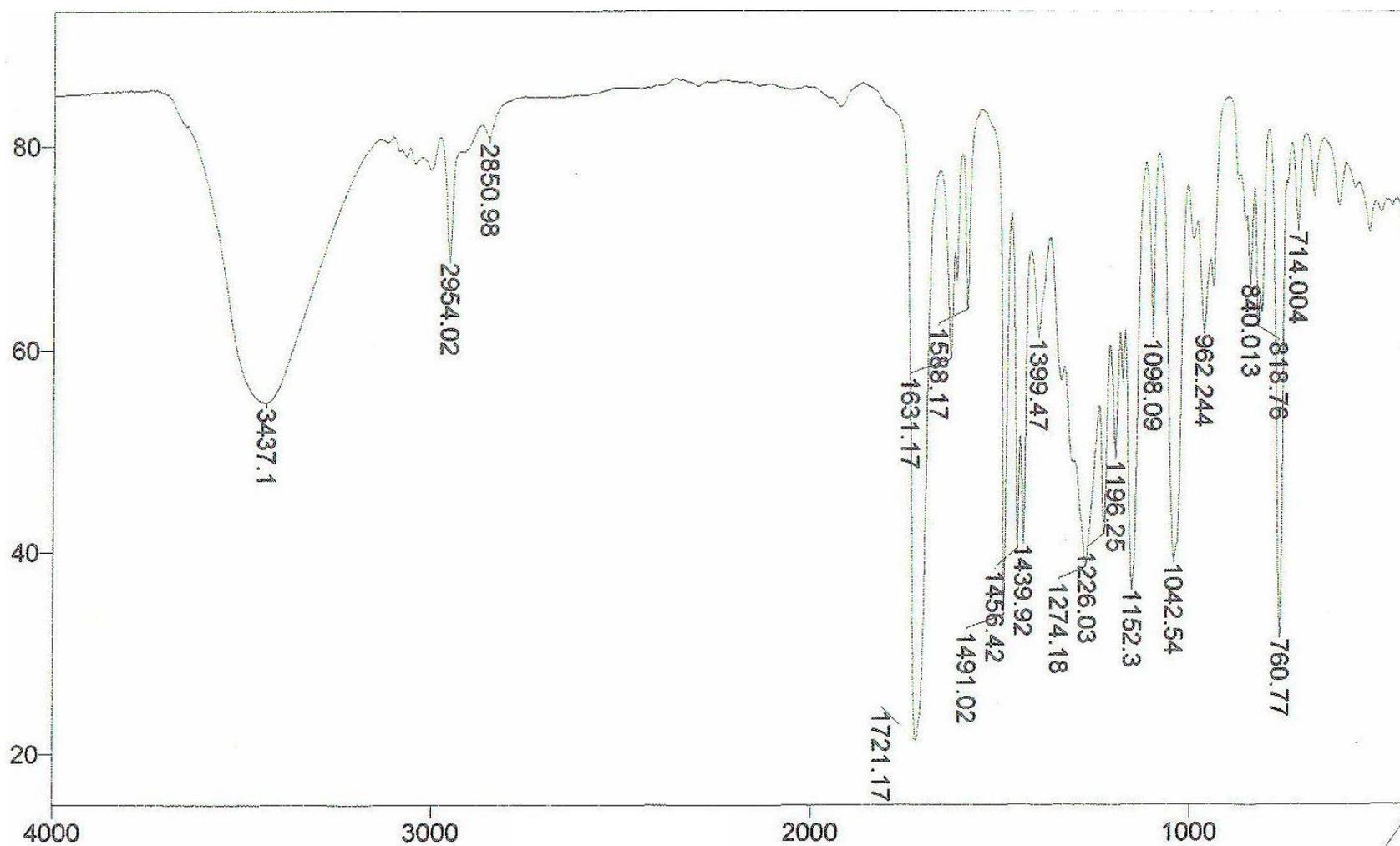


Figura 52 : Espectro de IV do álcool protegido **9a**

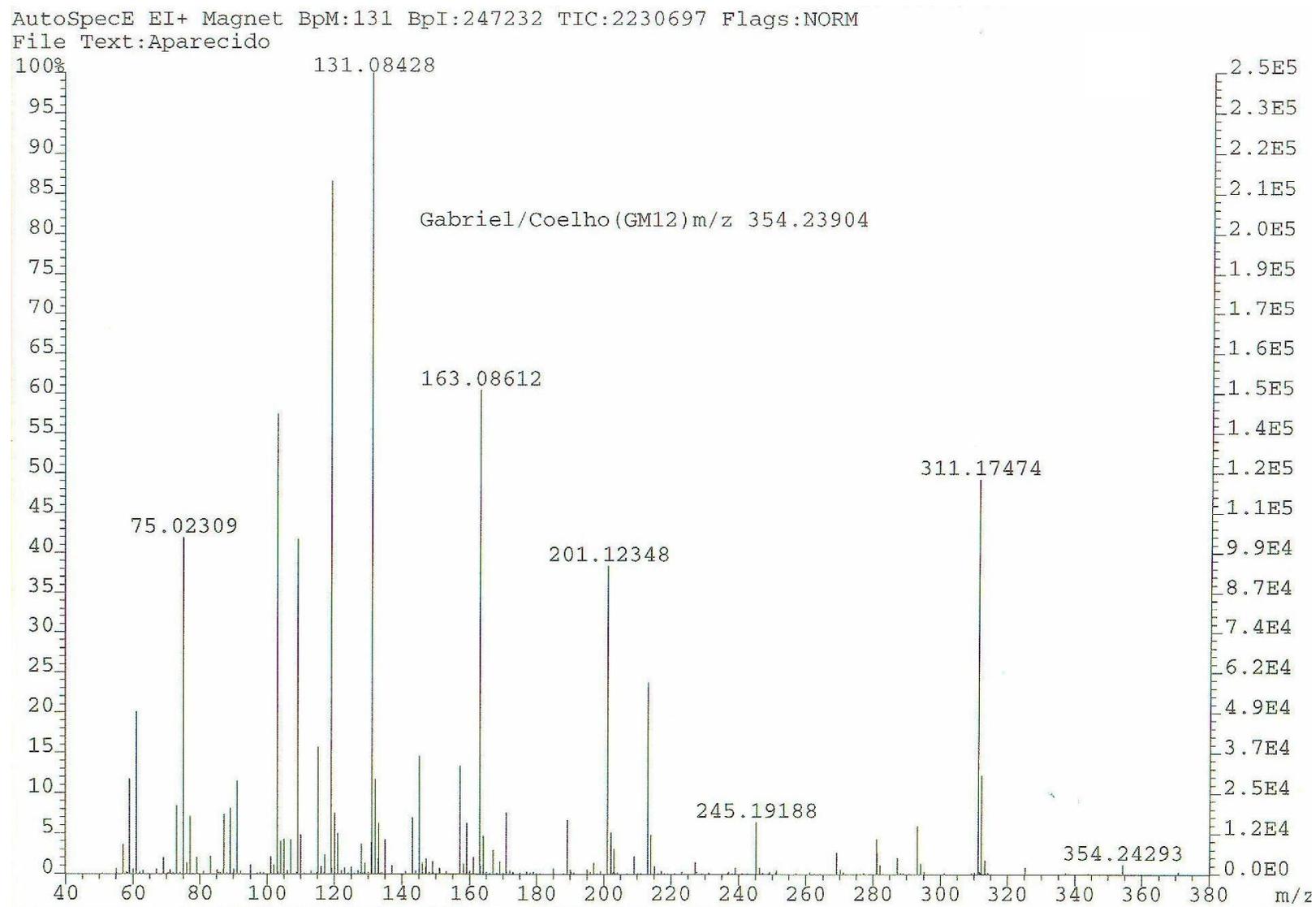
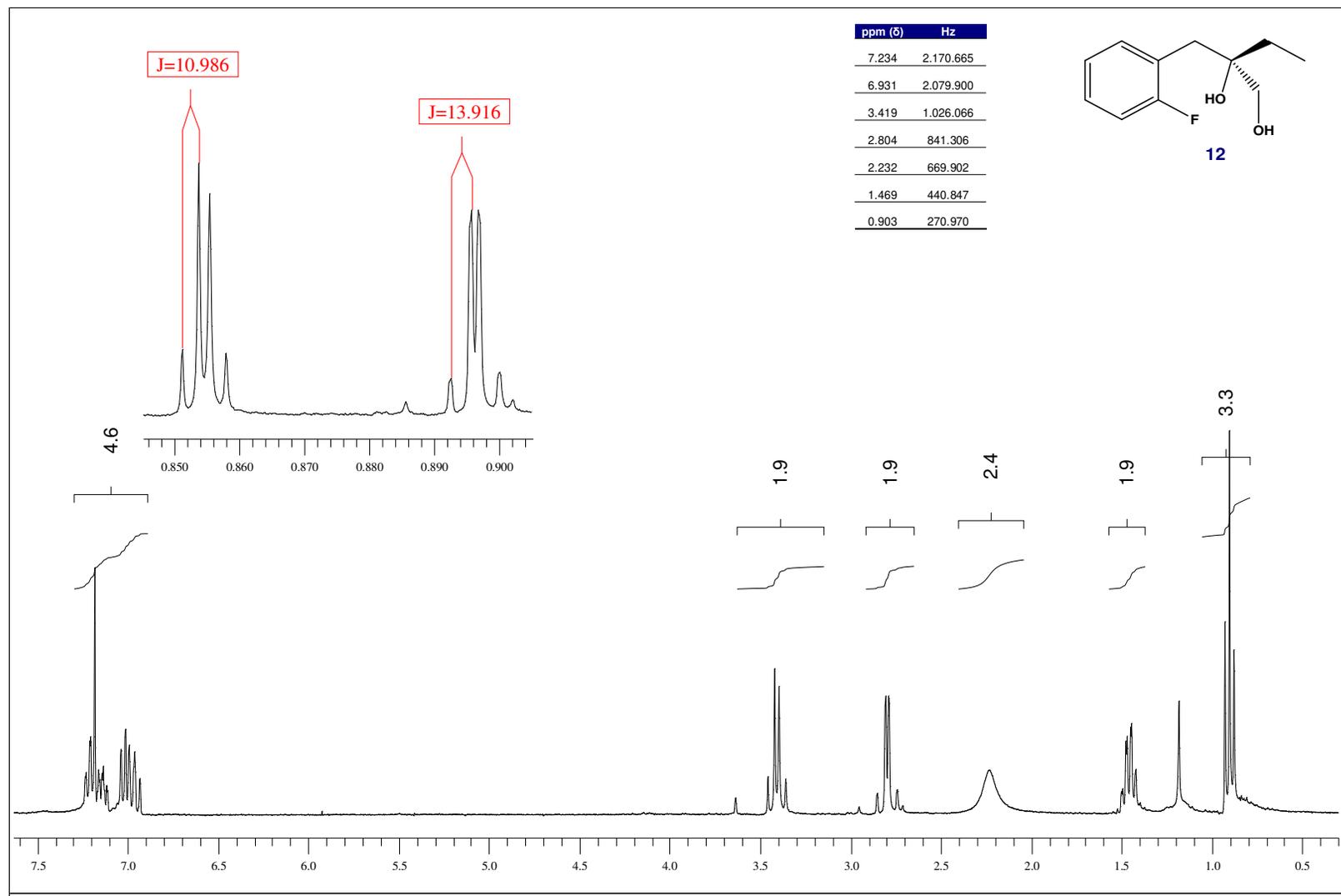


Figura 53 : Espectro de MS do álcool protegido **9a**

Figura 54: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do diol **12**

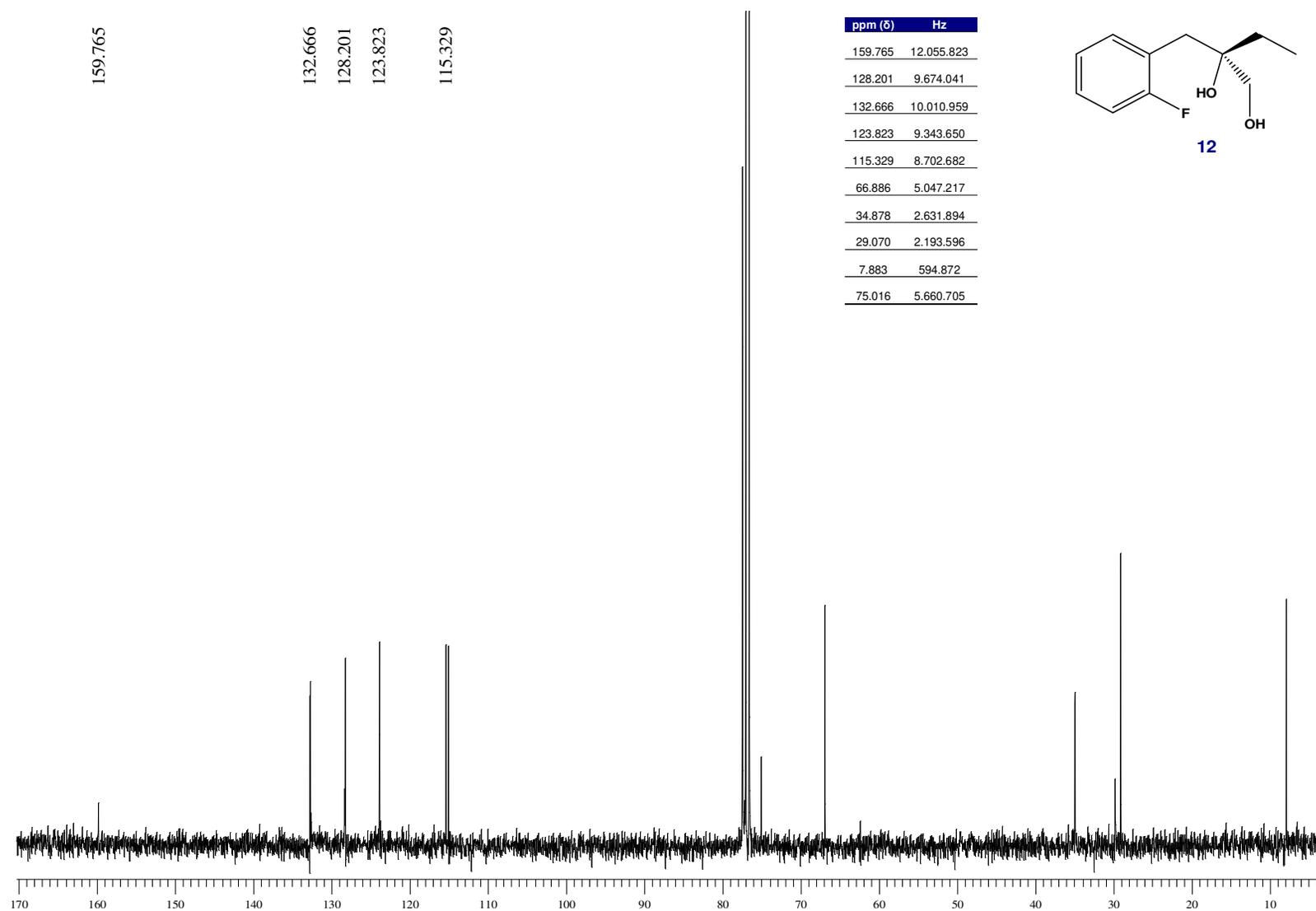


Figura 55: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do diol **12**

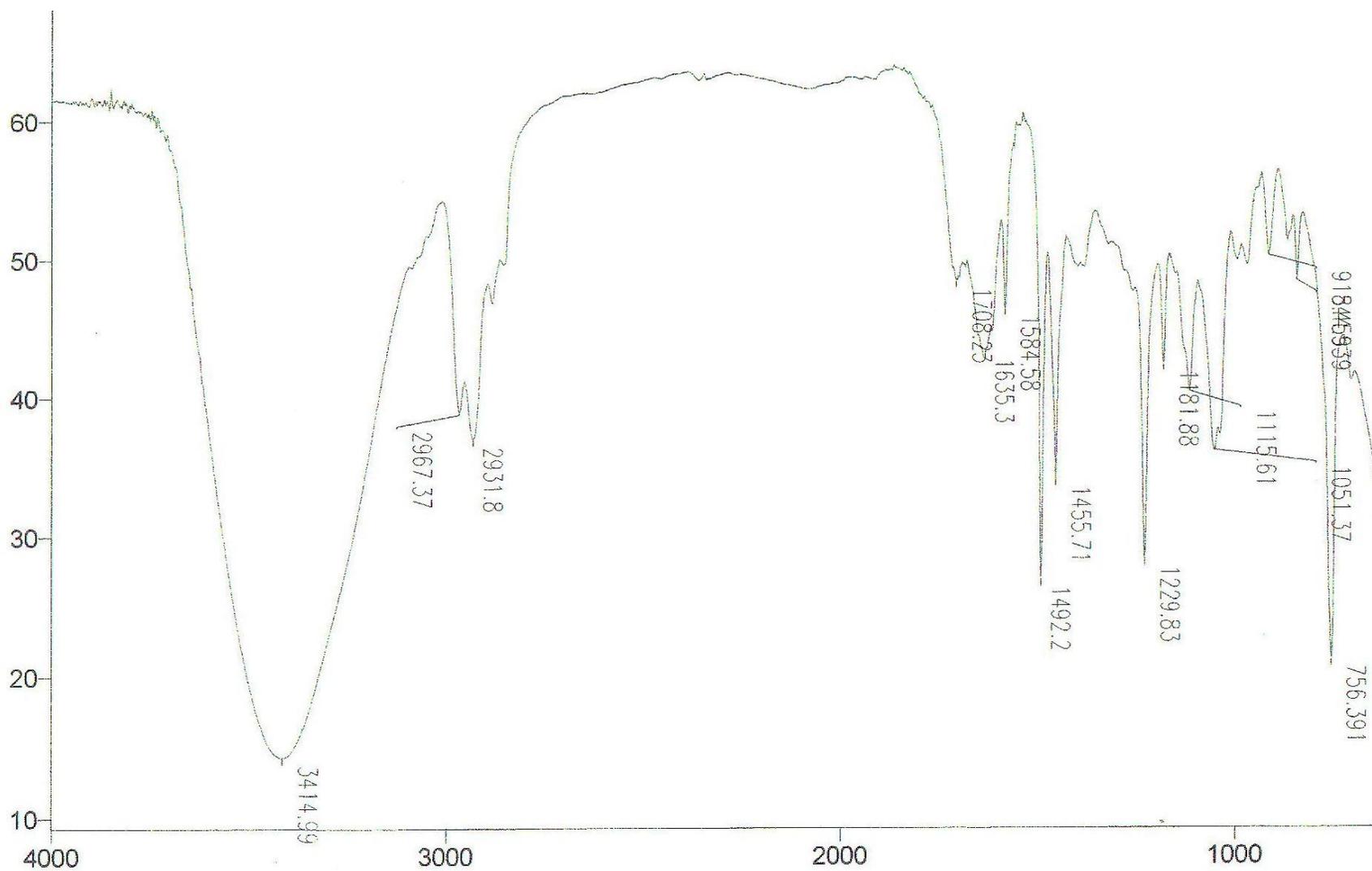


Figura 56: Espectro de IV do diol 12

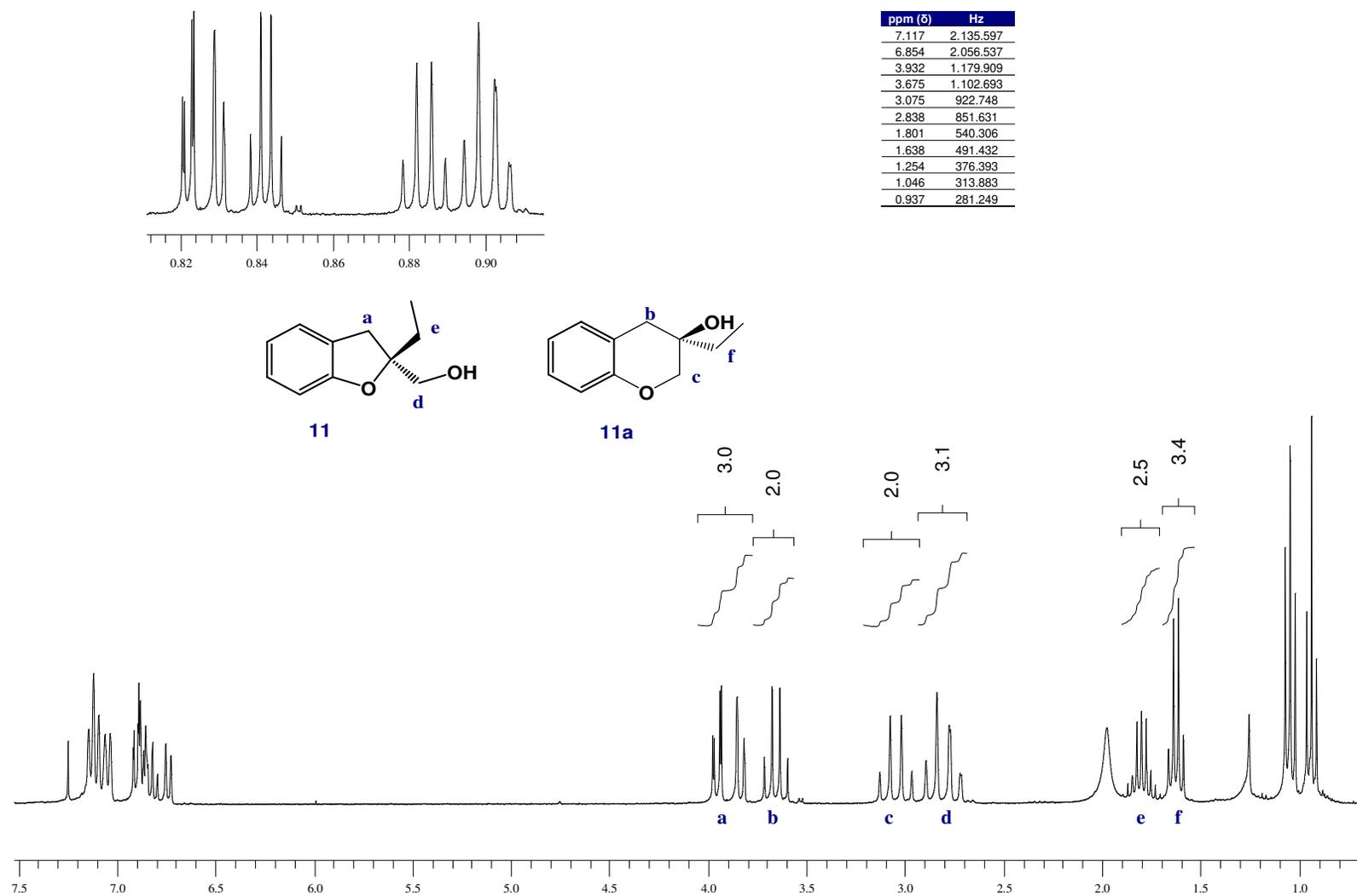


Figura 57 : Espectro de  $\text{RMN}^+\text{H}$  dos alcoois diidrobzofuranico **11** e diidrobzopirânico **11a**

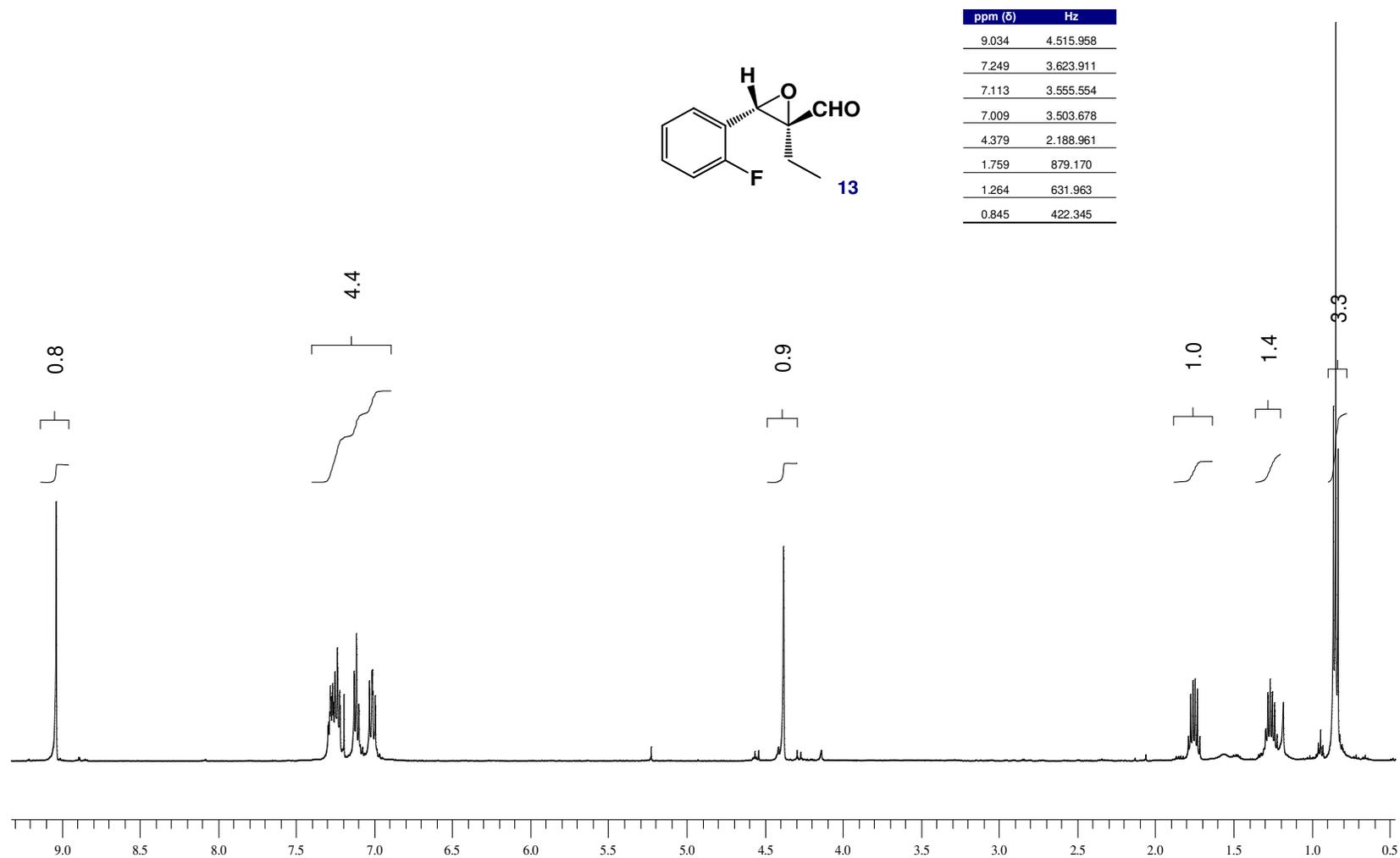


Figura 58: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do epóxialdeído **13**

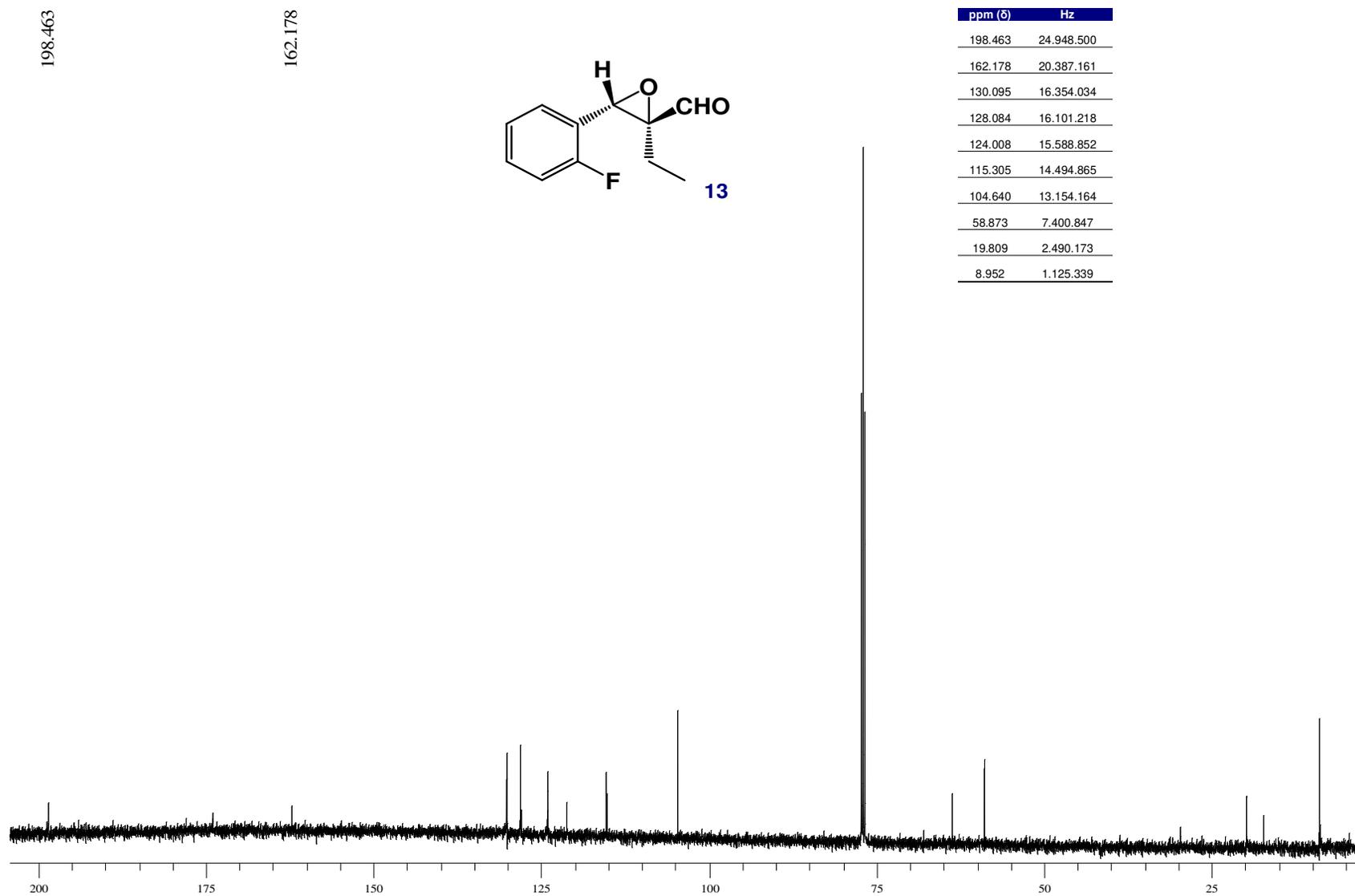


Figura 59: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do epóxialdeído 13

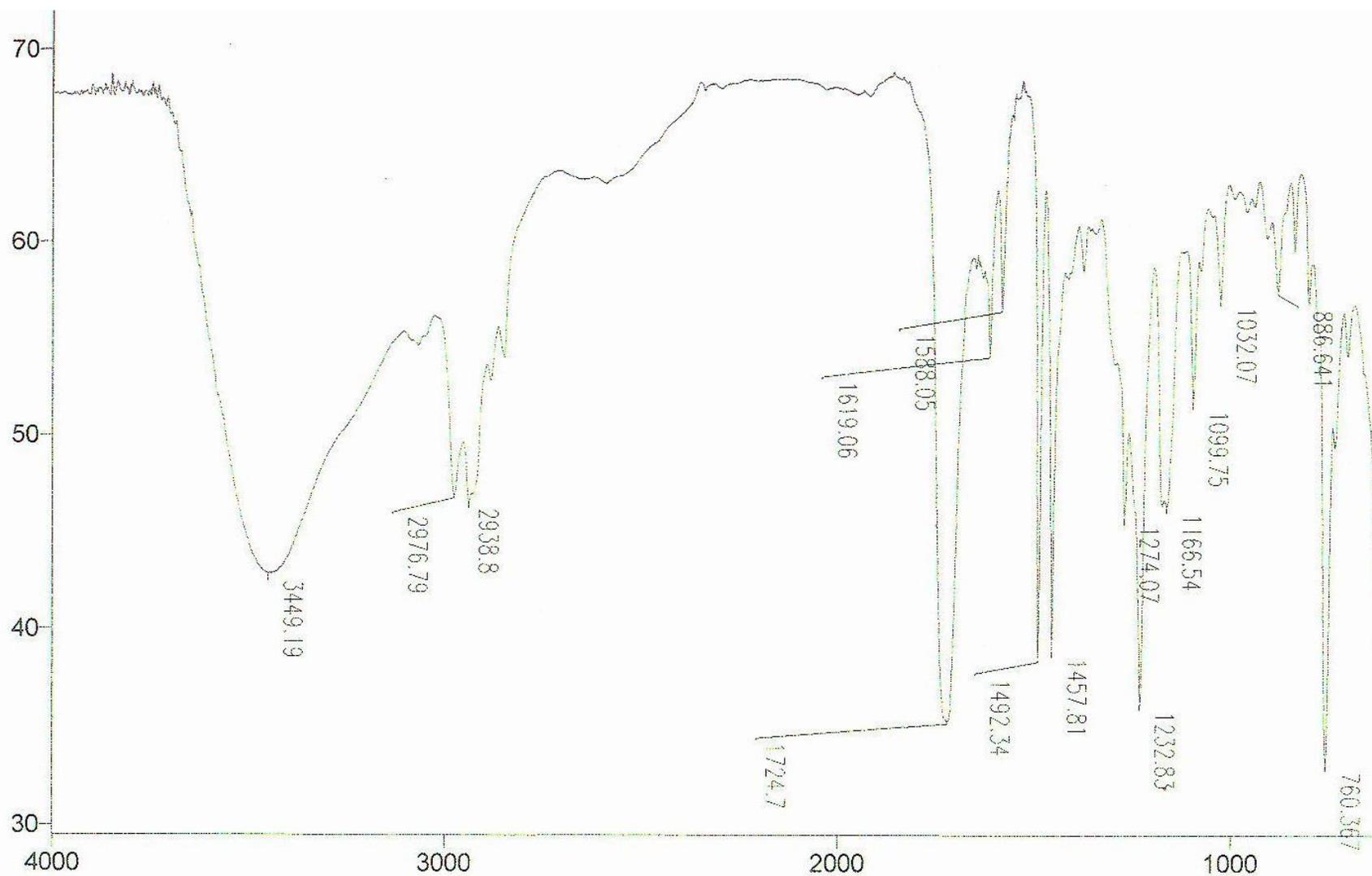


Figura 60: Espectro de IV do epóxialdeído **13**

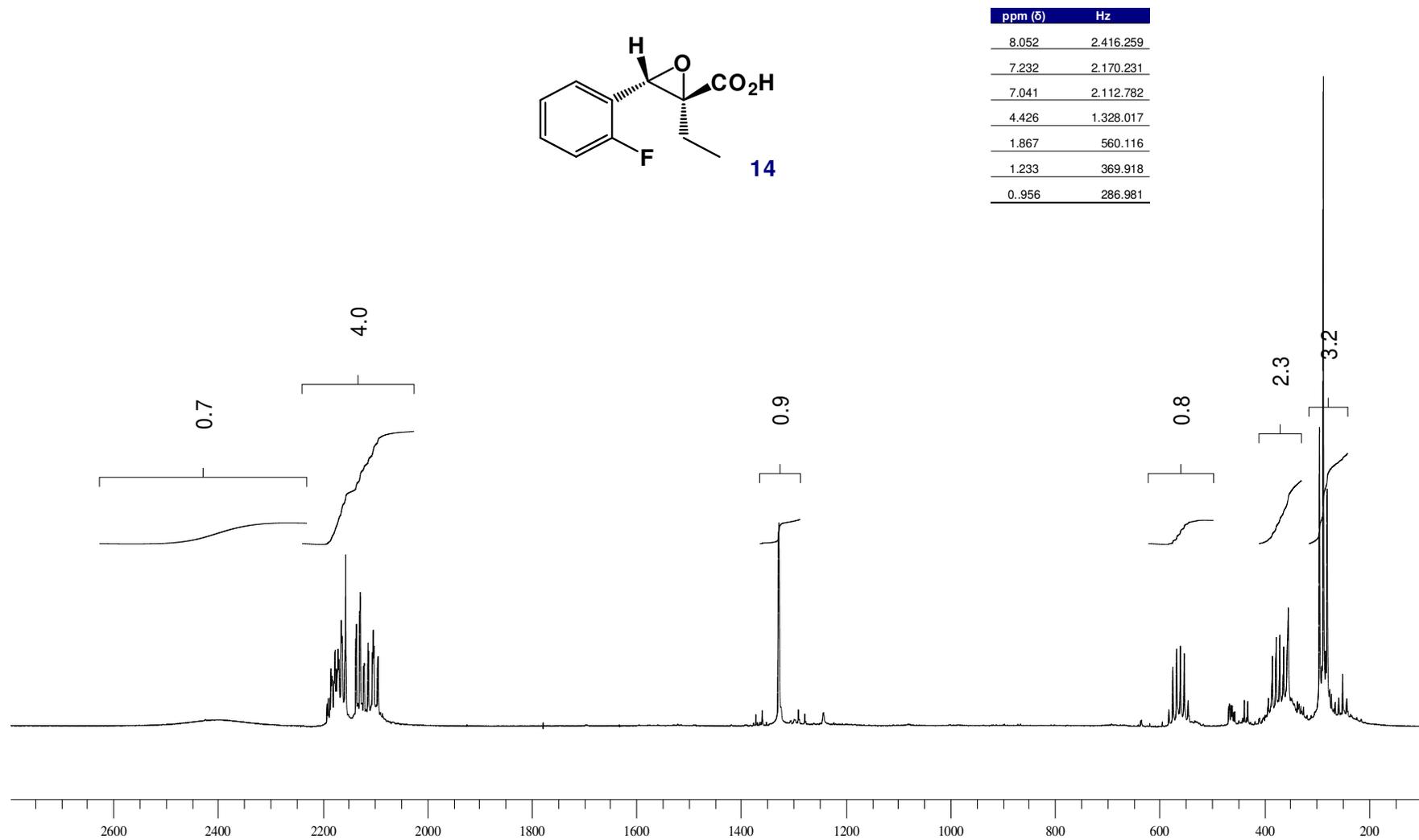


Figura 61: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do epóxiácido **14**

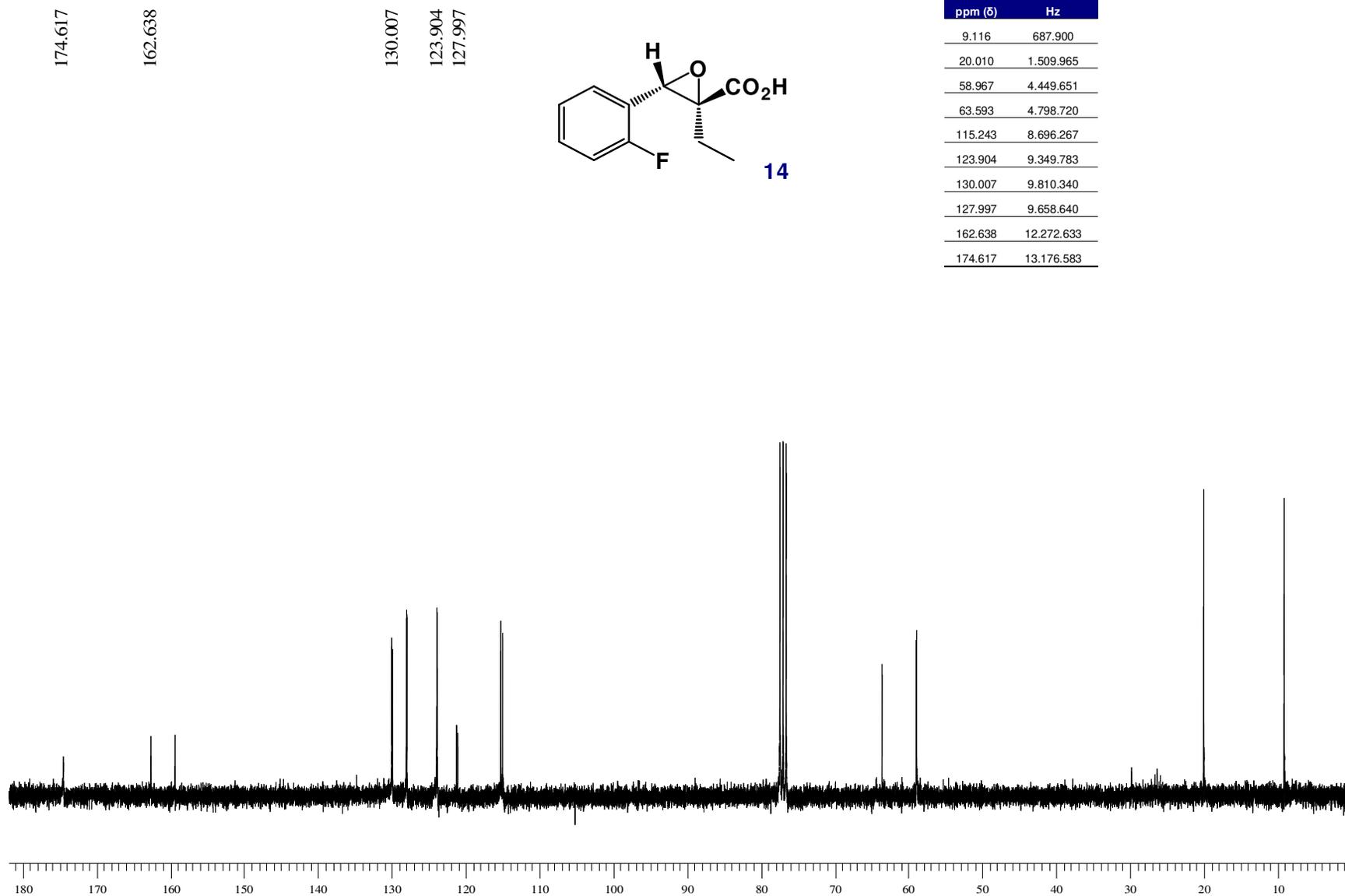


Figura 62: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do epóxiácido **14**

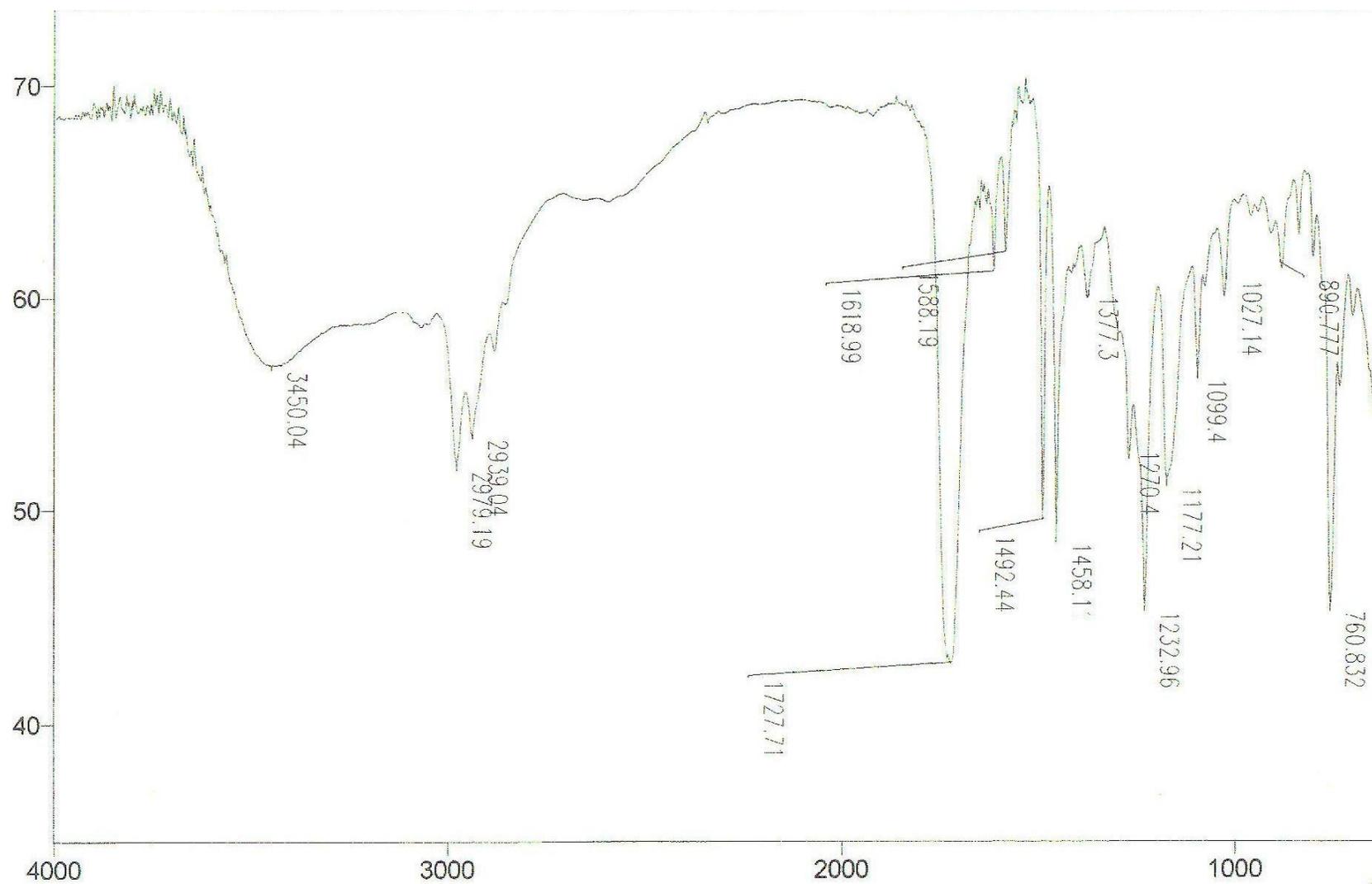
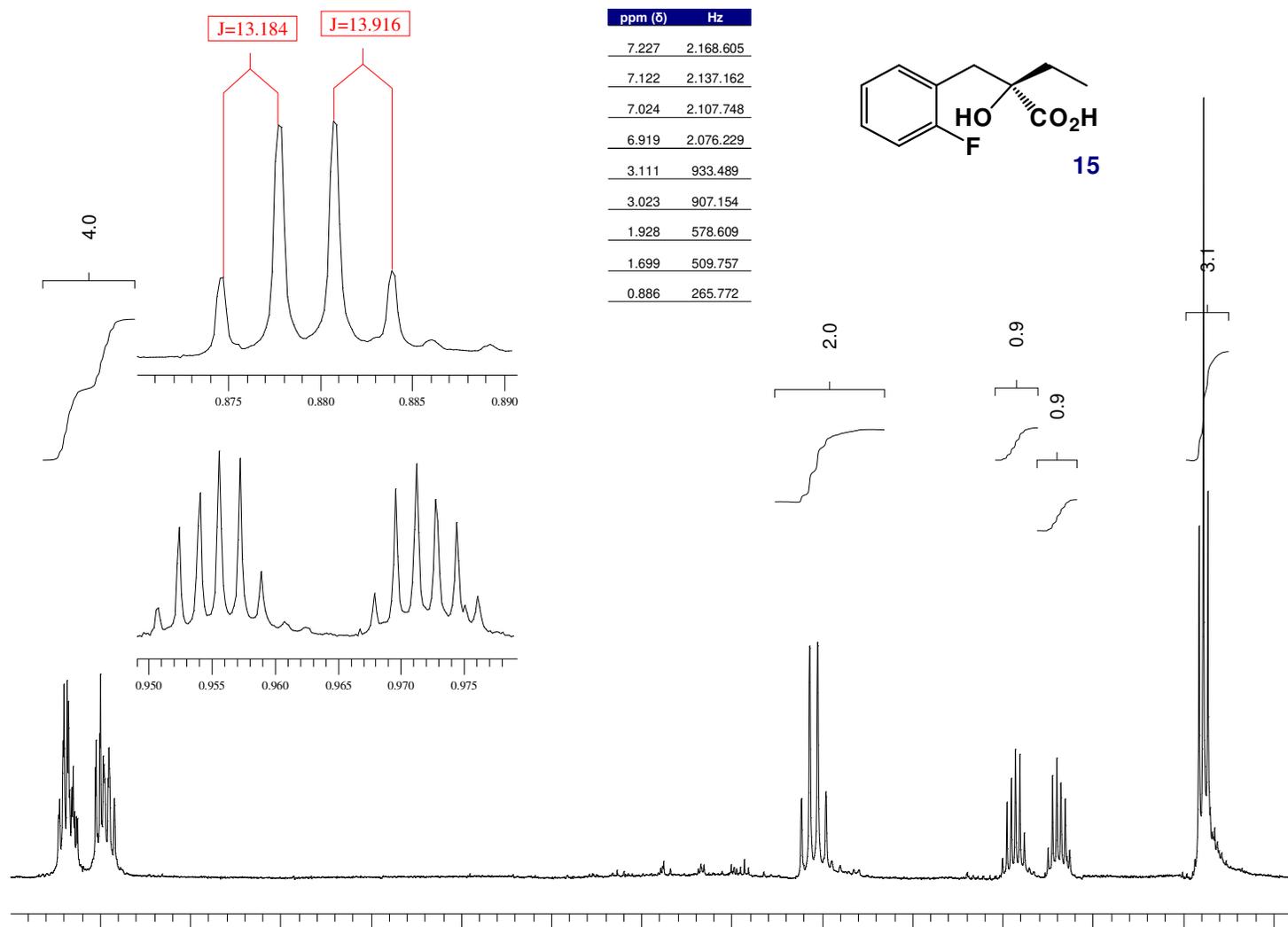


Figura 63: Espectro de IV do epóxiácido 14

Figura 64: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do Hidroxiácido 15

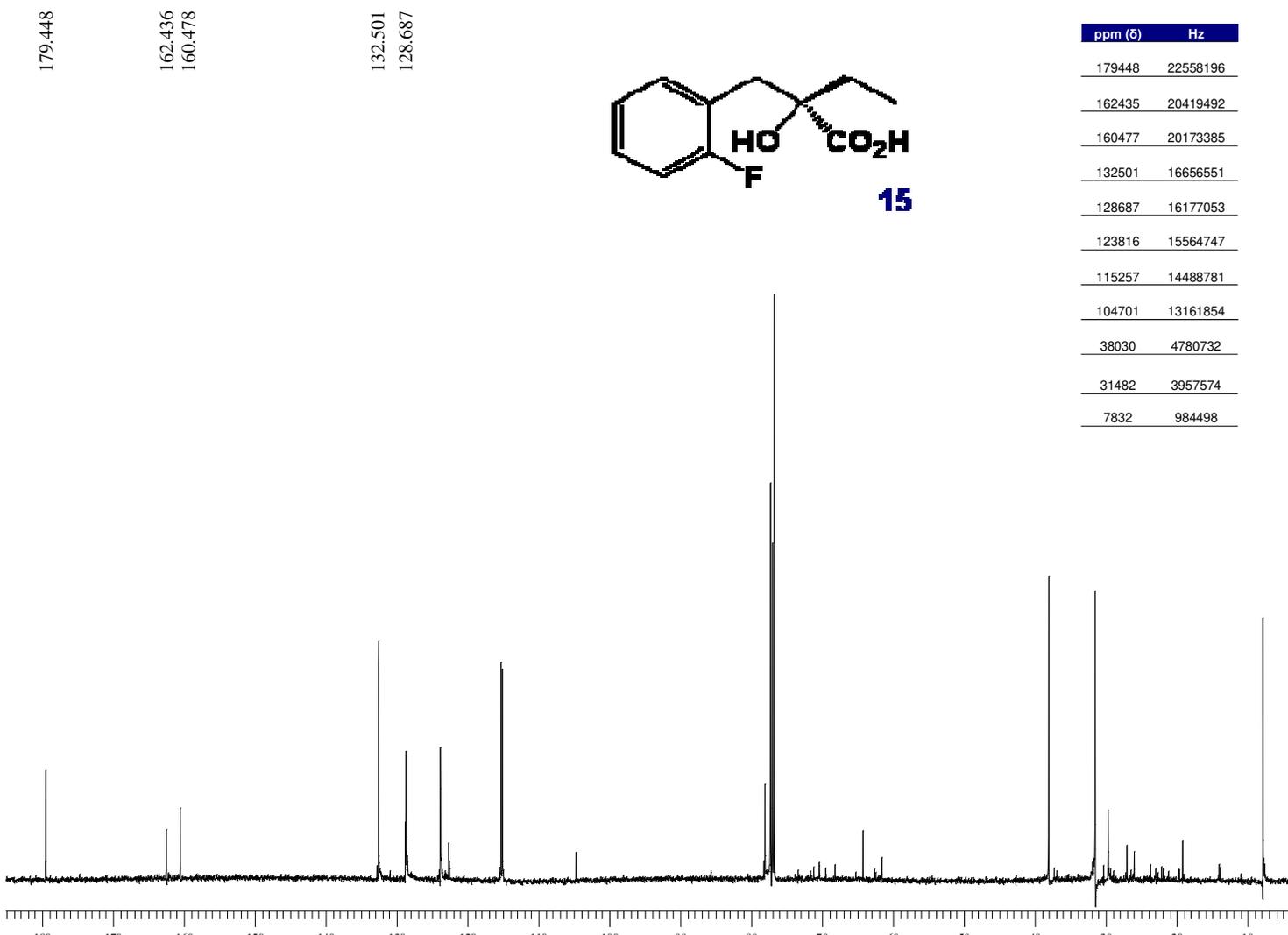


Figura 65 :Espectro de RMN <sup>13</sup>C do Hidroxiácido 15

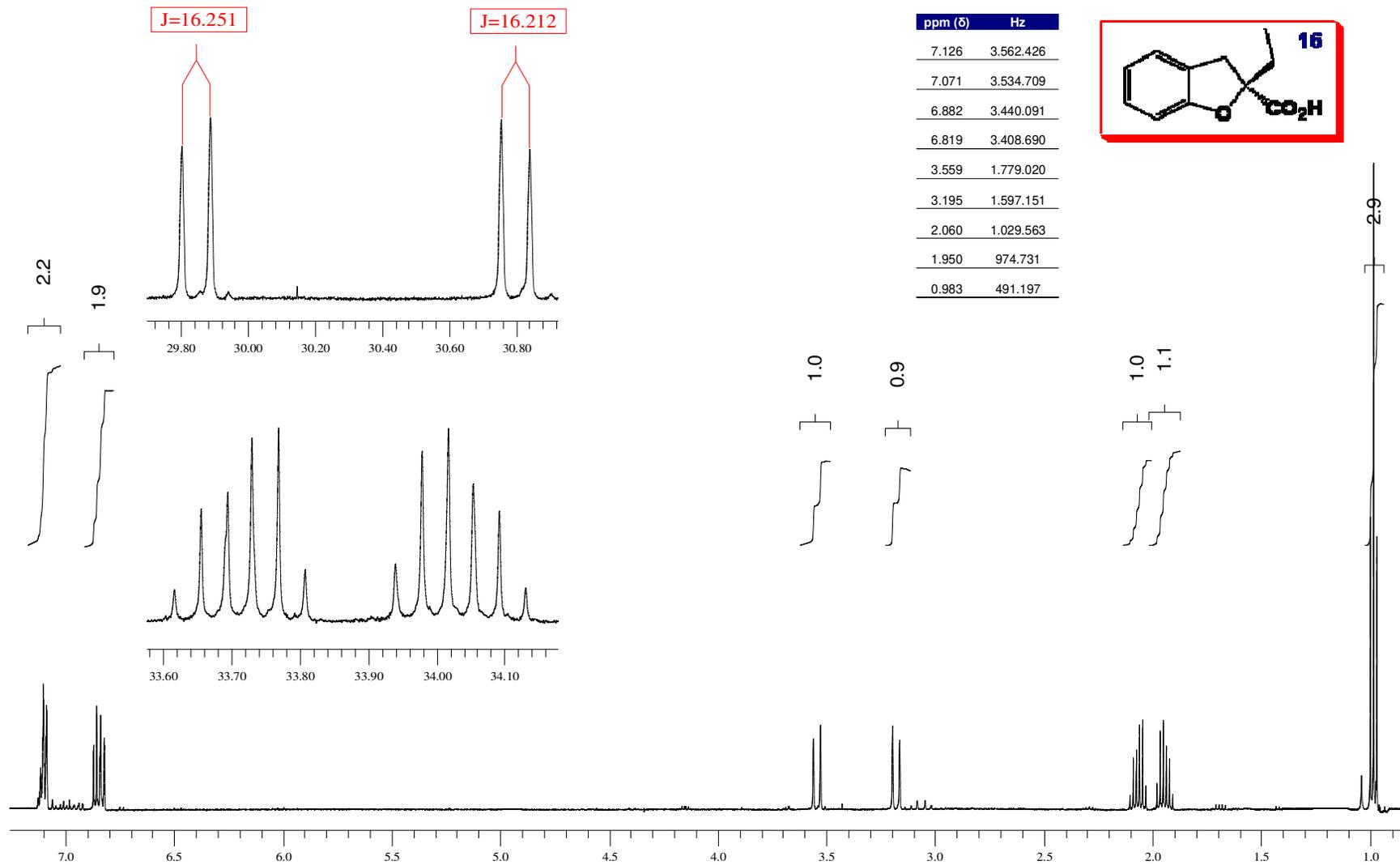


Figura 66: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do ácido dihidrobenzofurânico **16**

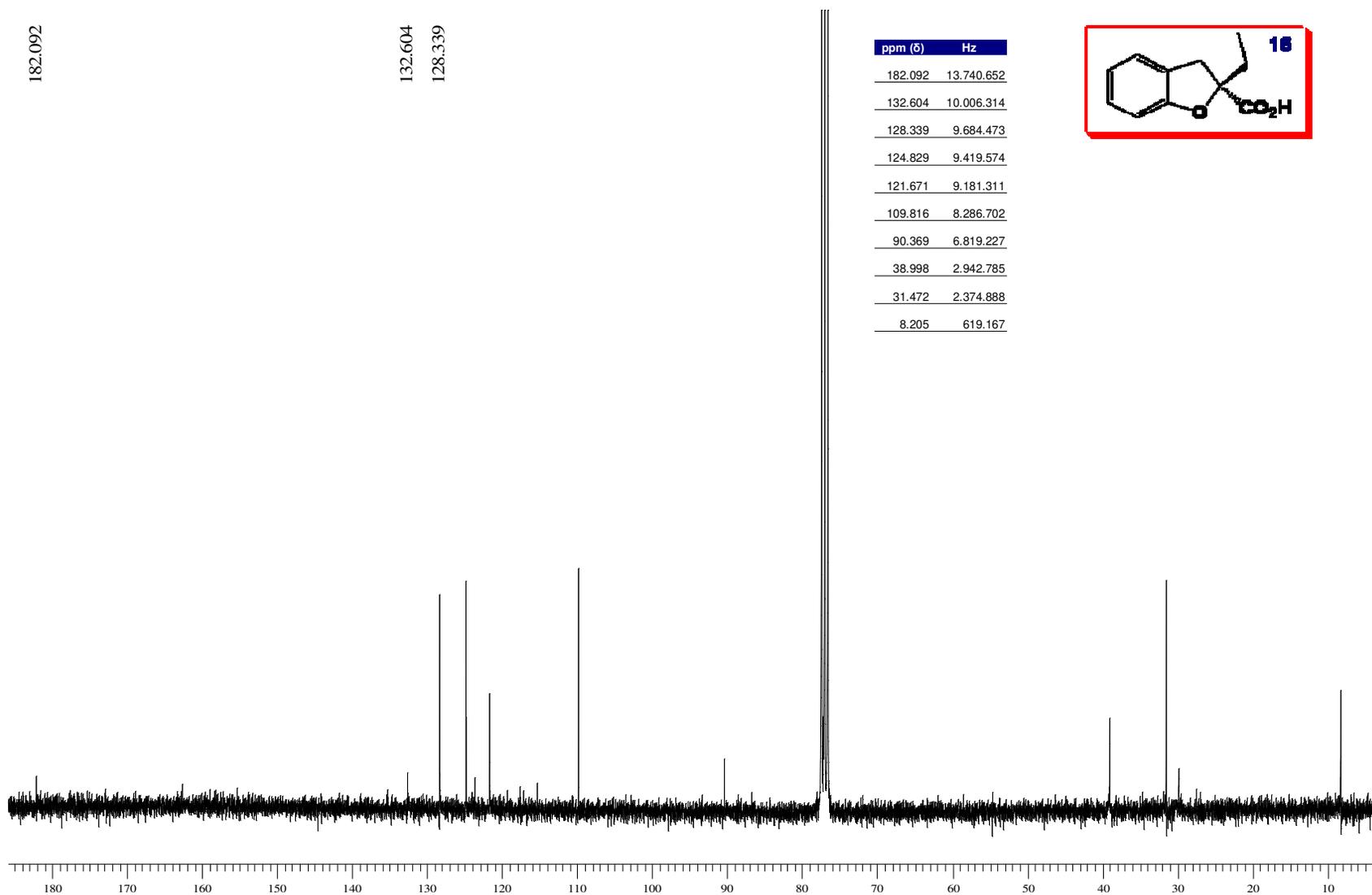


Figura 67: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do ácido diidrobenzofurânico 16

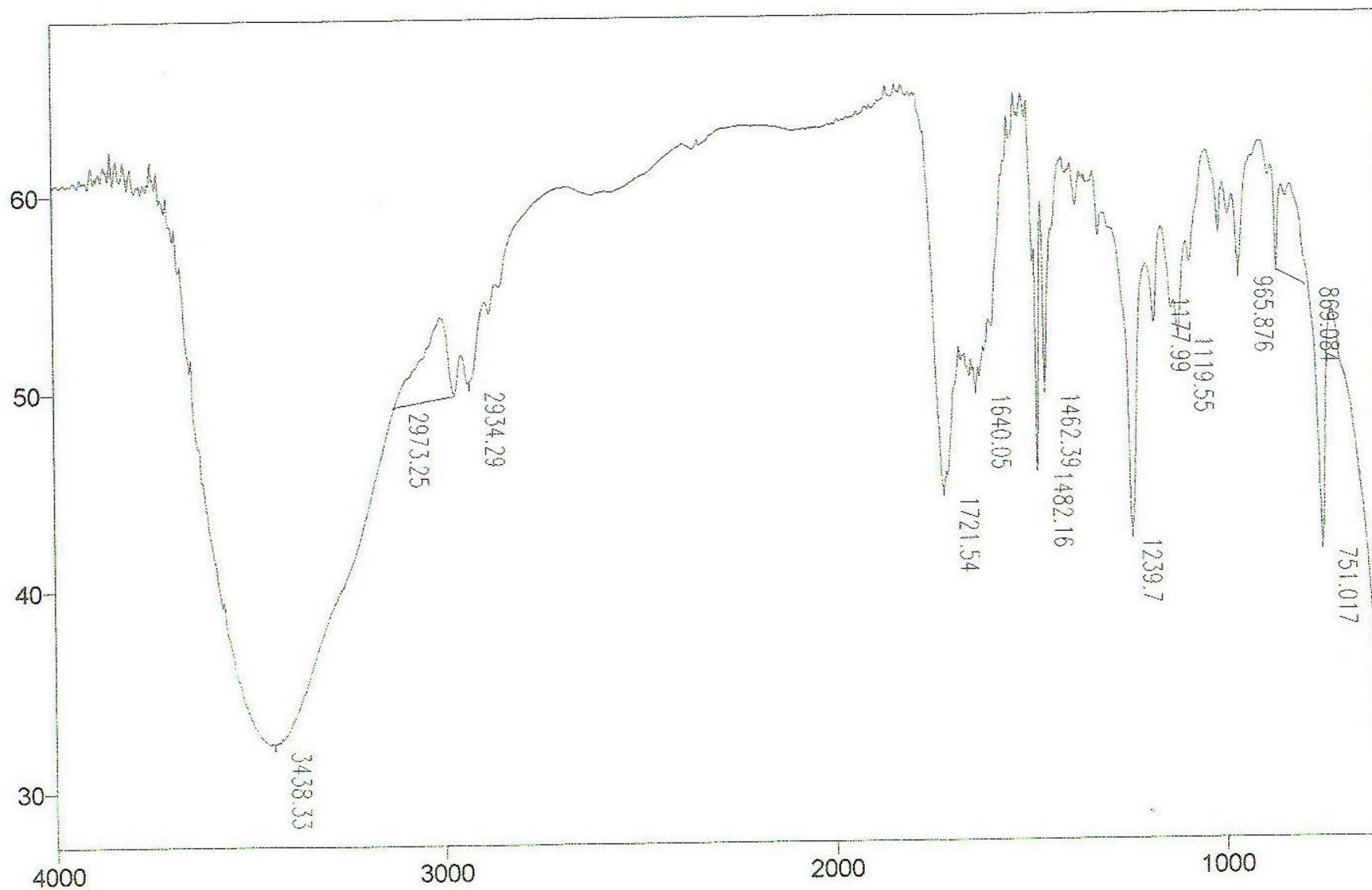


Figura 68: Espectro de IV do ácido diidrobenzofurânico **16**

**8 - ANEXOS**

## 8.1:



Tetrahedron 58 (2002) 7437–7447

TETRAHEDRON

## Ultrasound in Baylis–Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations

Fernando Coelho,<sup>a,\*</sup> Wanda P. Almeida,<sup>b,\*</sup> Demetrius Veronese,<sup>a</sup> Cristiano R. Mateus,<sup>a</sup> Elizandra C. Silva Lopes,<sup>a</sup> Rodrigo C. Rossi,<sup>a</sup> Gabriel P. C. Silveira<sup>a</sup> and César H. Pavam<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Depto. de Química Orgânica, IQ-UNICAMP, P.O. Box 6154, 13083-970 Campinas, SP, Brazil

<sup>b</sup>Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, 13043-0045 Campinas, SP, Brazil

Received 31 January 2002; accepted 11 July 2002

**Abstract**—The utilization of ultrasound radiation in the Baylis–Hillman reaction with several aldehydes (aromatics and aliphatics) and different  $\alpha,\beta$ -unsaturated reactants is described. For all aldehydes tested, the utilization of ultrasound sources augmented the reaction rate and the chemical yields. The use of ultrasound with two different catalysts (tri-*n*-butylphosphine and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane [DABCO]) was also investigated. It was clearly demonstrated that DABCO is much more effective for catalyzing a Baylis–Hillman reaction under the influence of ultrasound than is tri-*n*-butylphosphine. No effect on reaction rate was observed when the concentration of DABCO was increased. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

In the last few years the Baylis–Hillman reaction has attracted the attention of many organic chemists,<sup>1</sup> because it is a simple and straightforward method to generate a new C–C  $\sigma$  bond. This reaction may be broadly defined as a condensation between the  $\alpha$ -position of activated double bond (I) with carbon electrophiles containing an electron-deficient  $sp^2$  carbon atom (II) under the influence of suitable catalysts, such as phosphines or tertiary amines, producing multifunctional molecules with high synthetic potential (Scheme 1).<sup>1c,2,3</sup>

Besides the synthetic potential, the Baylis–Hillman reaction is a totally atom-efficient process, since all the carbon atoms from the reagents are incorporated in the end product, thus being an inherently green transformation.<sup>3</sup>

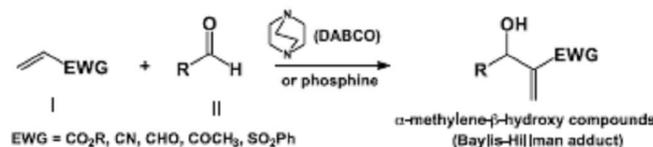
Aldehydes are the most used carbon electrophiles in this reaction. However, aromatic aldehydes are reluctant to serve as substrates for the Baylis–Hillman reaction under the usual relatively mild conditions. When aromatic

aldehydes are used, under standard conditions (room temperature or solvent reflux), the major drawbacks from this reaction are its relative slowness (typically 1 to 4 weeks to be completed) associated with very low chemical yields (5–10%).

Due to the synthetic potentiality of Baylis–Hillman adducts obtained from aromatic aldehydes,<sup>4</sup> various modifications of the experimental protocol have been proposed, e.g. the use of microwaves,<sup>5</sup> salts and metals,<sup>6</sup> ionic liquids<sup>7</sup> and an aqueous medium.<sup>8</sup>

In a preliminary communication, we demonstrated that the use of ultrasound dramatically accelerates the rate and increases the chemical yield of the Baylis–Hillman reaction, especially when aromatic aldehydes are used as electrophile.<sup>9</sup> Roos et al.<sup>10</sup> have already reported the use of ultrasound in the Baylis–Hillman reaction. However, their attention was focused on the association of temperature with ultrasound and little attention was paid to the substrate.

In a current research program directed towards the



Scheme 1. Formation of  $\alpha$ -methylene- $\beta$ -hydroxy compounds by the Baylis–Hillman reaction.

**Keywords:** Baylis–Hillman reaction;  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds; 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO).

\* Corresponding author. Tel.: +55-19-3788-3085; fax: +55-19-3788-3023; e-mail: coelho@iqn.unicamp.br; wpalmeida@ig.com.br

## 8.2:



Available online at www.sciencedirect.com



Tetrahedron Letters 46 (2005) 6477–6481

Tetrahedron  
Letters

## Enantioselective synthesis of 2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, direct precursor of (+)-efaroxan, from a Baylis–Hillman adduct

Gabriel P. de Carvalho e Silveira and Fernando Coelho\*

Campinas State University, Chemistry Institute, Organic Chemistry Department, PO Box 6154, 13084-971 Campinas, SP, Brazil

Received 24 June 2005; revised 18 July 2005; accepted 20 July 2005

**Abstract**—We describe herein a new and straightforward enantioselective approach to *R*-(+)-2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid, the direct precursor of (+)-efaroxan, an  $\alpha_2$  adrenoceptor antagonist, which is indicated to be used for the treatment of neurodegenerative diseases (Alzheimer and Parkinson), migraine and type II diabetes. Our goal was accomplished using a Baylis–Hillman adduct as starting material. The dihydrobenzofuran acid was obtained in eight steps with an overall yield of 14%.  
© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

It is well known that some imidazoline-containing ligands have an affinity for binding sites distinct from  $\alpha$ -adrenoreceptors and two discrete imidazoline receptors (designated  $I_1$  and  $I_2$ ) are well characterized.<sup>1</sup> Recently, a third imidazoline binding site (putatively designed as  $I_3$ ) was identified in pancreatic  $\beta$ -cells and this receptor is associated with control of insulin secretion.<sup>2</sup> Insulin secretagogue activity mediated by imidazoline agonists is known to be associated with closure of ATP-sensitive potassium ( $K_{ATP}$ ) channels, leading to membrane depolarization and  $Ca^{+2}$  influx.<sup>3</sup>

Apparently, the biological effects exerted by *R*-(+)-efaroxan (1, Fig. 1)<sup>4</sup> are directly related to its  $\alpha_2$ -adrenoceptor antagonism, while those demonstrated by its (–)-enantiomer are mediated by the  $I_3$  receptor.<sup>5</sup>

The high pharmacological potentiality of efaroxan (1) and derivatives (3–5) have motivated the development of several approaches to their total syntheses.<sup>6</sup> In most of them, the 2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid (2, Fig. 1) has been used as key intermediate.

The biological activities exhibited by efaroxan (1) and also by their derivatives are clearly related to the abso-

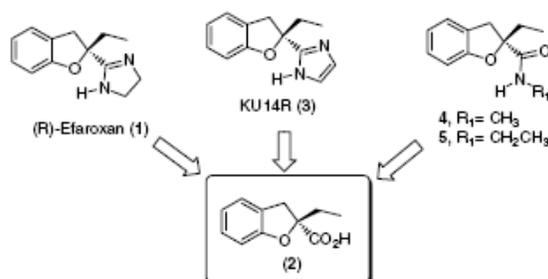


Figure 1. 2-Ethyl-2,3-dihydrobenzofuran 2 as key intermediate to the synthesis of efaroxan and derivatives.

lute configuration of the quaternary asymmetric centre. The preparation of efaroxan in its enantiomerically pure form was initially achieved by resolution of racemic 2.<sup>3,7</sup> Only recently, Imbert and co-workers<sup>8</sup> have described the first successful approach for the preparation of *R*-(+)-2-ethyl-2,3-dihydrobenzofuran carboxylic acid (2).

The pharmacological relevance of efaroxan associated with a research program focused on exploiting the synthetic potentiality of the Baylis–Hillman adducts as starting materials for the synthesis of valuable compounds<sup>9</sup> stimulated us to proposing an alternative enantioselective approach for the preparation of the dihydrobenzofuran acid 2. Our intention was to develop a versatile strategy that could guarantee the access to the

**Keywords:** Baylis–Hillman; Heterocycles; Asymmetric synthesis; Dihydrobenzofuran; Efaroxan.

\* Corresponding author. Tel.: +55 19 3788 3085; fax: +55 19 3788 3023; e-mail: coelho@iqm.unicamp.br

## 8.3:



Número (21)

<b>DEPÓSITO</b> Pedido de Patente ou de Certificado de Adição		depósito / /
		(Data de depósito)

**Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:**

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

**1. Depositante (71):**

1.1 Nome: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

1.2 Qualificação: 1.3 CGC/CPF: 46068425000133

1.4 Endereço completo: CIDADE UNIVERSITÁRIA "ZEFERINO VAZ" - DISTRITO DE BARÃO GERALDO, EM CAMPINAS - SP.

1.5 Telefone: 0 XX 19 3788.5015

FAX: 0 XX 19 3788.5210

 continua em folha anexa**2. Natureza:** 2.1 Invenção  2.1.1. Certificado de Adição  2.2 Modelo de UtilidadeEscreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada: **INVENÇÃO****3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):**  
PROCESSO DE OBTENÇÃO DE BENZODIIDROFURANOS continua em folha anexa**4. Pedido de Divisão** do pedido n.º , de .**5. Prioridade Interna** - O depositante reivindica a seguinte prioridade:

Nº de depósito Data de Depósito ( 66)

**6. Prioridade** - o depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

Pais ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

 continua em folha anexa**7. Inventor (72):** Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s) (art. 6º § 4º da LPI e item 1.1 do Ato Normativo nº 127/97)

7.1 Nome: FERNANDO ANTONIO SANTOS COELHO

7.2 Qualificação: BRAS,SOLT.PROF.

7.3 Endereço: INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Formulário 1.01 - Depósito de Pedido de Patente ou de Certificado de Adição (folha 1/2)