

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

EDUAM OLIVEIRA BOEIRA

NOVA ROTA PARA A SÍNTESE DO 5-AMINO-BENZOXABOROL

Porto Alegre

2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

EDUAM OLIVEIRA BOEIRA

NOVA ROTA PARA A SÍNTESE DO 5-AMINO-BENZOXABOROL

Trabalho de conclusão
apresentado junto à atividade de ensino
“Trabalho de Conclusão de Curso- QUI”
do Curso de Química, como requisito
parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Química.

Prof^a. Dr^a. Jessie Sobieski da Costa
Orientadora

Porto Alegre
2018

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Prof^a. Dr^a. Jessie Sobieski da Costa por me conduzir nos últimos anos da graduação e ter me oferecido a oportunidade de crescimento acadêmico. Além de ser inspiração pessoal, é uma excepcional educadora. Juntamente aos pós-graduandos Rodrigo Fuscaldo e Pedro Vontobel, formou-se um grupo não só de pesquisa, mas também de companheirismo e amizade, onde foi possível a consolidação o conhecimento que adquiri na universidade e desenvolvimento pessoal. Agradeço imensamente a vocês.

Ao meu núcleo familiar mais próximo, pela compreensão do meu ser, ao fundamental apoio nas dificuldades e confiança a mim atribuída. Sobretudo à minha mãe, Odacira Oliveira Boeira e meus avós, Florentina e Marciano Pimentel pelo investimento na minha formação. Ao Ariel Missaggia: seu carinho, amor e companheirismo foi indispensável. Serei profundamente grato por todos os momentos compartilhados.

À CAPES, CNPq e UFRGS pela bolsa de Iniciação Científica concedida. Aos professores do Instituto de Química da UFRGS, que participaram da construção do conhecimento por mim adquirido nesse período de graduação. Também sou agradecido aos meus colegas e amigos Alice Gaier, Bruno Bercini, Cláudia Ávila, Daniele Prestes e Maurício Closs por sempre estarem próximos a mim :).

À Professora Angélica Venturini Moro que contribuiu de maneira indispensável na concepção e desenvolvimento desse trabalho e à Victória Isoppo pelo tempo cedido para realização das análises.

Por fim, à Alexandra Elbakyan, fundadora da plataforma *Sci-Hub* que oportuniza a democratização do conhecimento gerado na comunidade científica. Sem ações como essa, o progresso científico em um país que precariza e sucateia a universidade pública dia após dia é impossibilitado.

"Nolite te bastardes carborundorum"

Margaret Atwood

RESUMO

Embora o boro, na forma de ácido bórico, seja usado como antisséptico desde o século XIX, seu uso em *drug design* representa uma novidade em Química Medicinal. O primeiro composto organoborado a ser comercializado como fármaco foi o bortezomibe (Velcade®), aprovado em 2003 nos Estados Unidos para o tratamento de mieloma múltiplo. Mais recentemente, três novos fármacos foram aprovados: o tavaborol (Kerydin®) como antifúngico tópico, o ixazomibe (Ninlaro®) como agente anticâncer e o crisaborol (Eucrisa®) para dermatite atópica. Dentre os compostos organoborados, os benzoxaboróis constituem uma importante classe de moléculas bioativas. Especialmente o substituinte amino, no qual há um grande interesse sintético, devido aos diferentes grupos funcionais que podem ser acessados por ele. No entanto, a síntese do derivado amino-benzoxabórois ainda não está bem estabelecida, e as poucas rotas descritas são longas e/ou dispendiosas. Sendo assim, neste trabalho está sendo proposta e estudada uma nova sequência sintética, mais curta, mais barata e eficiente. Através de uma reação tipo a de Sandmeyer, foi possível a introdução do átomo de boro na estrutura da 2-metil-4-nitro-anilina para a obtenção do éster boronato, que foi submetido a uma reação de bromação benzílica. Por conseguinte, a hidrólise seguida de redução do grupo nitro, ofereceu o 5-amino-benzoxaborol sem a utilização de catalisadores de paládio, em rendimento global de cerca de 26%. O produto foi confirmado por RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras-chave: síntese orgânica; organoborados; benzoxaboróis; química medicinal.

ABSTRACT

Despite boron, in boric acid form, has been used as antiseptic since the 19th century, its application in drug design represents a new frontier in Medicinal Chemistry. Bortezomib (Velcade®) was the first commercially FDA-approved boron-containing drug in 2003 for multiple myeloma treatment. More recently, three other drugs have reached this FDA-approval status: tavaborole (Kerydin®) as topical antifungal, ixazomibe (Ninlaro®) as anticancer and crisaborole (Eucrisa®) for atopic dermatitis treatment. Among organoboron derivatives, the benzoxaborole scaffold is presented in a variety of bioactive compounds. In this context, amino-substituted analogues represent important building blocks, since this functional group can be used to furnish a great diversity of others. Despite of the growing medicinal relevance of benzoxaboroles, the study of routes for their synthesis has been quite limited, and synthetic methods for the rapid diversification of this scaffold are highly desired. The aim of this work is the development of a new shorter, low-cost and efficient synthetic route for 5-amino-benzoxaborole. It was through a Sandmeyer-type reaction that the introduction of a boron atom in 4-methyl-2-nitroanilin's structure was possible. The product boronate ester was submitted to a benzylic bromination and, therefore, the hydrolysis and consecutive reduction provide the desired product in 26% overall yield without palladium catalysts. The product was confirmed by ^1H and ^{13}C NMR.

Keywords: organic synthesis; organoboron; benzoxaboroles; medicinal chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do Bortezomibe

Figura 2 - Fármacos aprovados pela FDA

Figura 3 - Núcleo benzoxaborólico

Figura 4 - Estrutura do Tavaborol

Figura 5 - Estudo farmacofórico do benzoxaborol

Figura 6 - Estrutura do Crisaborol

Figura 7 - Modo de ligação do benzoxaborol com carboidratos

Figura 8 - Sistema de liberação de insulina baseada em polímeros contendo benzoxaborol

Figura 9 - Espectro de RMN ^1H para o produto de borilação em CDCl_3 , 400 MHz

Figura 10 - Espectro de RMN ^1H para o produto de bromação benzílica, em CDCl_3 , 400 MHz.

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H para o 5-amino-benzoxaborol em DMSO-d_6 , 400 MHz.

LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1 - Grupos funcionais acessados a partir do amino-benzoxaborol
- Esquema 2 - Rota sintética proposta nesse trabalho
- Esquema 3 - Primeira síntese de benzoxaborol
- Esquema 4 - Equilíbrios tautoméricos em derivados do ácido 2-formilfenilborônico
- Esquema 5 - Representação da acidez de benzoxaboróis
- Esquema 6 - Mecanismo de ação de uma serina-protease
- Esquema 7 - Mecanismo de inativação da enzima por benzoxaborol
- Esquema 8 - Aplicação de benzoxaborol na síntese do antibiótico vancomicina
- Esquema 9 - Representação geral da síntese de benzoxaboróis
- Esquema 10 - Representação genérica da obtenção de álcool benzílico
- Esquema 11 - Borilação através de carbânion
- Esquema 12 - Borilação pela Reação de Miyaura
- Esquema 13 - Borilação por Reação de Diazotação
- Esquema 14 - Síntese do 7-amino-benzoxaborol
- Esquema 15 - Síntese do 5-amino-benzoxaborol
- Esquema 16 - Síntese do 6-amino-benzoxaborol
- Esquema 17 - Condições gerais de borilação envolvendo sal de diazônio
- Esquema 18 - Mecanismo radicalar para formação de haleto arílico por sal de diazônio
- Esquema 19 - Reação de bromação benzílica
- Esquema 20 - Reação de hidrólise e ciclização
- Esquema 21 - Reação redução de grupo nitro
- Esquema 22 - Formação one-pot de amino-benzoxaborol
- Esquema 23 - Rota sintética desenvolvida para o 5-amino-benzoxaborol

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Otimização das condições da reação de Borilação por diazotação

Tabela 2 - Estudo das reações de hidrólise básica

Tabela 3 - Estudo da reação de redução do grupo nitro

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

ACN - acetonitrila
AcOH – ácido acético
AIBN - azobisisobutironitrila
AMP – monofosfato de adenosina
aq. – aquoso
B(OiPr)₃ – triisopropilborato
B₂pin₂ – Bis(pinacolato)diboro
cAMP – monofosfato de adenosina cíclico
CCD – cromatografia em camada delgada
DCE – dicloroetano
DIBAL – hidreto de diisobutilalumínio
DMF – dimetilformamida
DNA – ácido desoxiribonucléico
dppf - 1,1'-ferrocenodil-bis(difenilfosfina)
DRX – Difração de Raio X
eq. – equivalentes
FDA – Food and Drug Administration
J – constante de acoplamento
Leu RS – Leucil tRNA sintetase
logP – Logaritmo do coeficiente de partição octanol/água
MeOH – metanol
MOM – metóximetil
mRNA – ácido ribonucleico mensageiro
NBS – N-bromosuccinimida
n-BuLi – n-butilítio
P.F. – Ponto de fusão
PDE4 – enzima fosfodiesterase-4
Ph - fenil
pH – potencial hidrogeniônico
pK_a – Potencial da constante de acidez
RMN – Ressonância Magnética Nuclear
RMN – Ressonância Magnética Nuclear

t.a. – temperatura ambiente

THF – tetraidrofurano

THP – tetraidropirano

tRNA – ácido ribonucleico transportador

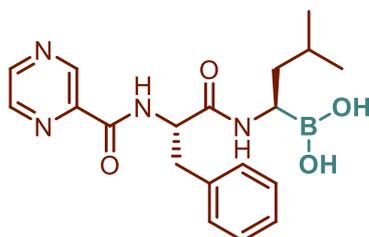
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	4
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	5
3.1	BENZOXABORÓIS.....	5
3.2	APLICAÇÕES DE BENZOXABORÓIS	8
3.2.1	Química Medicinal	8
3.2.1.1	<i>Atividade antifúngica - Tavaborol</i>	<i>8</i>
3.2.1.2	<i>Atividade anti-inflamatória – Crisaborol</i>	<i>10</i>
3.2.2	Outras aplicações.....	11
3.3	MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE BENZOXABORÓIS	13
3.3.1	Métodos de Borilação Arílica	14
3.3.2	Síntese de benzoxaboróis amino-substituídos.....	17
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1	REAÇÃO DE BORILAÇÃO ENVOLVENDO SAL DE DIAZÔNIO	21
4.2	REAÇÃO DE BROMAÇÃO BENZÍLICA.....	24
4.3	REAÇÕES DE HIDRÓLISES ÁCIDA E BÁSICA	25
4.4	REAÇÃO DE REDUÇÃO DE GRUPO NITRO.....	26
4.4.1	Reação de hidrólise, ciclização e redução <i>one-pot</i>.....	27
5	CONCLUSÕES	30
6	PARTE EXPERIMENTAL	31
6.1	SÍNTESE DO 4,4,5,5-TETRAMETIL-2-(2-METIL-4-NITROFENIL)-1,3,2-DIOXABOROLANO.....	31
6.2	SÍNTESE DO 2-(2-(BROMOMETIL)-4-NITROFENIL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO.....	32
6.3	SÍNTESE DO 5-AMINO-BENZOXABOROL.....	32
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1 INTRODUÇÃO

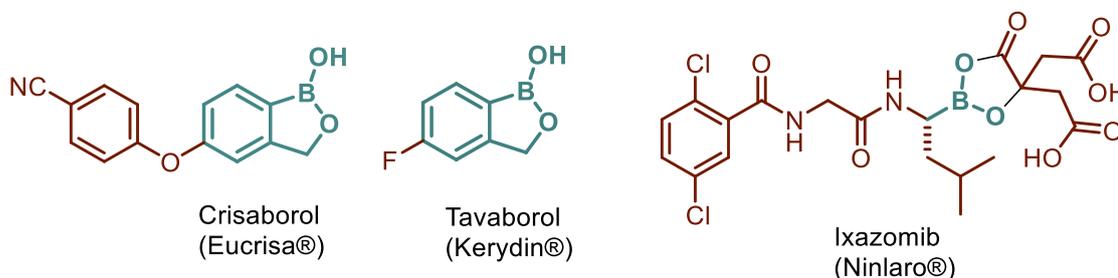
Embora o ácido bórico seja utilizado desde o século XIX como antisséptico, compostos organoborados foram consolidados no contexto da Química Medicinal apenas em 2003, com a aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) do Bortezomibe (Velcade®).

Figura 1 - Estrutura do Bortezomibe



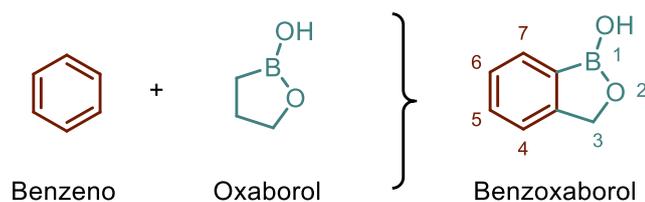
Tal desinteresse pelo átomo de boro compor a estrutura de candidatos a fármacos se deve a uma crença infundada de que essas moléculas apresentariam alta toxicidade. Isso se deve, em parte, pelo ácido bórico fazer parte de formulações de inseticidas. O próprio caso do Bortezomibe expressa essa desconfiança em relação ao boro, pois foi rejeitado por mais de cinquenta companhias farmacêuticas por conter a função não-usual ácido borônico. Após este caso, outros três compostos adquiriram o status de fármaco – Tavaborol (Kerydin®), Crisaborol (Eucrisa®) e Ixazomibe (Ninlaro®).

Figura 2 - Fármacos aprovados pela FDA



Dentre os fármacos aprovados pela FDA, vale ressaltar que dois deles contêm o núcleo benzoxaborólico, que é um hemiéster cíclico do ácido fenilborônico fundido ao benzeno, sendo assim a junção do oxaborol ao benzeno.

Figura 3 - Núcleo benzoxaborólico



O referido núcleo reúne características físico-químicas e estruturais muito relevantes em *drug design*, como por exemplo, uma hidroxila livre na posição 1 apta a atuar como doador de ligação de hidrogênio; a acidez de Lewis através do orbital p desocupado do boro; os parâmetros pK_a e $\log P$, que podem ser modulados para proporcionar uma absorção e distribuição adequada desses compostos no organismo. Além da sua baixa toxicidade intrínseca.

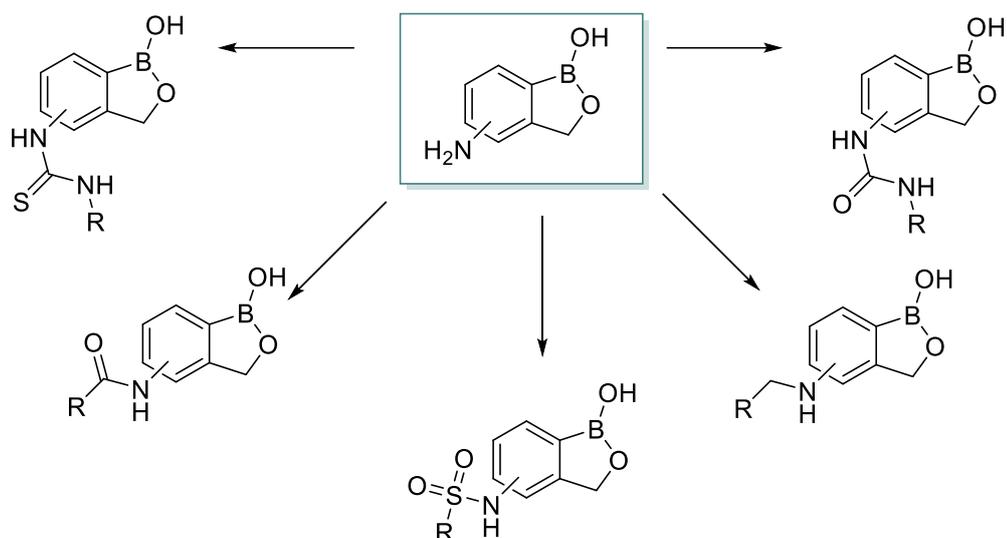
Além da Química Medicinal, são relatadas aplicações no desenvolvimento de sensores de carboidratos, em materiais responsivos para liberação controlada de insulina, fases móveis para colunas cromatográficas e ainda em Síntese Orgânica em que são substratos para acoplamento através da Reação de Suzuki.

No entanto, as atuais metodologias para a preparação de benzoxaboróis apresentam muitas deficiências. As rotas sintéticas são longas, mal estudadas e caras. É necessária a utilização de catalisadores de paládio, de reagentes de manipulação difícil e ambientalmente inadequados, além de demandar de purificação em quase todas as etapas. Sendo que rendimentos obtidos ao fim da síntese são inexpressíveis na maioria dos casos.

Por isso, esse trabalho se propõe a oferecer uma nova metodologia que forneça esses compostos em rotas mais eficientes, curtas e empregando materiais de partida comercialmente disponíveis por preços mais acessíveis.

O substituinte amino foi escolhido devido à grande diversidade de outros grupos funcionais que podem ser acessados a partir desse, como por exemplo, tioureia, amida, sulfonamida, aminas secundárias, ureia, etc. Tal qual pode ser observado no Esquema 1.

Esquema 1 - Grupos funcionais acessados a partir do amino-benzoxaborol

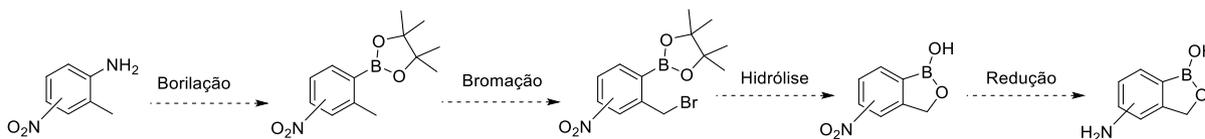


Já a posição 5 para o substituinte foi definida por questões econômicas, pois é a rota sintética que tem o material de partida mais acessível, estando assim mais adequado à otimização das condições reacionais. O resultado obtido, dessa maneira, pode ser aplicado aos demais casos.

2 OBJETIVO

Desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese de amino-benzoxaboróis, conforme o esquema 2:

Esquema 2 - Rota sintética proposta nesse trabalho



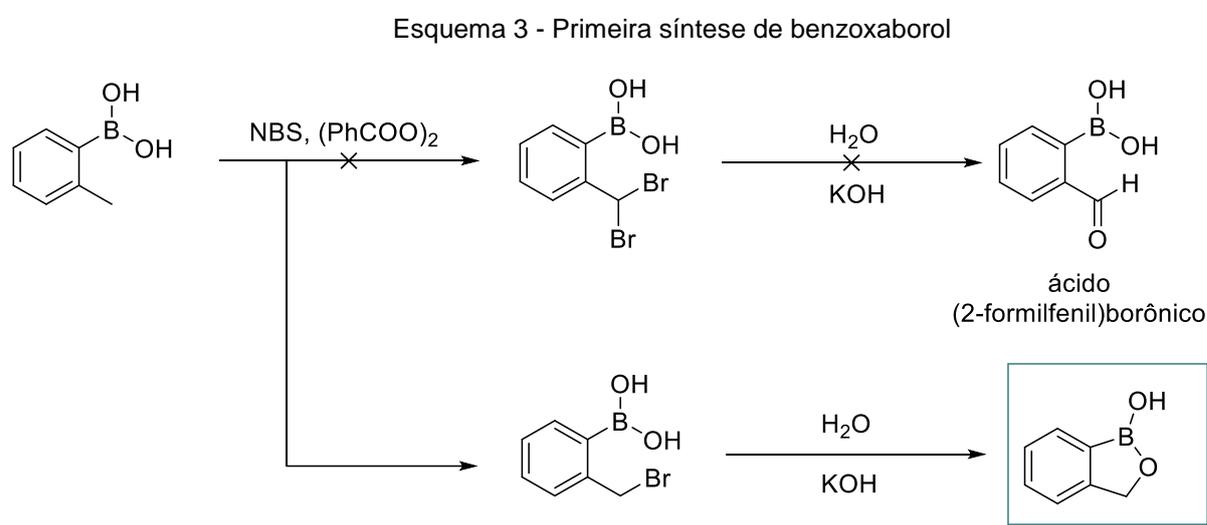
2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar e otimizar cada etapa da síntese;
- Purificar compostos sintetizados;
- Caracterizar o 5-amino-benzoxaborol obtido.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BENZOXABORÓIS

Em uma tentativa frustrada de obter o aldeído na posição *orto* de um ácido fenilborônico a partir da reação de bromação benzílica no ácido *o*-toluilborônico, os pesquisadores Torssell em 1957¹ e Snyder em 1958² relataram a obtenção de um composto até então desconhecido e de elevada estabilidade em comparação aos demais ácidos fenilborônicos. Trata-se dos primeiros relatos da síntese do núcleo benzoxaborólico, conforme o Esquema 3:



Fonte: Snyder, 1958

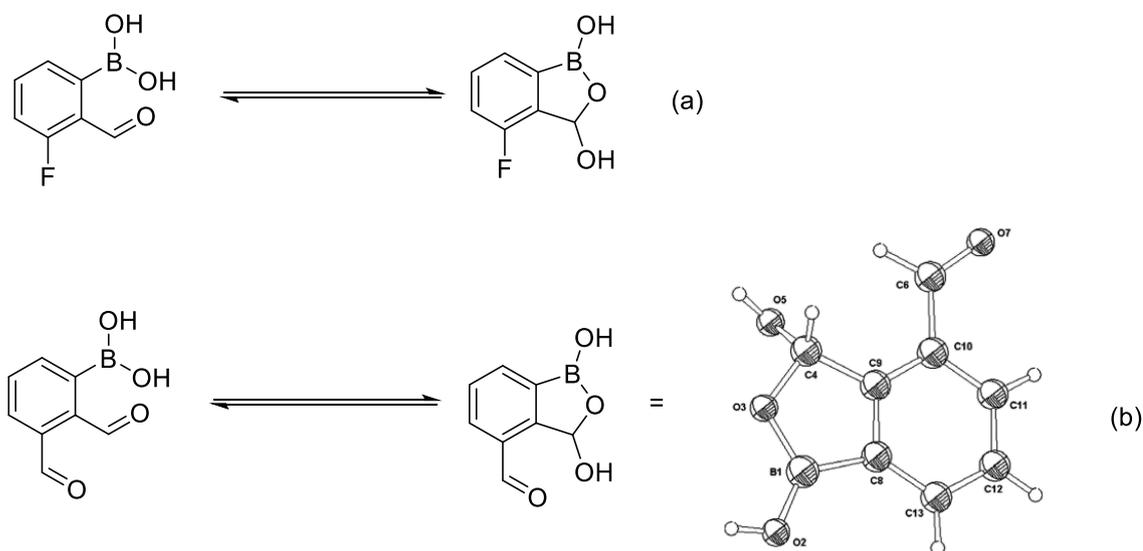
Observou-se que em vez de ocorrer a dibromação para levar ao hidrato que fornece o aldeído, ocorreu de fato a monobromação. Dessa maneira, na etapa de hidrólise aconteceu a ciclização intramolecular, fornecendo o benzoxaborol.²

O mesmo trabalho² demonstra que o produto é resistente à ação de agentes desidratantes, sendo recuperado inalterado mesmo após tratamento em refluxo com cloreto de tionila. Além disso, após refluxo em solução de ácido clorídrico 10% por três horas, o produto é recuperado quase quantitativamente e mesmo após quatorze horas a recuperação foi de 50%. Quando o ácido *para*-toluenoborônico – isômero que possui a metila em posição que não permite a formação do núcleo oxaborólico – foi submetido ao mesmo tratamento ácido por apenas 1,5 horas, recuperou-se apenas 10% do

material. No experimento análogo com refluxo em solução de 15% de hidróxido de potássio recuperou-se o produto quantitativamente após três horas.

Dessa maneira observa-se que a ligação B-O e a formação de um ciclo de cinco membros oferecem uma estabilização adicional que impede a fácil deborilação, que é típica de ácidos borônicos.³ No estado sólido, o comprimento da ligação B-C para o benzoxaborol é de 1,494 Å, enquanto que do ácido fenilborônico é de 1,568 Å.⁴ Ainda sobre a estrutura cristalina, verifica-se que a ligação B-O endocíclica é levemente maior que a ligação B-O da hidroxila livre, esse fenômeno é explicado por restrições geométricas do anel que não permitem a conjugação dos pares de elétrons não-ligantes do oxigênio endocíclico com o orbital vazio do boro.⁵ Já em solução, Lulinski e colaboradores⁶ forneceram outra evidência da estabilidade em um equilíbrio tautomérico observado por RMN ¹H entre o 4-flúor-3-hidróxi-benzoxaborol e o ácido 2-formil-3-flúor-fenilborônico (Esquema 4a). Quando o equilíbrio foi entre o ácido 2,3-diformilfenilborônico e o 3-hidróxi-4-formil-benzoxaborol foi deslocado para o sentido da formação do anel oxaborólico, possibilitando inclusive a determinação estrutural por DRX,⁷ como representado no Esquema 4b.

Esquema 4 - Equilíbrios tautoméricos em derivados do ácido 2-formilfenilborônico



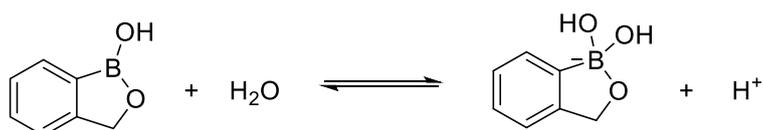
Fonte: Luliński, 2007

Outra característica marcante sobre esses compostos é a acidez de Lewis, que está presente em todos os compostos organoborados em que o boro está tricoordenado. Esse aspecto se manifesta pelo orbital p do boro que está desocupado e está apto para receber um par de elétrons de uma base para a formação de um

aduto de Lewis. Nesses compostos a acidez de Brønsted-Lowry é muito pouco significativa.^{4,8}

O pKa de um ácido arilborônico ocorre em torno de 8-9, enquanto que em um benzoxaborol está entre 7-8. Essa diferença é racionalizada pela tensão do anel oxaborólico, no qual a hibridização do átomo de boro é sp^2 . Quando ocorre a formação da base conjugada correspondente, o boro assume uma forma aniônica de geometria tetraédrica e hibridização sp^3 , por isso libera a tensão do anel de cinco membros (esquema 5). Dessa forma, o efeito do favorecimento da formação da base conjugada pela diminuição da energia angular é o aumento da acidez. Conseqüentemente, os benzoxaboróis são mais solúveis em água que seus correspondentes análogos ácidos borônicos.³

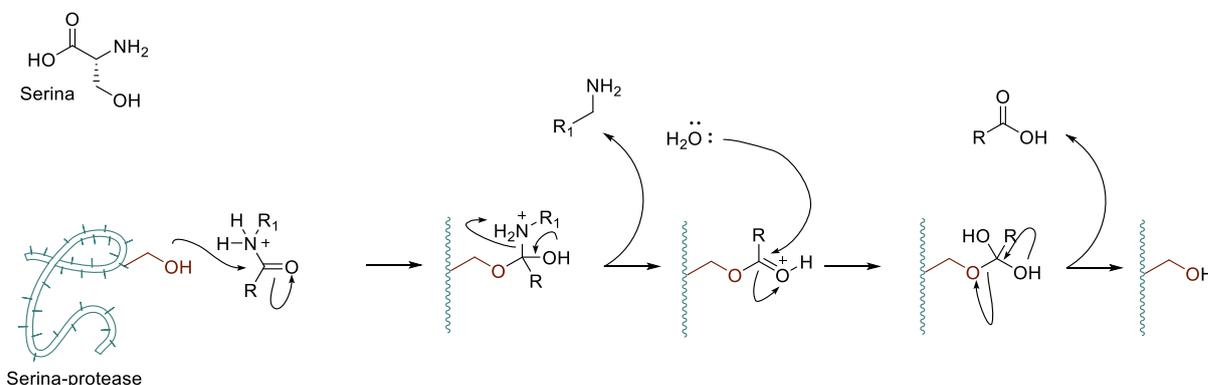
Esquema 5 - Representação da acidez de benzoxaboróis



Fonte: Adamczyk, 2009

A fácil conversão de hibridização sp^2 para sp^3 pela ocupação do orbital p vazio indica um possível modo de ação desses compostos na inibição da atividade de uma enzima. Um exemplo é a serina-protease, que cliva uma ligação peptídica utilizando um resíduo de serina como nucleófilo. O mecanismo de ação dessa enzima é ilustrado no Esquema 6, adaptado de Das e colaboradores.⁹

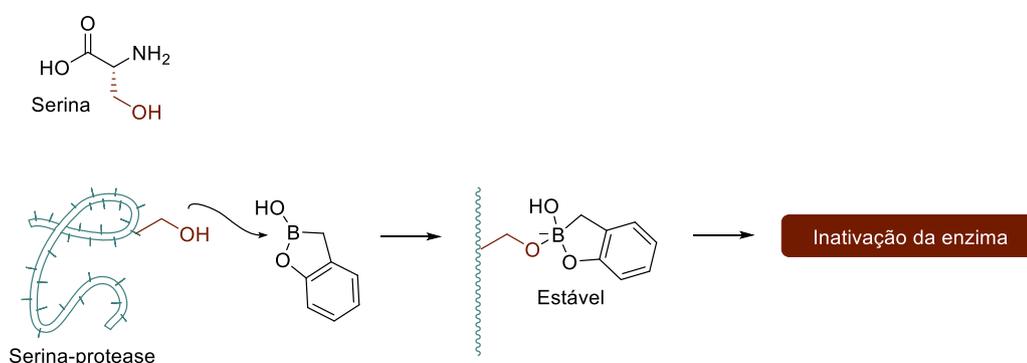
Esquema 6 - Mecanismo de ação de uma serina-protease



Fonte: Das, 2013

O ataque da hidroxila do resíduo de serina ao substrato leva à formação de um intermediário tetraédrico instável que é rapidamente desfeito pela saída de uma amina e restituição da carbonila. Se o substrato for um composto organoborado, tal qual o benzoxaborol, o ataque do resíduo de serina forma um intermediário tetraédrico favorecido termodinamicamente como já discutido anteriormente. Assim, esse é suficientemente estável para evitar o prosseguimento da atividade da enzima (Esquema 7). Vale destacar que este é apenas um exemplo ilustrativo da química singular de organoborados, existem outros modos de ação para esses compostos.¹⁰

Esquema 7 - Mecanismo de inativação da enzima por benzoxaborol



Fonte: Das, 2013

3.2 APLICAÇÕES DE BENZOXABORÓIS

A seguir serão descritas algumas aplicações para benzoxaboróis, especialmente em relação aos dois compostos já aprovados como fármaco pela FDA e ainda uma seção referente às outras aplicações na área de Ciência dos Materiais e Síntese Orgânica.

3.2.1 Química Medicinal

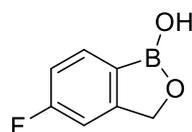
3.2.1.1 Atividade antifúngica - Tavaborol

O segundo organoborado aprovado pela FDA e o primeiro contendo o benzoxaborol foi o Tavaborol (Kerydin®). É usado para o tratamento de onicomicose, que é uma infecção fúngica que ataca o leito e a placa ungueal e se não forem tratadas, levam ao descolamento e deterioração das unhas. Frequentemente esses problemas são abordados como uma questão estética, no entanto podem se tornar uma fonte de

lesões infecciosas às demais partes do corpo e levar a sérios problemas, especialmente quando em combinação com outras doenças, tais como a diabetes.¹¹ Em mais de 80% dos casos, os patógenos são os fungos *Trichophyton rubrum* e *Trochophyton mentagrophytes* que atacam cerca de 10% da população mundial, esse percentual aumenta conforme o avanço da idade, sendo que nos pacientes de mais de 70 anos, o índice chega a 50% da população.¹²

A grande limitação para o tratamento de onicomicose é a distribuição do fármaco, uma vez que se for administrado por via oral, é necessária uma adequada circulação de sangue para que atinja a periferia do corpo. Essa condição é frequentemente é desatendida pelos grupos que mais são atingidos, como os idosos e imunossuprimidos. A alternativa é tratamentos de uso tópicos, no qual o benzoxaborol é um dos únicos que exhibe excelente capacidade de penetrar o tecido das unhas e se distribuir pela pele em concentrações superiores à concentração inibitória mínima por até três meses após o término da administração.¹²

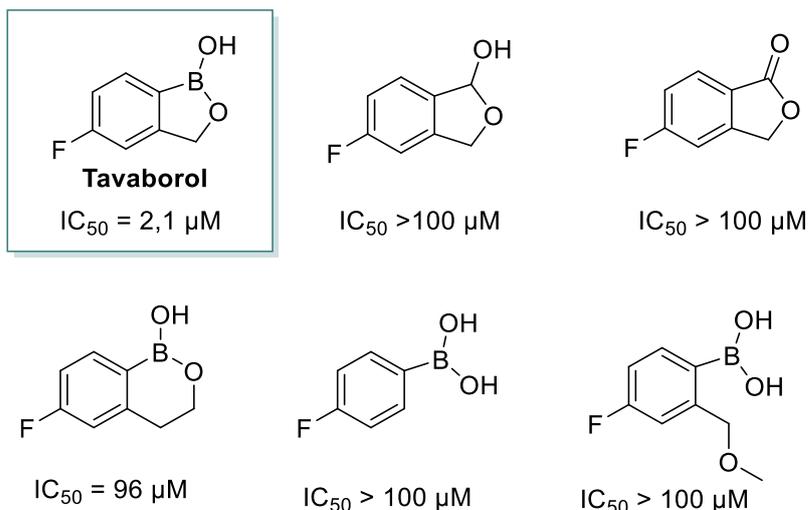
Figura 4 - Estrutura do Tavaborol



A maior parte dos antifúngicos usados para esse fim utilizam a estratégia de bloquear a síntese de ergosterol, que é um componente da membrana celular dos fungos, exercendo função semelhante ao do colesterol nos animais.¹² Já o tavaborol tem mecanismo de ação que afeta o funcionamento da enzima Leucil tRNA sintetase (Leu RS). Toda vez que o aminoácido leucina for requisitado para a construção da proteína desejada, a Leu RS é invocada. Essa enzima desempenha a função de ligar a leucina ao aparato (tRNA) que o coloca na posição adequada para a formação da ligação peptídica.¹³ Por isso, se a enzima é inativada, a síntese de proteínas não ocorre pela falta de um aminoácido e o fungo morre.¹⁴

Verifica-se ainda que a presença do núcleo benzoxaborólico é imprescindível na estrutura do inibidor, consoante a figura 5 adaptada de Rock.¹⁴ Os análogos que não possuem um ciclo de cinco membros ou não possuem o boro em sua estrutura, apresentam atividade insignificante.¹⁴

Figura 5 - Estudo farmacofórico do benzoxaborol

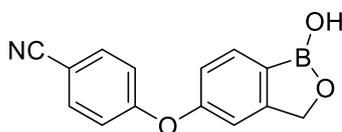


Fonte: Rock, 2007

3.2.1.2 Atividade anti-inflamatória – Crisaborol

Em dezembro de 2016, o Crisaborol obteve a aprovação pela FDA como fármaco para o tratamento de dermatite atópica, que é uma inflamação crônica da pele.³ 90% dos pacientes são acometidos nos primeiros cinco anos de vida e em adultos estima-se que 1-3% da população mundial tenha a doença.¹⁵ Se manifesta na forma de lesões prúridas e eczematosas, rubor, erosão e frequentemente com corrimento. Geralmente tem início na face, se espalhando pelo pescoço, braços e pernas.¹⁶

Figura 6 - Estrutura do Crisaborol



O crisaborol atua de forma a evitar a ocorrência da inflamação, bloqueando os caminhos de sinalização celular. De modo simplificado, quando ocorre uma infecção ou lesão num tecido, uma das vias de sinalização celular para ativação de uma sequência de respostas imunológicas é pela produção e liberação de AMP (monofosfato de adenosina). Isso ocorre a partir de cAMP (monofosfato de adenosina cíclico) em uma reação realizada pela enzima fosfodiesterase-4 (PDE4). Dessa forma a estratégia farmacológica é inibir essa enzima para evitar a liberação das citocinas.

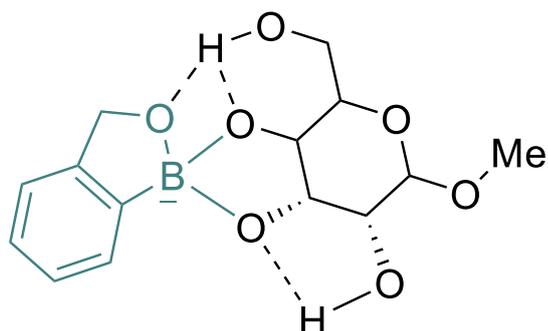
Neste caso, o átomo de boro na estrutura do inibidor é importante pois ao adotar a geometria tetraédrica, ele mimetiza o átomo de fósforo no fosfato na molécula de cAMP. Assim, o crisaborol pode se sobrepor ao cAMP no sítio ativo da PDE4.¹⁶ Observa-se ainda que quando o boro foi trocado por um carbono ou um oxigênio, a capacidade de inibição foi perdida. A massa molar pequena (251 Daltons) é outro aspecto positivo do crisaborol, pois permite uma maior penetração na pele e, assim, atinge o alvo em maior concentração.¹⁷

3.2.2 Outras aplicações

Após a primeira descrição do benzoxaborol em 1957,² o núcleo permaneceu inexplorado por quase 50 anos. Suas poucas menções na literatura se resumem a reações desses compostos, preparação e caracterização em uma abordagem puramente sintética.

Apenas em 2006, o benzoxaborol foi utilizado para o desenvolvimento de sensores de carboidratos. O ácido fenilborônico é descrito desde a década de 50 para esse fim¹⁸ e a otimização dessa estratégia levou ao desenvolvimento de boronatos tipo-Wulff, que por muito tempo foi considerado o padrão para detecção de açúcares redutores simples.¹⁹ No entanto, esse protocolo não está apto a identificar açúcares não-redutores, demanda de valores altos de pH e ainda tem problemas com baixa solubilidade.²⁰ Dessa maneira, o trabalho de Hall e colaboradores¹⁹ descreveu a utilização de benzoxaboróis para se ligarem a açúcares em água e pH fisiológico, como ilustrado na figura 7. Os resultados observados se mostraram eficientes para os açúcares não-redutores, o que é inédito, e para os redutores foram seis vezes superiores aos boronatos tipo-Wulff. De modo similar, por se tratar também de um diol, Jiang et. al. desenvolveram um sensor para dopamina baseado em benzoxaboróis.²¹

Figura 7 - Modo de ligação do benzoxaborol com carboidratos

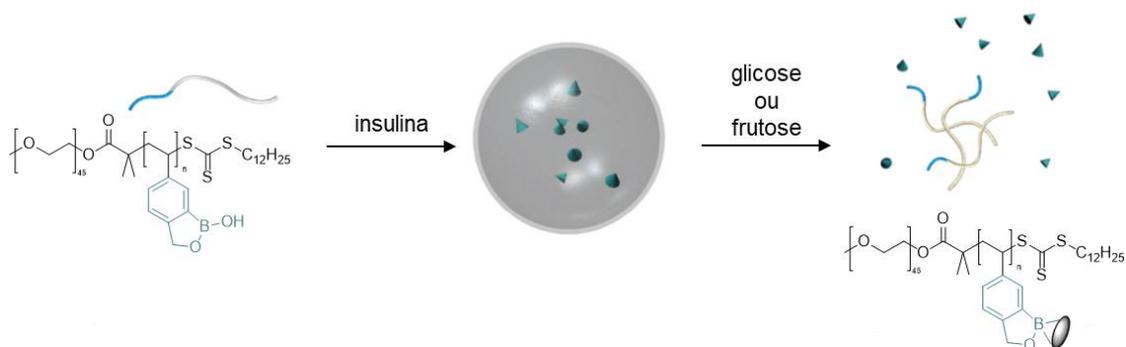


Fonte: Hall, 2008

Na área de ciência dos materiais, Kim e colaboradores²² sintetizaram um polímero, em que um dos monômeros contém o benzoxaborol. Em solução esse material leva à formação de nanoestruturas organizadas em vesículas que encapsulam insulina. Baseado na capacidade de ligação aos açúcares descrita anteriormente, se esse material entrar em contato com a glicose e frutose, a interação é promovida, a estrutura é modificada e a vesícula se desfaz (Figura 8, adaptada de Kim). Dessa maneira, a insulina é liberada no meio, sendo um promissor sistema para *Drug delivery* em pacientes com diabetes.

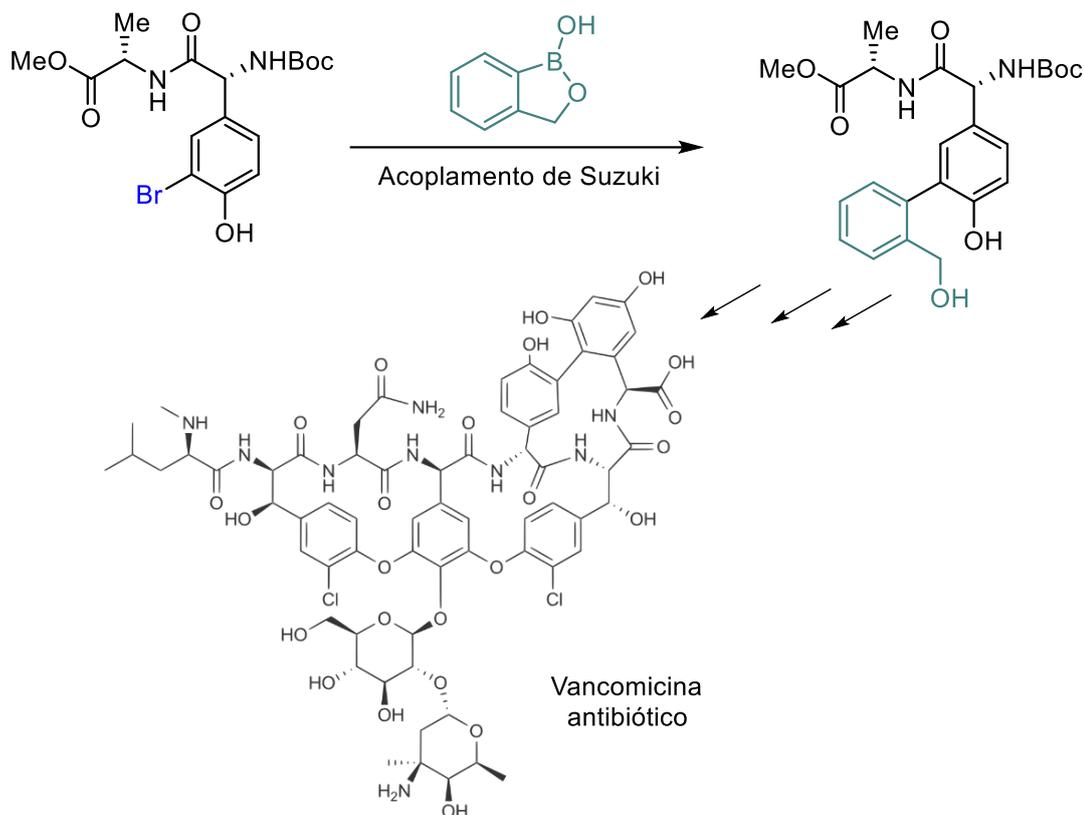
Ainda fazendo uso da capacidade de interagir com açúcares e dióis, Li²³ descreveu a utilização de materiais monolíticos funcionalizados com benzoxaboróis para colunas cromatográficas que separam glicoproteínas e nucleosídeos com excelente seletividade controlada pelo pH de eluição.

Figura 8 - Sistema de liberação de insulina baseada em polímeros contendo benzoxaborol



Fonte: Kim, 2012

Esquema 8 - Aplicação de benzoxaborol na síntese do antibiótico vancomicina



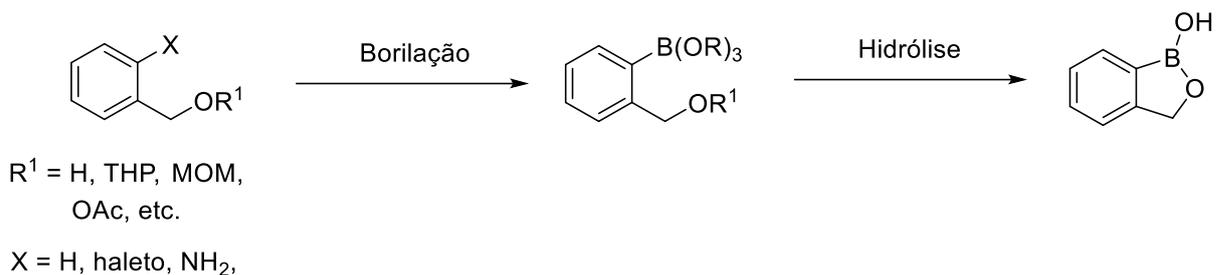
Fonte: Brown, 1992

Em Síntese Orgânica, é relatada a utilização de benzoxaboróis como reagentes para acoplamentos de Suzuki, pois embora esteja na forma ciclizada de oxaborol, o núcleo ainda está apto a realizar a transmetalização que fornece o produto (Esquema 8). Esse procedimento é utilizado em uma etapa da síntese da vancomicina, que é um antibiótico de elevado grau de complexidade estrutural e, por isso, sua síntese é custosa.²⁴

3.3 MÉTODOS PARA A SÍNTESE DE BENZOXABORÓIS

Em vias gerais, os benzoxaboróis são obtidos através da produção de um álcool benzílico, que frequentemente é encontrado na forma protegida de acetato, THP, MOM, etc., seguido de um método de borilação arílica. Quando esses dois grupos funcionais estão alocados em carbonos vizinhos no benzeno e são submetidos a uma hidrólise, obtém-se o núcleo desejado. Vale ressaltar que também são descritos protocolos que envolvem a borilação antes da formação do álcool.

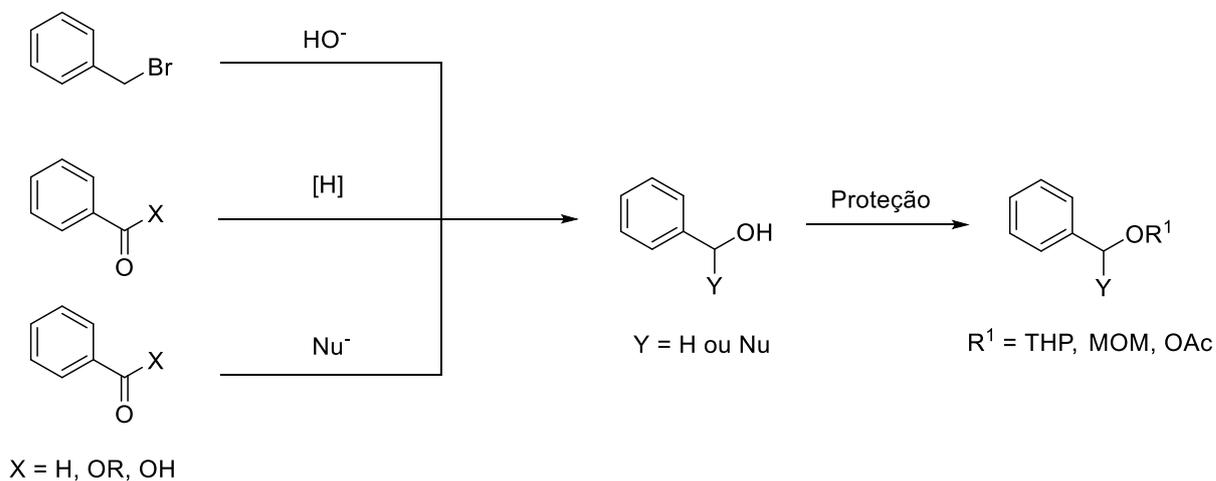
Esquema 9 - Representação geral da síntese de benzoxaboróis



A exceção ao afirmado anteriormente é um método de ciclotrimerização de alcinos com catálise de rutênio.²⁵

O álcool benzílico pode ser obtido por uma reação de substituição nucleofílica, por exemplo em um brometo benzílico formado por reação radicalar de *N*-bromosuccinimida e peróxido de benzoíla, assim como foi feito por Snyder.²⁶ Via carbonila, ele pode ser produzido pela redução de um éster, ácido carboxílico ou aldeído com o hidreto adequado ou ainda pelo ataque de um nucleófilo a um aldeído, gerando o benzoxaborol substituído na posição 3.²⁷

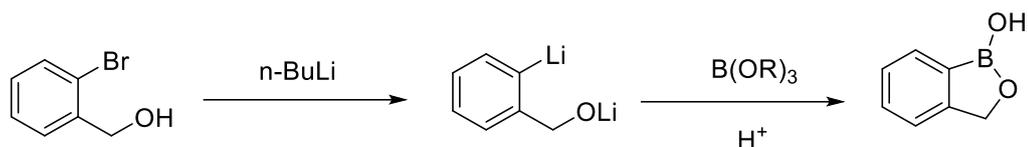
Esquema 10 - Representação genérica da obtenção de álcool benzílico



3.3.1 Métodos de Borilação Arílica

Os primeiros procedimentos para borilação foram realizados através de carbânions gerados por *n*-butilítio²⁸ ou Reagentes de Grignard²⁹, partindo de haletos arílicos.

Esquema 11 - Borilação através de carbânion

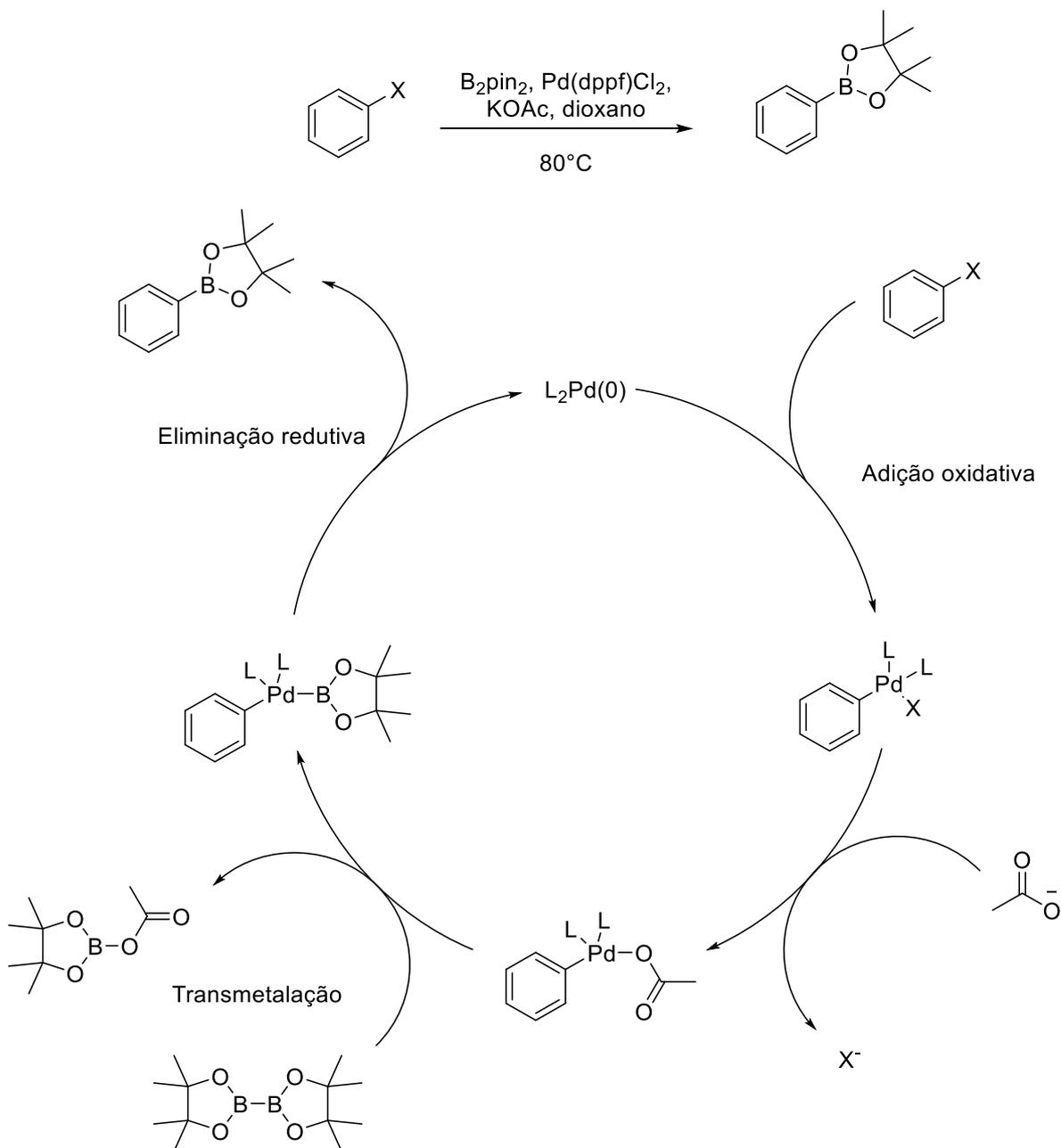


Vale destacar que embora a hidroxila não interfira na litiação, algumas metodologias¹⁰ fazem o uso de grupos protetores para o álcool para evitar a formação de um diânion que eleva a instabilidade do intermediário, além de consumir o dobro de base. Experimentalmente, essa reação não é prática de ser executada, pois demanda de temperatura baixa ($-78^\circ C$, banho de gelo seco e acetona) para a adição de $n-BuLi$ e os reagentes são sensíveis ao ar.

Também partindo de haletos, pode-se realizar a borilação via catálise de paládio pela reação de Suzuki-Miyaura,³⁰ conforme ilustrado no esquema 12, adaptado de Chow e colaboradores. Partindo-se do brometo arílico, em uma etapa de adição oxidativa no catalisador de paládio, obtém-se o composto organometálico com aril e haleto. Então uma base, que na ilustração é acetato, se liga ao metal formando o acetóxipaládio que promove a transmetalacão com o reagente de boro B_2pin_2 . Dessa maneira, o composto obtido na etapa anterior está apto a fornecer o produto de interesse em uma etapa de eliminação redutiva e regenerando a espécie catalítica ativa.³⁰

Destaca-se ainda que a reação em série do produto de interesse com o haleto arílico para fornecer o acoplamento cruzado pela reação de Suzuki é evitado pela escolha da base. Bases de Lewis fortes podem ativar a ligação B-C no produto de interesse ao se ligar no boro, favorecendo desta maneira a adição oxidativa, que é a etapa inicial para formação do produto de Suzuki. Diferentemente de bases mais fracas, como o acetato de potássio, que por isso é a melhor escolha para a borilação.³⁰

Esquema 12 - Borilação pela Reação de Miyaura

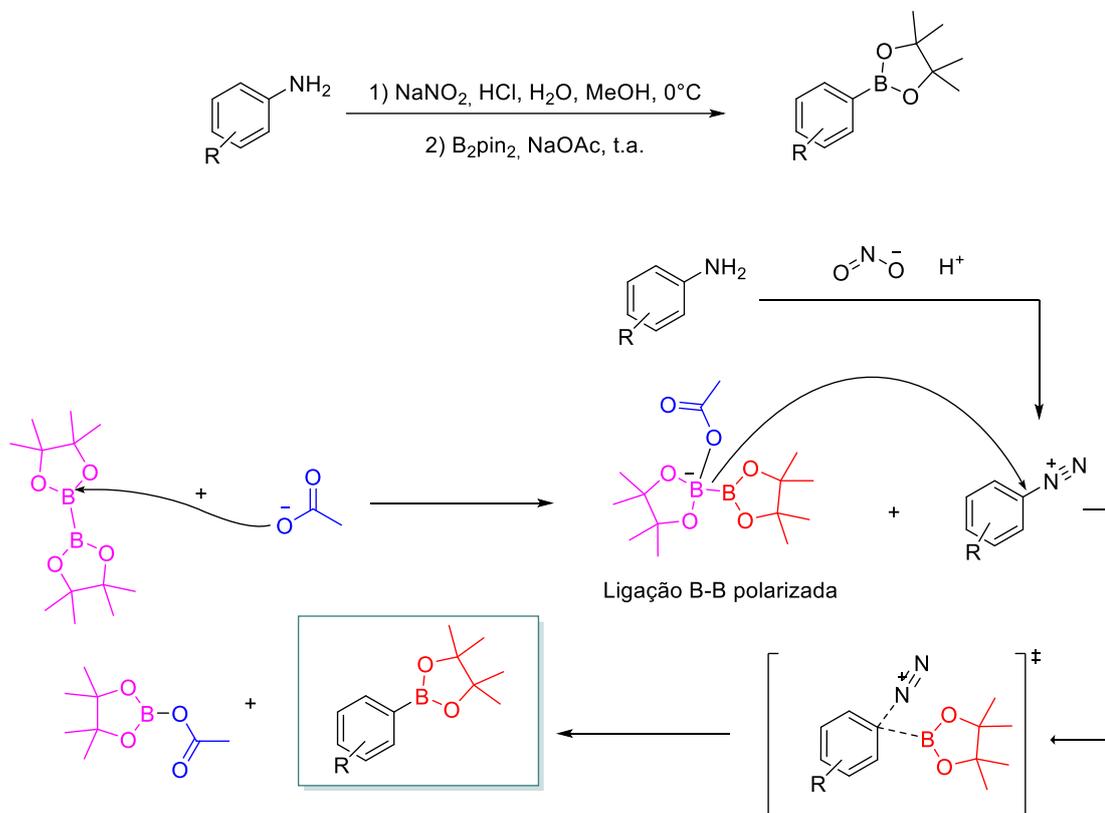


Fonte: Chow, 2013

Alternativamente, a borilação pode ser procedida através da diazotação de anilinas, como demonstrado por Zhang³¹ e também por Zhao³² (esquema 13, adaptado de Zhao). Quando anilinas são tratadas com ácido nitroso, geralmente gerados *in situ*, forma-se o sal de diazônio, que por ser um bom grupo de saída facilita reações de Substituição Nucleofílica Aromática. Na proposta de mecanismo³² do Esquema 13, elucida-se a atuação do aditivo acetato, que se liga a um dos boros do

B_2pin_2 , polarizando a ligação B-B, e assim possibilita a transferência do grupo Bpin passando pelo estado de transição representado, fornecendo o produto de interesse.

Esquema 13 - Borilação por Reação de Diazotação



Fonte: Zhao, 2014

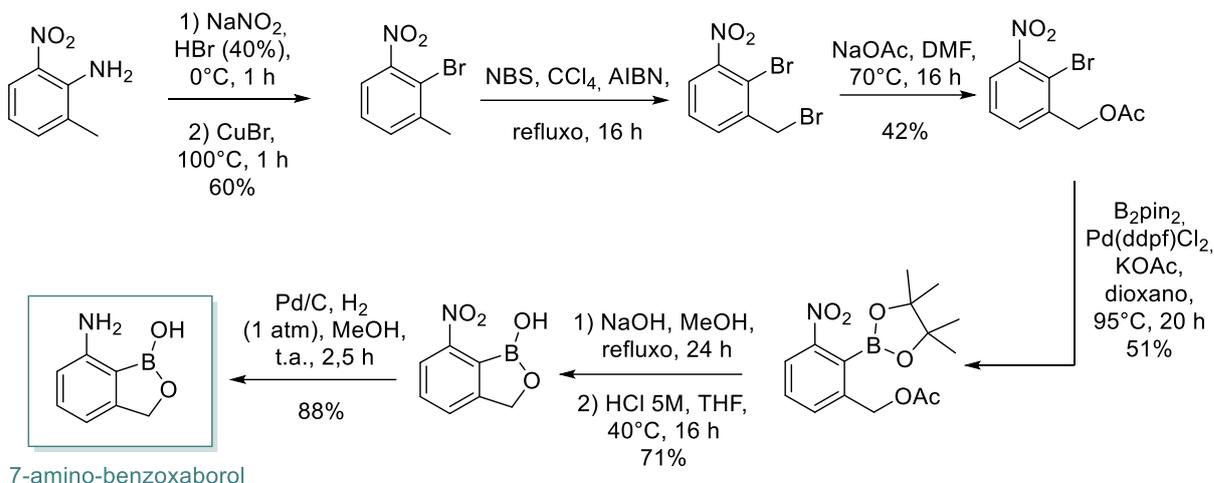
Essa metodologia é promissora para obtenção de arilboronatos, pois dispensam-se catalisadores de paládio, reagentes de manipulação inconvenientes, como $n-BuLi$ e $B(OiPr)_3$ e, por isso, a necessidade de atmosfera inerte, sendo realizada em meio aquoso e a partir de reagentes baratos e convencionais.

3.3.2 Síntese de benzoxaboróis amino-substituídos

Embora exista um grande apelo sintético, econômico e até mesmo industrial pela obtenção de benzoxaboróis amino-substituídos, as rotas sintéticas encontradas na literatura apresentam muitas deficiências, tal qual será demonstrado a seguir.

O 7-amino-benzoxaborol tem sua síntese descrita por Zhang e colaboradores,³³ como no esquema 14:

Esquema 14 - Síntese do 7-amino-benzoxaborol



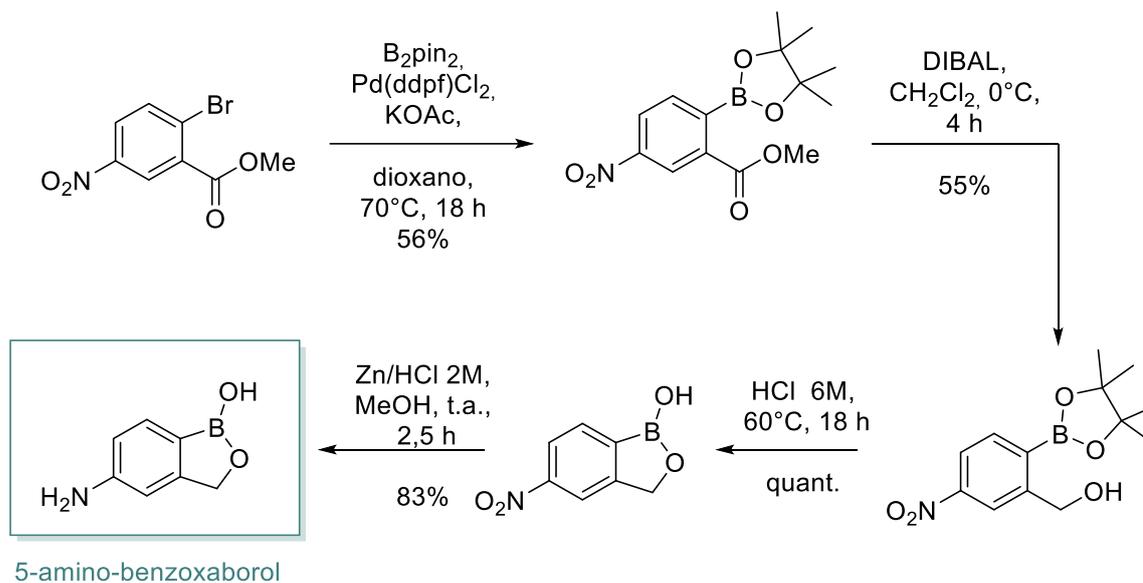
Fonte: Zhang, 2011

Conforme é representado nesse esquema, por uma reação tipo Sandmeyer na 2-metil-6-nitro-anilina é possível obter-se o brometo arílico que tem sua metila bromada na posição benzílica através de radical gerado pela *N*-bromo-succinimida. O produto obtido é protegido pelo acetato para que na etapa seguinte seja submetida a uma reação de Miyaura para introdução do reagente de boro na sua estrutura. Então, o éster boronato produzido é hidrolisado em meio básico e após em meio ácido para ciclização do núcleo oxaborólico, que por fim tem o grupo nitro reduzido ao amino-benzoxaborol em rendimento global de 8%. Li et. al.³⁴ descrevem exatamente esse mesmo procedimento para a síntese do regioisômero substituído na posição 4, em rendimento global de 9%.

Na síntese demonstrada, verifica-se um baixo rendimento de 8-9% em uma rota muito longa de 6 etapas, que faz utilização de CCl₄ que é um solvente em desuso por questões ambientais e carcinogenicidade. Ainda se faz necessária a utilização de catalisadores de paládio como Pd(dppf)Cl₂ e Pd/C que aumentam os custos da rota.

Já o 5-amino-benzoxaborol é obtido como sugerido por Glinka em patente³⁵ (Esquema 15).

Esquema 15 - Síntese do 5-amino-benzoxaborol



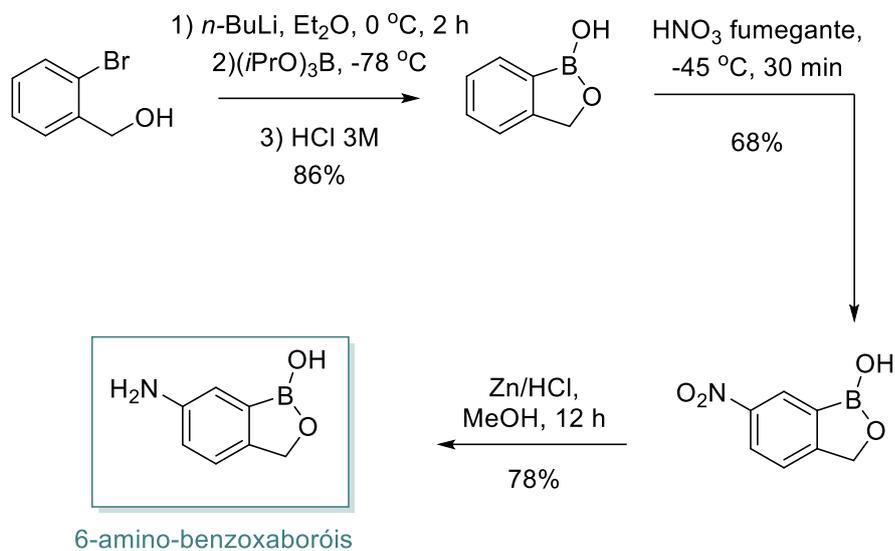
Fonte: Glinka, 2012

Nesse procedimento a primeira etapa consiste na reação de Miyaura para a introdução do grupo Bpin. Já na etapa seguinte é obtido o álcool benzílico pela redução da carbonila do éster com DIBAL. Com esses dois grupos em posições adjacentes, é possível a hidrólise ácida para formação do oxaborol. Assim, basta reduzir o grupo nitro para obter o produto de interesse em rendimento global de 25%.

No entanto, o material de partida dessa rota é muito caro, faz-se uso de catalisador de paládio para a borilação, elevando ainda mais os custos para a sua obtenção e ainda se utiliza DIBAL, que por ser sensível ao ar e pirofórico é um reagente indesejado.

O 6-amino-benzoxaborol⁵ é produzido pela litiação no álcool 2-bromo-benzílico, seguida de transmetalção com o triisopropil-borato e hidrólise para a ciclização. O benzoxaborol é nitrado em baixa temperatura e reduzido para se obter o produto desejado em 45% de rendimento global.

Esquema 16 - Síntese do 6-amino-benzoxaborol



Fonte: Zhdankin, 1999

Conforme já discutido, as condições reacionais dificultam a execução desse procedimento, pois duas etapas demandam de temperaturas baixas e ainda há manipulação de $n\text{-BuLi}$ e $(i\text{PrO})_3\text{B}$. Essa etapa não foi reprodutível em nosso grupo de pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 REAÇÃO DE BORILAÇÃO ENVOLVENDO SAL DE DIAZÔNIO

Por ser mais promissora e ser mais barata, a metodologia apresentada no esquema 12 foi empregada nesse trabalho e teve suas condições experimentais otimizadas como demonstradas na tabela 1.

Esquema 17 - Condições gerais de borilação envolvendo sal de diazônio

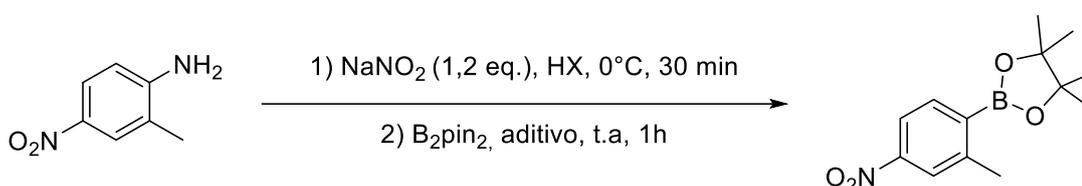


Tabela 1 - Otimização das condições da reação de Borilação por diazotação

Entrada	Ácido	B ₂ pin ₂ (eq.)	Aditivo (eq.)	Solvente	Rendimento (%)	Método ^a
1	HCl	3,0	-	MeOH	43	A
2	HCl	2,0	-	MeOH	50	A
3	HCl	1,2	-	MeOH	38	A
4	HCl	2,0	NaOAc (2,0)	MeOH	57	A
5	HBr	2,0	NaOAc (2,0)	MeOH	65	A
6	HBr	2,0	NaOAc (2,0)	MeOH	75	B
7 ^b	HBr	1,5	CuBr (0,05)	CH ₃ CN	70	B
8 ^c	HBr	1,5	CuBr (0,05)	CH ₃ CN	41	B

^aMétodo A: Adição lenta de solução de B₂pin₂ sobre o sal de diazônio à baixa temperatura; B: Adição rápida de sal de diazônio na solução de B₂pin₂ e aditivo à temperatura ambiente. ^b Reação com 0,5 mmol de substrato. ^cReação com 2 mmol de substrato.

Inicialmente, em condição inspirada em Erb e colaboradores,³⁶ obteve-se o produto de interesse em rendimento de 43% (entrada 1) utilizando-se HCl para geração de sal de diazônio e 3 equivalentes de agente borilante em metanol. Quando os equivalentes de B₂pin₂ foram diminuídos para 2, o rendimento oscilou para 50% (entrada 2) e quando para 1,2 equivalentes, caiu para 38% (entrada 3). Observa-se uma tendência pela necessidade de um excesso de agente borilante, especialmente

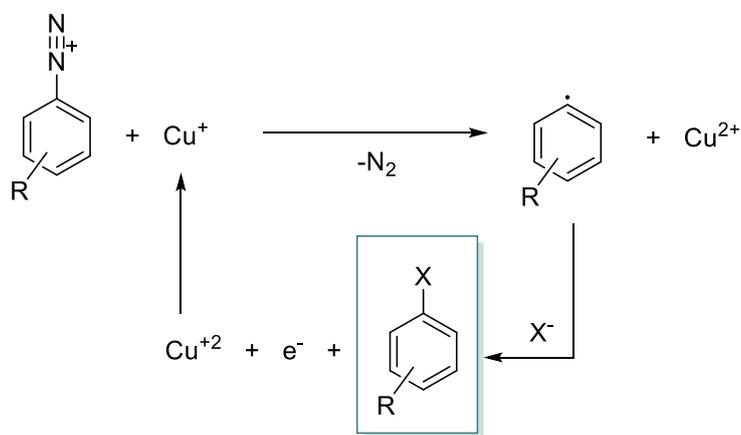
quando foi diminuído para 1,2 equivalentes, e de 2 para 3 equivalentes, a oscilação pode ter sido em função do erro experimental.

A utilização de um aditivo de acetato de sódio promoveu um aumento do rendimento para 65% (entrada 4, em relação a 2). Quando o ácido utilizado para gerar o sal de diazônio foi substituído de ácido clorídrico para ácido bromídrico, o aumento no rendimento foi de 12% (entradas 4 e 5). A função do aditivo acetato de sódio pode ser elucidada pela proposta de mecanismo ilustrado no esquema 12, onde ele se liga a um dos boros do B_2pin_2 e polariza a ligação boro-boro. Já o ácido empregado na produção do sal de diazônio pode ter efeito sobre a estabilidade do mesmo, uma vez que o ânion do ácido também será o ânion do intermediário. Como bromo tem um raio atômico maior, especula-se que estabilize melhor a carga do diazônio do que o cloro.

A adição rápida de sal de diazônio a uma solução de agente borilante e aditivo em temperatura ambiente (método B, entrada 6) foi mais eficiente em formar o produto de interesse do que quando a solução de B_2pin_2 é gotejada sobre o sal de diazônio à 0 °C (método A, entrada 5).

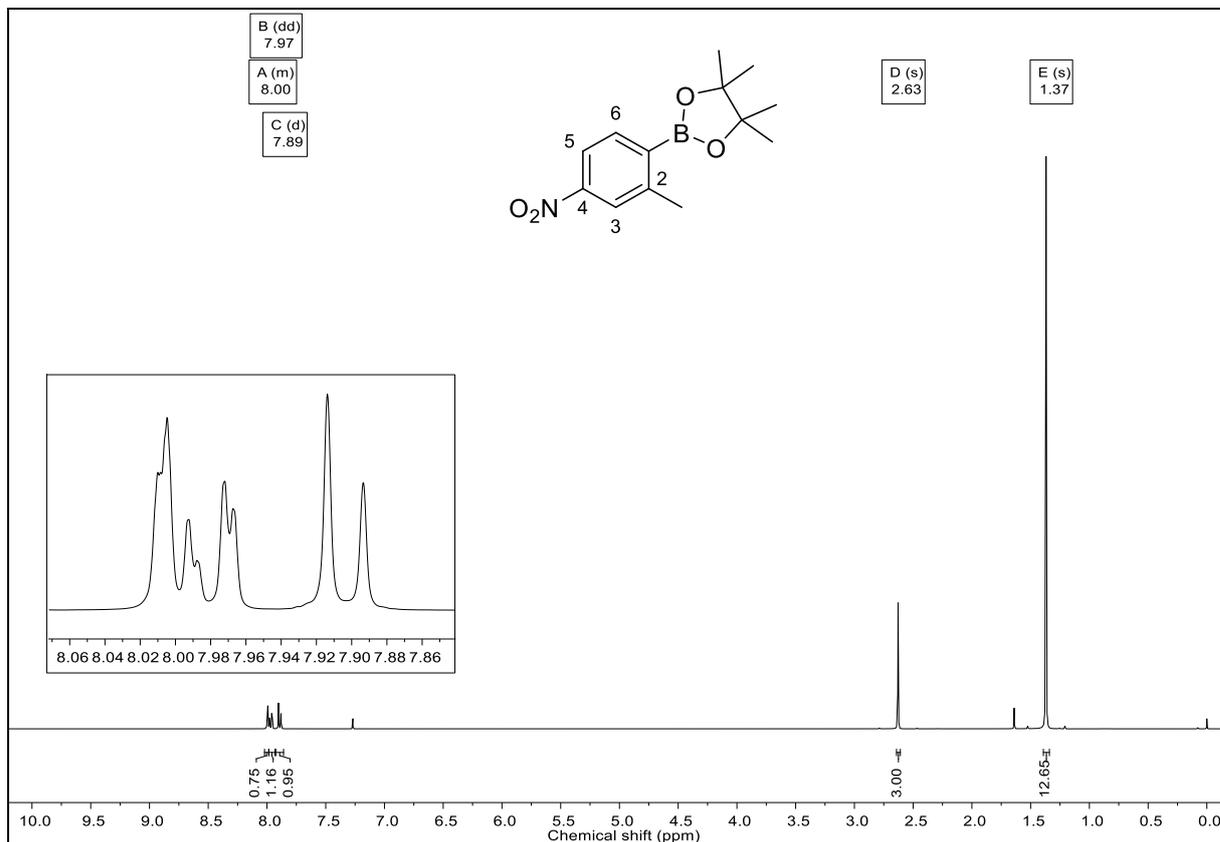
Por fim, foi testada uma condição alternativa que utiliza $CuBr$ como catalisador em solução de acetonitrila, que fornece o produto de interesse em 70% de rendimento (entrada 7) utilizando apenas 1,5 equivalente de B_2pin_2 . Entretanto, quando a escala dessa reação foi aumentada de 0,5 para 2 mmol, o rendimento caiu para 41% (entrada 8). Observou-se na purificação desse composto que, especialmente quando em grande escala, a formação do brometo arílico foi estimulada através do ataque do nucleófilo brometo ao sal de diazônio por um mecanismo radicalar (esquema 18):

Esquema 18 - Mecanismo radicalar para formação de haleto arílico por sal de diazônio



Por isso a condição otimizada foi considerada a da entrada 6, em que o rendimento obtido foi de 75%. O produto foi purificado por cromatografia em coluna e analisado por RMN ^1H (figura 9) e ^{13}C (Apêndice A).

Figura 9 - Espectro de RMN ^1H para o produto de borilação em CDCl_3 , 400 MHz

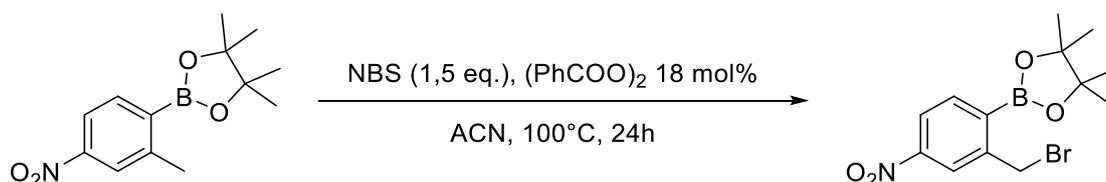


Conforme é possível observar no espectro de RMN ^1H acima apresentado e de acordo com o esperado, os hidrogênios ligados ao núcleo aromático possuem sinais na região de aproximadamente 7 a 8 ppm, por conta do efeito de anisotropia diamagnética do sistema π , que os deixa mais desblindados. Sendo assim, tem-se em 8,00 ppm um multiplete (pico assinalado como A) que corresponde ao hidrogênio na posição 3 (H3). Já o pico assinalado como B representa H5, que aparece como um duplo dubleto com constantes de acoplamento de 8,2 e 1,9 Hz. Esta multiplicidade pode ser explicada por conta do acoplamento do tipo 3J com H6 e também um acoplamento de longa distância 4J com H3 (também conhecido como acoplamento em W). Como seria esperado, o sinal correspondente a H6 (que acopla com H5) é um dubleto com constante de acoplamento de 8,2 Hz (assinalado como C no espectro). Cabe salientar que tanto H3 como H5 possuem sinais mais desblindados em relação

a H6 por conta da presença do grupo nitro, que é um forte retirador de elétrons tanto por efeito indutivo, quanto por efeito mesomérico. Já em regiões de menor desblindagem são encontrados os picos referentes aos hidrogênios benzílicos (2,63 ppm, -CH₃) e do grupo pinacolato (4CH₃).

4.2 REAÇÃO DE BROMAÇÃO BENZÍLICA

Esquema 19 - Reação de bromação benzílica

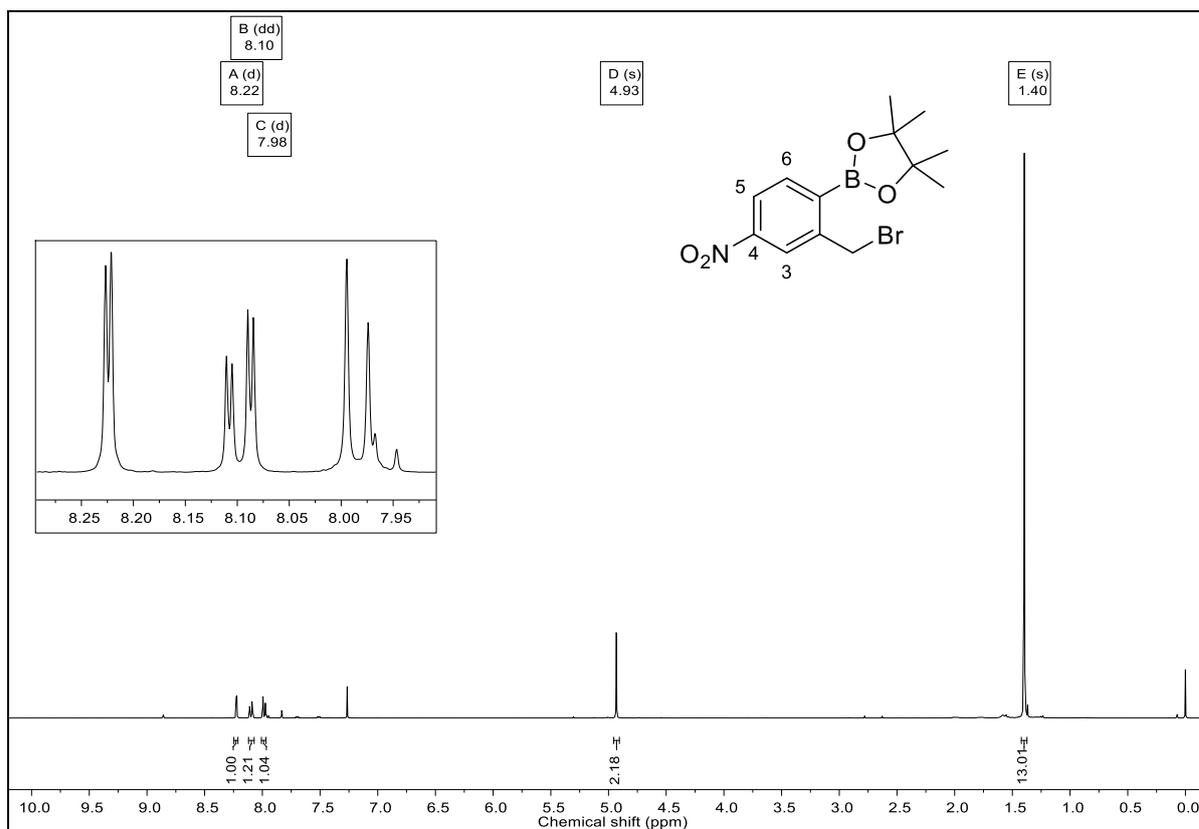


Esta reação é tipicamente conhecida por ser via radicalar. Na qual são gerados radicais através da cisão homolítica da ligação O-O do iniciador peróxido de benzoíla. Estas espécies juntamente com a *N*-bromosuccinimida são responsáveis pela bromação benzílica, levando à formação do produto de interesse. O procedimento experimental foi adaptado da literatura.³⁷

Quando a clivagem da ligação do peróxido no iniciador se deu por via fotoquímica, observou-se pelo espectro de RMN ¹H a formação de muitos subprodutos na região dos hidrogênios aromáticos. Já quando a ativação foi por via térmica, obteve-se o produto em rendimento quantitativo e dispensando-se a necessidade de purificação. Quando um radical é gerado por via térmica, a cisão é através de um estado vibracional excitado, já por via fotoquímica isso ocorre por um estado eletrônico excitado. Como o estado eletrônico excitado é mais energético que o vibracional, estima-se que o radical produzido dessa forma seja mais reativo e promova a formação de um maior número de subprodutos

O produto da reação foi confirmado por RMN ¹H (figura 10) e ¹³C (Apêndice B), e apresentou pureza suficiente para ser usado em uma próxima etapa sem necessidade de purificações adicionais.

Figura 10 - Espectro de RMN ^1H para o produto de bromação benzílica, em CDCl_3 , 400 MHz.



Conforme é possível observar no espectro acima, a ausência de sinal em 2,63 ppm confirma o consumo completo do material de partida, uma vez que o referido pico é atribuído aos hidrogênios da metila onde ocorreu a transformação. Em contrapartida, o sinal dos hidrogênios neste carbono que foi bromado se apresenta mais desblindado (em 4,93 ppm) pelo efeito indutivo retirador causado pelo haleto (sinal D, $-\text{CH}_2$).

4.3 REAÇÕES DE HIDRÓLISES ÁCIDA E BÁSICA

Esquema 20 - Reação de hidrólise e ciclização

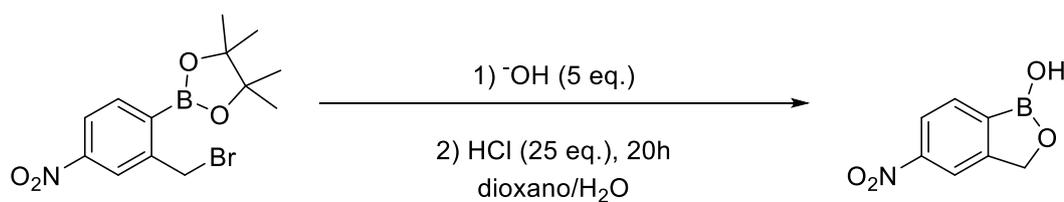


Tabela 2 - Estudo das reações de substituição

Entrada	Base	Tempo hidrólise básica (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	CaCO ₃ (aq.)	17	100	86
2	CaCO ₃ (aq.)	3	100	40
3	CaCO ₃ (aq.)	1	60	38
4	NaOH (aq.)	1	60	85

O brometo arílico obtido na etapa anterior foi substituído por hidroxila utilizando-se CaCO₃ para gerar o nucleófilo, à 100°C por 17 horas, seguido de hidrólise ácida com 25 equivalentes de ácido clorídrico por mais 20 h em solução de dioxano e água, obtendo-se um rendimento de 86% (entrada 1). Quando o tempo de hidrólise básica foi reduzido para três horas (entrada 2), mantendo-se as demais condições, o rendimento caiu para menos da metade; com apenas 1 hora, o resultado foi o mesmo (entrada 3).

Quando a base foi trocada para hidróxido de sódio, utilizando-se aquecimento à 60°C por apenas 1 hora (entrada 4), o resultado foi semelhante à melhor condição utilizando carbonato de cálcio. Pelas condições reacionais serem mais brandas e mais rápidas, considerou-se essa como a melhor condição. Este produto apresentou pureza suficiente, sem necessidade de purificações adicionais para ser usado na próxima etapa.

Destaca-se que na etapa de substituição nucleofílica ocorre a formação do álcool benzílico na posição adjacente ao boro e na etapa ácida ocorre a liberação do pinacol do grupo Bpin, formando o ácido borônico que imediatamente é ciclizado fornecendo o núcleo oxaborólico.

4.4 REAÇÃO DE REDUÇÃO DE GRUPO NITRO

Esquema 21 - Reação redução de grupo nitro

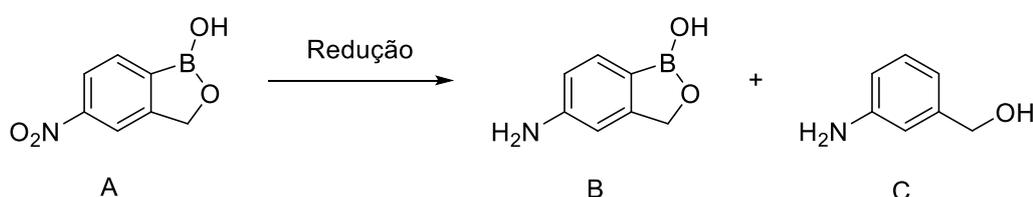


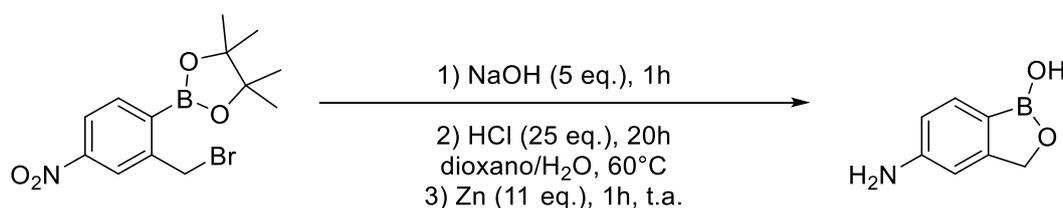
Tabela 3 - Estudo da reação de redução do grupo nitro

Entrada	Sistema	Tempo (h)	Temp. (°C)	Rend. para B (%)	A : B : C ^a
1	H ₂ , Pd/C, AcOH, THF	2	t.a.	52	0 : 70 : 30
2	H ₂ , Pd/C, AcOH, THF	0,5	t.a.	0	100 : 0 : 0
3	H ₂ , Pd/C, THF	2,5	t.a.	0	100 : 0 : 0
4	H ₂ , Pd/C, MeOH	0,5	t.a.	0	0 : 0 : 100
5	Zn (11 eq.), HCl, MeOH	2,5	t.a.	60	0 : 60 : 40

^aRendimento bruto estimado por RMN ¹H.

Procedendo-se às reações, verificou-se a formação do produto de interesse (B) e de um subproduto de deborilação (C), que é formado subsequentemente a partir do produto B. Quando utilizado um sistema de redução baseado em H₂ gasoso, catalisado por Pd/C, na presença de ácido acético e THF como solvente, à temperatura ambiente por 2 horas, obteve-se o produto de interesse em rendimento de 52% (entrada 1). Na tentativa de inibir a formação do subproduto, o tempo foi reduzido para 0,5 h (entrada 2), contudo não foi consumido o material de partida. Paralelamente, removeu-se a fonte prótica da reação com o mesmo objetivo, mas novamente recuperou-se o substrato da reação (entrada 3). Quando foi testado metanol como solvente, notou-se a formação exclusiva do produto de deborilação (entrada 4). E, por fim, foi testada uma condição alternativa de redução com o sistema Zn/HCl em metanol, e obteve-se o maior rendimento para o produto de interesse, sendo 60% (entrada 5). Vale ressaltar que não há um mecanismo elucidado para a formação do produto de protodeborilação que, de maneira geral, é favorecida na presença de metais, em pH ácido e/ou aquecimento.³⁸

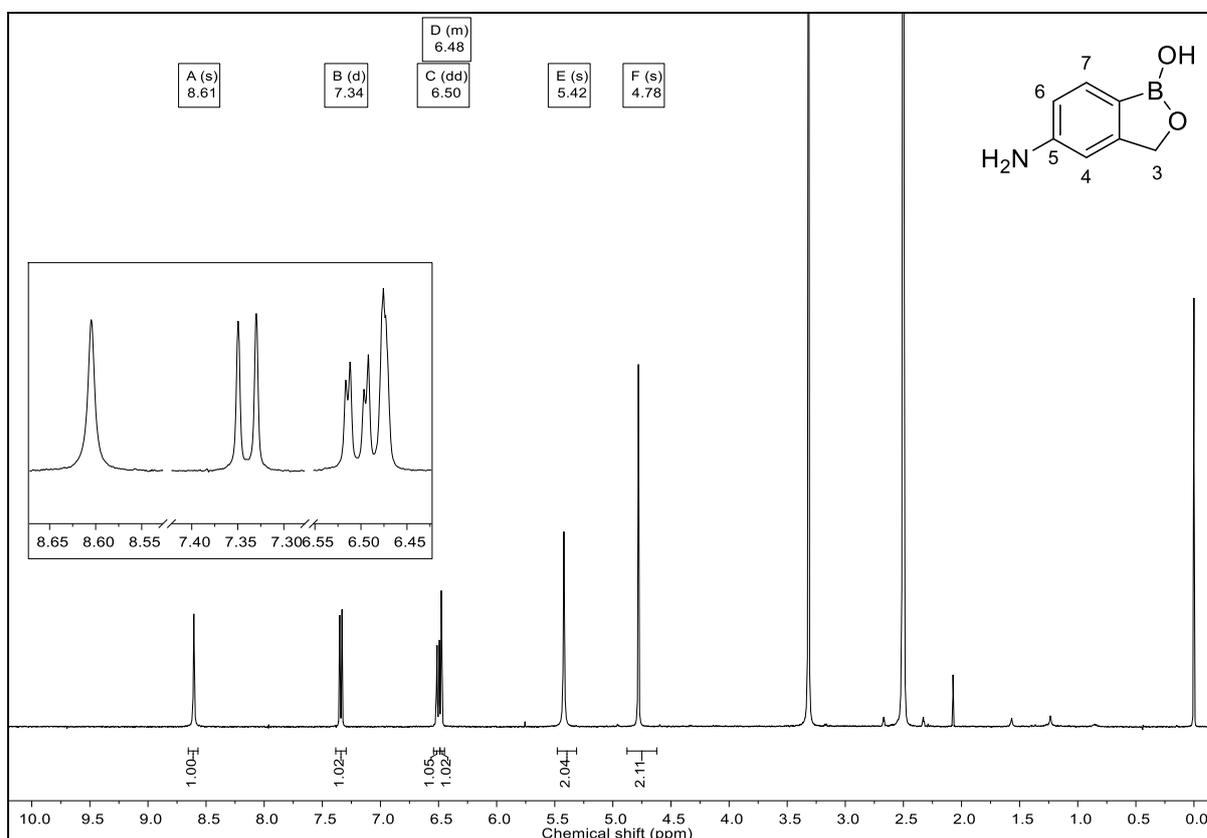
4.4.1 Reação de hidrólise, ciclização e redução *one-pot*

Esquema 22 - Formação *one-pot* de amino-benzoxaborol

Como a última etapa de hidrólise ocorre em meio ácido, foi testada adicionalmente a preparação de amino-benzoxaboróis de maneira *one-pot* a partir do brometo benzílico pela simples adição de pó de zinco ao meio reacional. Observou-se a obtenção do produto de interesse em rendimento de 35%, após 3 etapas após purificação por cromatografia em coluna.

Dessa maneira, foi possível a síntese do 5-amino-benzoxaborol em apenas 3 etapas e rendimento global de 26%, enquanto que a literatura apresenta a síntese do mesmo composto em 25% de rendimento após 4 etapas, por uma rota sintética mais cara. O produto foi confirmado por RMN de ^1H (figura 11) e ^{13}C (Apêndice C).

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H para o 5-amino-benzoxaborol em $\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz.



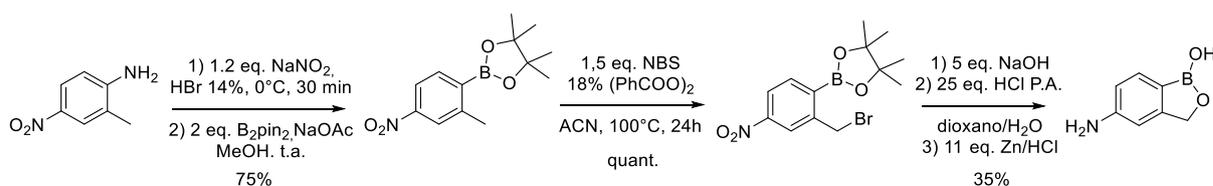
Conforme é possível observar no espectro acima, verificou-se em 8,61 ppm um sinal correspondente à hidroxila do núcleo oxaborólico (assinalado como A) e em 5,42 ppm os hidrogênios da amina (NH_2), confirmando assim a redução do grupo nitro. Em 7,36 ppm tem-se um dubleto referente a H7 (sinal B), que apresentam um acoplamento do tipo 3J com H6 com um valor de 7,9 Hz que, por sua vez, também acopla à longa distância com H4, e por isso aparece como um duplo dubleto ($J = 7,9$;

1,9 Hz). Por fim, observa-se o H4 em 6,48 ppm (assinalado como D) e o CH₂ do anel oxaborólico.

5 CONCLUSÕES

Como já exposto neste trabalho, as atuais metodologias descritas na literatura para a preparação de benzoxaboróis apresentam muitas deficiências, mesmo estes compostos heterocíclicos tendo apelo sintético, farmacológico e industrial, ficando evidente assim a necessidade do desenvolvimento de novas rotas. Neste contexto, este trabalho se propôs a estudar caminhos alternativos e atingiu com êxito as suas metas. A rota sintética aqui explorada se mostrou mais eficiente na obtenção do 5-amino-benzoxaborol, que foi obtido a partir da 2-metil-4-nitro-anilina, comercialmente disponível. A sequência envolveu apenas três etapas, com purificação por cromatografia apenas do produto final.

Esquema 23 - Rota sintética desenvolvida para o 5-amino-benzoxaborol

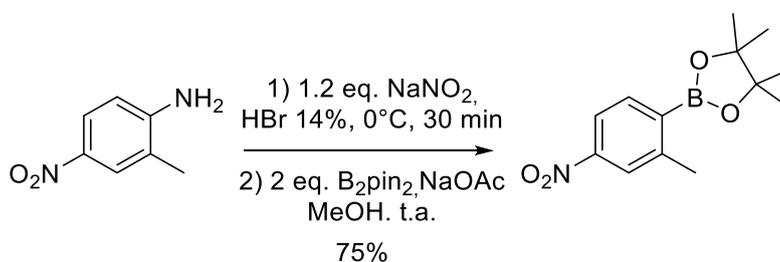


Possibilitou-se promover a borilação através da reação de diazotação, seguida de bromação benzílica e, de forma *one-pot*, produzir-se o composto de interesse. Dispensou-se a utilização de catalisadores de paládio, que encarecem os meios de se obter o produto de interesse; de reagentes de manipulação inconveniente; e de solventes e reagentes ambientalmente inadequados. Sendo assim, esse trabalho desenvolveu uma rota mais barata, mais curta e promissora para a produção do composto de interesse. Cabe salientar que a estratégia deste trabalho também foi estendida aos isômeros 4- e 6-amino-benzoxaborol, preparados no nosso grupo de pesquisa.

6 PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho foram obtidos comercialmente. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono foram obtidos em um equipamento Bruker de 400 MHz, e os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão usando o sinal do tetrametilsilano como referência (0,0 ppm).

6.1 SÍNTESE DO 4,4,5,5-TETRAMETIL-2-(2-METIL-4-NITROFENIL)-1,3,2-DIOXABOROLANO

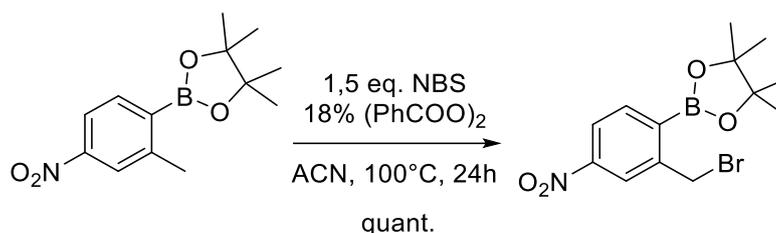


O procedimento foi adaptado de Zhang³¹. Preparou-se uma suspensão de 3 mmol de 2-metil-4-nitroanilina em 6 mL de solução aquosa de ácido bromídrico 14%, por ultrassonicação à temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura obtida foi resfriada em um banho de gelo e sal ($-4 - 0^\circ\text{C}$) e sobre esta adicionou-se lentamente, e sob forte agitação magnética, uma solução de 3,6 mmol de nitrito de sódio em 2,4 mL de água, atentando para a temperatura não ultrapassar 5°C . A reação permaneceu nessas condições por 30 minutos; então adicionou-se essa mistura resultante em uma outra solução contendo 6 mmol de bis(pinacolato)diboro e 6 mmol de acetato de sódio em 6 mL de metanol à temperatura ambiente, de forma rápida e em pequenas porções usando uma pipeta Pasteur. A mistura resultante permaneceu por mais 60 minutos em agitação magnética. A seguir, removeu-se o metanol em rotaevaporador, adicionaram-se 30 mL de água e procedeu-se uma extração com 3 x 30 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram unidas e secas sob Na_2SO_4 anidro. Então filtrou-se e o solvente foi evaporado para obter o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna com fase estacionária de SiO_2 e eluição de 1-5% de acetato de etila em hexanos ($R_f = 0,48$; 5% EtOAc/hexanos).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 152.9, 145.7, 130.8, 125.5, 84.4, 25.0, 22.6.

6.2 SÍNTESE DO 2-(2-(BROMOMETIL)-4-NITROFENIL)-4,4,5,5-TETRAMETIL-1,3,2-DIOXABOROLANO

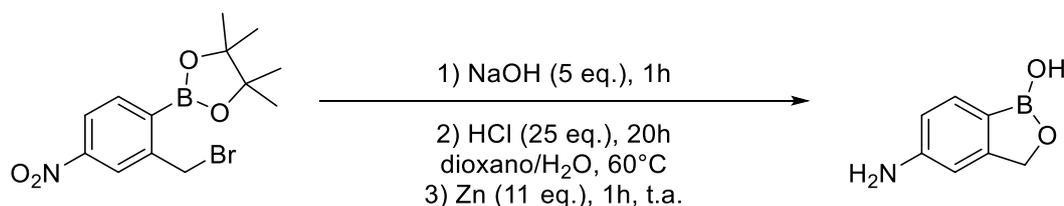


O procedimento foi adaptado de Cao.³⁷ Em um frasco do tipo Schlenk purgado sob N_2 , preparou-se uma solução do arilboronato (2 mmol) em 20 mL de acetonitrila previamente degaseificada, sobre a qual adicionaram-se 3 mmol de NBS e 0,36 mmol de peróxido de benzoíla. O frasco foi selado com tampa rosqueada e a reação foi aquecida a 100 °C por 24 h sob agitação magnética. Então, o solvente foi removido, adicionaram-se 25 mL de diclorometano e lavou-se com 2 x 25 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido fornecendo um sólido de cor âmbar em 100% de rendimento e pureza suficiente para prosseguir à etapa seguinte. $R_f = 0,34$ (5% EtOAc/Hexanos).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.40 (s, 12H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.7, 146.3, 137.6, 124.4, 122.0, 84.9, 31.9, 25.0

6.3 SÍNTESE DO 5-AMINO-BENZOXABOROL



Preparou-se uma solução do arilboronato (1 mmol) em 6,6 mL de 1,4-dioxano; e outra de NaOH (5 mmol) em 13,3 mL de água. As duas soluções foram unidas e permaneceram em agitação magnética à 60 °C por 1 hora. Então adicionaram-se 25 mmol de HCl concentrado (2,1 mL) e manteve-se nas mesmas condições durante a noite. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e adicionaram-se 11 mmol de zinco em pó, ficando em agitação por 60 minutos; o consumo do material de partida foi verificado por CCD (FE: SiO₂, FM: 5% de DCM em metanol, revelado em ninidrina como uma mancha cor-de-rosa). Após, neutralizou-se o meio com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (~24mL), o precipitado formado foi filtrado em funil de Büchner e a fase aquosa foi extraída com 4 x 25 mL de acetato de etila. Os extratos orgânicos foram secos em Na₂SO₄, filtrados e o solvente foi removido em rotaevaporador para obter-se o produto bruto. Purificou-se o produto de interesse por cromatografia em coluna utilizando SiO₂ como fase estacionária e eluição de 0,5-5% de metanol em DCM. O residual de pinacol foi removido por destilação azeotrópica com 4 x 4 mL de água.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.78 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-D₆) δ 156.1, 151.4, 131.3, 113.6, 105.1, 69.5.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Torssell, K. Arylboronic acids. III. Bromination of tolylboronic acids according to Wohl-Ziegler. *Ark. Kemi* **1957**, *10*, 507–511.
- (2) Snyder, H. R.; Reedy, A. J.; Lennarz, W. J. Synthesis of Aromatic Boronic Acids. Aldehyde Boronic Acids and a Boronic Acid Analog of Tyrosine. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (4), 835–838.
- (3) Nocentini, A.; Supuran, C. T.; Winum, J. Y. Benzoxaborole compounds for therapeutic uses: a patent review (2010- 2018). *Expert Opin. Ther. Pat.* **2018**, *28* (6), 493–504.
- (4) Hall, D. G. *Boronic Acids*, 2th ed; Hall, D. G., Org.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2011.
- (5) Zhdankin, V. Synthesis and structure of benzoboroxoles: novel organoboron heterocycles. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4.
- (6) Luliński, S.; Madura, I.; Serwatowski, J.; Szatyłowicz, H.; Zachara, J. A tautomeric equilibrium between functionalized 2-formylphenylboronic acids and corresponding 1,3-dihydro-1,3-dihydroxybenzo[c][2,1]oxaboroles. *New J. Chem.* **2007**, *31* (1), 144–154.
- (7) Luliński, S.; Serwatowski, J. A diverse structural behaviour of boronated ortho-phthalaldehydes: A crystal structure of 1,3-dihydro-1,3-dihydroxy-4-formylbenzo[c][2,1]oxaborole. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (14), 2924–2929.
- (8) Adamczyk-Woźniak, A.; Cyrański, M. K.; Żubrowska, A.; Sporzyński, A. Benzoxaboroles – Old compounds with new applications. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694* (22), 3533–3541.
- (9) Das, B. C.; Thapa, P.; Karki, R.; Schinke, C.; Das, S.; Kambhampati, S.; Banerjee, S. K.; Van Veldhuizen, P.; Verma, A.; Weiss, L. M.; et al. Boron

- chemicals in diagnosis and therapeutics. *Future Med. Chem.* **2013**, 5 (6), 653–676.
- (10) Mereddy, G. R.; Chakradhar, A.; Rutkoski, R. M.; Jonnalagadda, S. C. Benzoboroxoles: Synthesis and applications in medicinal chemistry. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 865, 12–22.
- (11) Liu, C. T.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. The unique chemistry of benzoxaboroles: Current and emerging applications in biotechnology and therapeutic treatments. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22 (16), 4462–4473.
- (12) Gupta, A. K.; Daigle, D. Tavaborole (AN-2690) for the treatment of onychomycosis of the toenail in adults. *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* **2014**, 12 (7), 735–742.
- (13) Baker, S. J.; Tomsho, J. W.; Benkovic, S. J. Boron-containing inhibitors of synthetases. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40 (8), 4279–4285.
- (14) Rock, F. L.; Mao, W.; Yaremchuk, A.; Tukalo, M.; Crépin, T.; Zhou, H.; Zhang, Y. K.; Hernandez, V.; Akama, T.; Baker, S. J.; et al. An antifungal agent inhibits an aminoacyl-tRNA synthetase by trapping tRNA in the editing site. *Science* (80). **2007**, 316 (5832), 1759–1761.
- (15) Hoy, S. M. Crisaborole Ointment 2%: A Review in Mild to Moderate Atopic Dermatitis. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2017**, 18 (6), 837–843.
- (16) Paton, D. M. Crisaborole: Phosphodiesterase inhibitor for treatment of atopic dermatitis. *Drugs of Today* **2017**, 53 (4), 239–245.
- (17) Chanda, S.; Jarnagin, K.; Coronado Bs, D.; Ciaravino, V.; Zane, L. T.; Guttman-Yassky, E.; Lebwohl, M. G. Crisaborole Topical Ointment, 2%: A Nonsteroidal, Topical, Anti-Inflammatory Phosphodiesterase 4 Inhibitor in Clinical Development for the Treatment of Atopic Dermatitis. *J. Drugs Dermatol.* **2016**, 15 (4), 390–396.

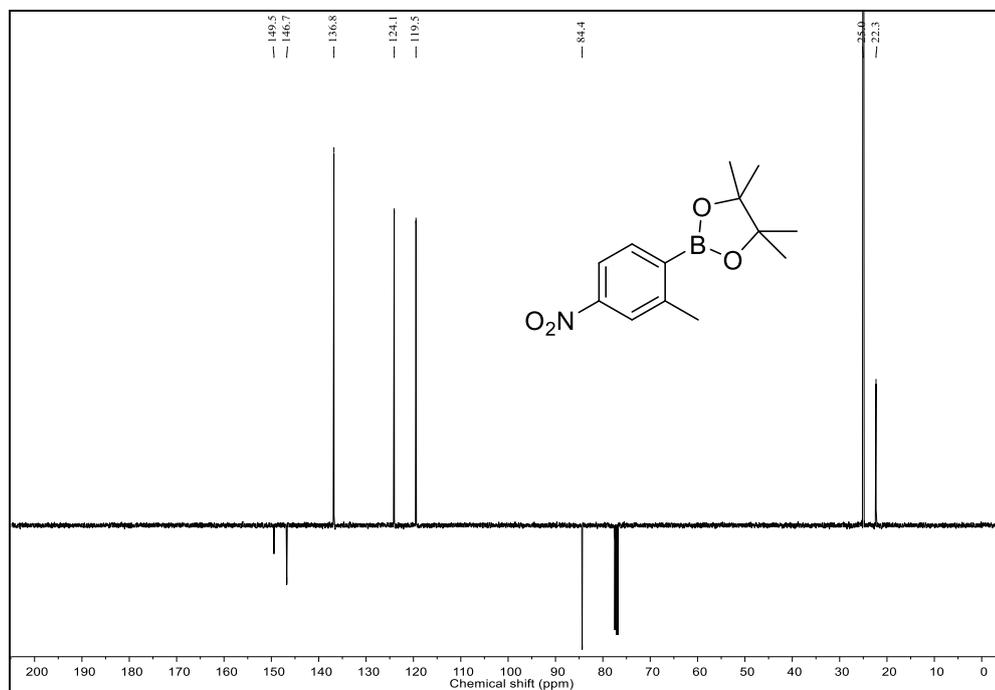
- (18) James, T. D.; Samankumara Sandanayake, K. R. A.; Shinkai, S. Saccharide sensing with molecular receptors based on boronic acid. *Angew. Chem.* **1996**, *35* (17), 1910–1922.
- (19) Dowlut, M.; Hall, D. G. An improved class of sugar-binding boronic acids, soluble and capable of complexing glycosides in neutral water. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (13), 4226–4227.
- (20) Be, M.; Dowlut, M.; Hall, D. G. Benzoboroxoles as Efficient Glycopyranoside-Binding Agents in Physiological Conditions: Structure and Selectivity of Complex Formation Benzoboroxoles as Efficient Glycopyranoside-Binding Agents in Physiological Conditions : Structure and Selectivity of C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (3), 6471–6479.
- (21) Jiang, K.; Wang, Y.; Thakur, G.; Kotsuchibashi, Y.; Naicker, S.; Narain, R.; Thundat, T. Rapid and Highly Sensitive Detection of Dopamine Using Conjugated Oxaborole-Based Polymer and Glycopolymer Systems. *Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9* (18), 15225–15231.
- (22) Kim, H.; Kang, Y. J.; Kang, S.; Kim, K. T. Monosaccharide-responsive release of insulin from polymersomes of polyboroxole block copolymers at neutral pH. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (9), 4030–4033.
- (23) Li, H.; Wang, H.; Liu, Y.; Liu, Z. A benzoboroxole-functionalized monolithic column for the selective enrichment and separation of cis-diol containing biomolecules. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (34), 4115–4117.
- (24) Brown, A. G.; Crimmin, M. J.; Edwards, P. D. Application of the Suzuki biphenyl synthesis to the natural products biphenomycin and vancomycin. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, *1*, 123.
- (25) Yamamoto, Y.; Ishii, J. I.; Nishiyama, H.; Itoh, K. Cp*RuCl-catalyzed formal intermolecular cyclotrimerization of three unsymmetrical alkynes through a boron temporary tether: Regioselective four-component coupling synthesis of

- phthalides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (26), 9625–9631.
- (26) Lennarz, W. J.; Snyder, H. R. Arylboronic Acids. IV. Reactions of Boronophthalide. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (9), 2172–2175.
- (27) Adamczyk-Woźniak, A.; Borys, K. M.; Sporzyński, A. Recent Developments in the Chemistry and Biological Applications of Benzoxaboroles. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (11), 5224–5247.
- (28) Gunasekera, D. S.; Gerold, D. J.; Alderks, N. S.; Chandra, J. S.; Maanu, C. A.; Kiprof, P.; Zhdankin, V. V.; Reddy, M. V. R. Practical synthesis and applications of benzoboroxoles. *Tetrahedron* **2007**, *63* (38), 9401–9405.
- (29) Hou, Y.; Huck, L. A.; Wan, P. Long-range intramolecular photoredox reaction via coupled charge and proton transfer of triplet excited anthraquinones mediated by water. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, *8* (10), 1408–1415.
- (30) Chow, W. K.; Yuen, O. Y.; Choy, P. Y.; So, C. M.; Lau, C. P.; Wong, W. T.; Kwong, F. Y. A decade advancement of transition metal-catalyzed borylation of aryl halides and sulfonates. *RSC Adv.* **2013**, *3* (31), 12518.
- (31) Zhang, J.; Wang, X.; Yu, H.; Ye, J. Sandmeyer-type reaction to pinacol arylboronates in water phase: A green borylation process. *Synlett* **2012**, *23* (9), 1394–1396.
- (32) Zhao, C. J.; Xue, D.; Jia, Z. H.; Wang, C.; Xiao, J. Methanol-promoted borylation of arylamines: A simple and green synthetic method to arylboronic acids and arylboronates. *Synlett* **2014**, *25* (11), 1577–1584.
- (33) Zhang, Y. K.; Plattner, J. J.; Freund, Y. R.; Easom, E. E.; Zhou, Y.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Waterson, D.; Gamo, F. J.; Angulo-Barturen, I.; et al. Synthesis and structure-activity relationships of novel benzoxaboroles as a new class of antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (2), 644–651.

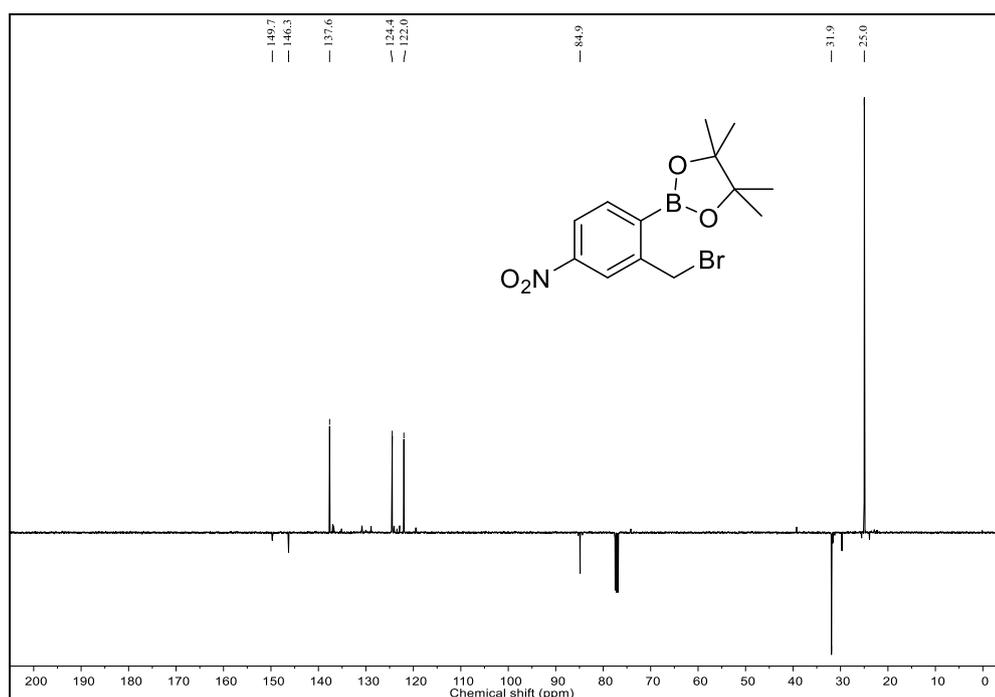
- (34) Li, X.; Zhang, S.; Zhang, Y. K.; Liu, Y.; Ding, C. Z.; Zhou, Y.; Plattner, J. J.; Baker, S. J.; Bu, W.; Liu, L.; et al. Synthesis and SAR of acyclic HCV NS3 protease inhibitors with novel P4-benzoxaborole moieties. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (7), 2048–2054.
- (35) Glinka, T.; Higuchi, R.; Hecker, S.; Eastman, B.; Rodny, O. Boron-containing polybasic bacterial efflux pump inhibitors and therapeutics uses thereof (Patent). WO2012109164A1, 2012.
- (36) Erb, W.; Hellal, A.; Albin, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. An easy route to (hetero)arylboronic acids. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20* (22), 6608–6612.
- (37) Cao, S.; Christiansen, R.; Peng, X. Substituent effects on oxidation-induced formation of quinone methides from arylboronic ester precursors. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (27), 9050–9058.
- (38) Cox, P. A.; Leach, A. G.; Campbell, A. D.; Lloyd-Jones, G. C. Protodeboronation of Heteroaromatic, Vinyl, and Cyclopropyl Boronic Acids: pH-Rate Profiles, Autocatalysis, and Disproportionation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (29), 9145–9157.

APÊNDICES

APÊNDICE A – RMN ^{13}C - APT (CDCl_3 , 101 MHz) do produto da reação de borilação (carbono ligado ao boro não aparece)



APÊNDICE B – RMN ^{13}C - APT (CDCl_3 , 101 MHz) do produto da reação de bromação benzílica (carbono ligado ao boro não aparece)



**APÊNDICE C – RMN ^{13}C - APT (DMSO- d_6 , 101 MHz) do 5-amino-benzoxaborol
(carbono ligado ao boro não aparece)**

