

## UMA NOVA SÍNTESE DE $\alpha$ -BROMO-ACETOFENONAS E SUA APLICAÇÃO NA OBTENÇÃO DE 2-BENZOIL-BENZOFURANAS

Mariangela S. Azevedo, Ana Paula L. Alves, Glaucia B. C. Alves, Jari N. Cardoso, Rosângela S. C. Lopes e Cláudio C. Lopes\*

Departamento de Química Analítica, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, CT, Bloco A, 21949-900 Rio de Janeiro - RJ, Brasil

Recebido em 9/1/06; aceito em 30/3/06; publicado na web em 30/8/06

A NOVEL SYNTHESIS OF  $\alpha$ -BROMOACETOPHENONES AND ITS APPLICATION IN OBTAINING 2-BENZOILBENZOFURANES.  $\alpha$ -Bromoacetophenones are important in organic synthesis. They have been widely used as precursors of several natural products. Several methods of bromination aiming at their synthesis have been described, however they furnish a mixture of starting material **10**, mono **8** and dibromide **11** products.

We developed a novel, simple and efficient synthesis of these compounds with applications in the synthesis of benzoylbenzofurans **9**, compounds with important pharmacological properties, such as the ability of dilating the coronary artery and analgesic action. Such compounds have also been used as key intermediates to obtain quinone systems.

Keywords:  $\alpha$ -bromoacetophenones; benzoylbenzofurans; phenyltrimethylammonium tribromide.

### INTRODUÇÃO

Os sistemas benzofurânicos estão amplamente distribuídos na natureza. Sua origem biossintética foi proposta por alguns pesquisadores a partir do metabolismo secundário do ácido xiquímico<sup>1</sup>. Suas propriedades químicas e atividades biológicas têm despertado um interesse crescente de grupos de pesquisa, tanto no ramo da fitoquímica, quanto no da química orgânica sintética.

Desde o início da década de 60, as benzofuranas vêm sendo isoladas de muitos vegetais de grande porte, tais como de algumas espécies das famílias *Rutaceae*, *Liliaceae*, *Cyperaceae* e, principalmente, da *Asteraceae*<sup>2</sup>.

As amoreiras, plantas do gênero *Morus*, são largamente cultivadas na China, Japão e outros países. As cascas das raízes, bem como suas folhas, são tradicionalmente utilizadas na medicina popular asiática, como diurético, expectorante e laxante<sup>3</sup>. As atividades fungicida, bactericida e hipoglicemiante das folhas de *Morus Alba* e *Morus insignis*<sup>4</sup> têm sido atribuídas às benzofuranas Mulberofurana U e Moracin M-3'-O- $\beta$ -D-glucopiranosídeo.

As 2- e 3-arylbenzofuranas **1** e **2** (Figura 1), sintetizadas por Kuo e Ross<sup>5</sup>, são agentes antiarrítmicos, antianginais, anti-hipertensivos, anti-inflamatórios e anti-hiperlipidêmicos<sup>6</sup>.

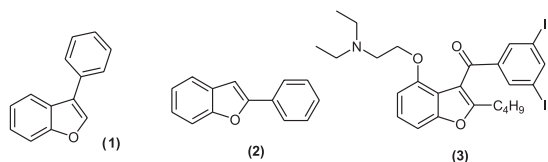


Figura 1. Benzoil-benzofuranas com atividades biológicas relevantes

As benzofuranas, além de suas propriedades biológicas, constituem intermediários-chave na obtenção de sistemas policíclicos naturais. Dentre estes, encontram-se as benzoil-benzofuranas, compostos com significativas propriedades farmacológicas.

Buu-Hoï e colaboradores<sup>7</sup>, ao estudarem os efeitos causados pela

2-(4-hidroxi)-benzoil-3-etil-benzofurana e 2-etil-3-(3-hidroxi)-benzoil-benzofurana em cobaias, observaram que tais compostos exerciam efeito relaxante no espasmo causados pela histamina e a acetilcolina, bem como na mobilidade de cobaias. A amidarona (**3**), por sua vez, causa a dilatação de coronárias, apresentando, portanto, propriedades anti-anginais<sup>8</sup> (Figura 1).

Devido ao grande interesse nos sistemas benzofurânicos, vários grupos de pesquisa têm dedicado esforços na síntese destes compostos. O interesse pelas benzofuranas vem de longo tempo, estando voltado principalmente, para as investigações referentes às suas atividades farmacológicas e à sua reatividade química.

Rap<sup>9</sup> obteve previamente núcleos benzoilbenzofurânicos, porém seus rendimentos não foram citados.

Dai e Lai<sup>10</sup>, em uma reação "one-pot" via acoplamento-cruzado com iodonitrofenol em tolueno na presença de paládio, sintetizaram a benzoil-benzofurana (**2**) em rendimentos satisfatórios. No entanto, as condições utilizadas inviabilizavam sua síntese em larga escala.

Ono e colaboradores<sup>11</sup> obtiveram o anel benzoilbenzofurânico através do acoplamento cruzado do 1-bromo-3,4-dimetoxibenzeno, nas condições de Negishi, tendo como catalisador PdCl<sub>2</sub>(dppf).

Roger e colaboradores<sup>12</sup>, ao investigarem as atividades farmacológicas destes compostos frente aos receptores estrogênicos, prepararam uma série de benzofuranas em fase sólida, através do tratamento de 2-hidroxi-benzaldeído com 7 equivalentes da  $\alpha$ -bromoacetofenona correspondente, na presença de DBU sob refluxo. Os rendimentos das aril-benzofuranas obtidas não foram mencionados.

Neste trabalho apresentamos uma nova rota sintética, simples e eficiente, de obtenção das  $\alpha$ -bromo-acetofenonas **4a-h**, com aplicação na síntese de 2-benzoil-benzofuranas **5a-s**, viabilizando-a para futuros testes farmacológicos.

### PARTE EXPERIMENTAL

#### Procedimentos experimentais gerais

Nas reações sensíveis à presença de umidade, utilizou-se vidraria seca em estufa a 140-150 °C, por no mínimo 4 h, sendo pos-

teriormente protegida do contato com a atmosfera por septos, e resfriada à temperatura ambiente sob pressão positiva de argônio.

Todos os solventes utilizados para fins sintéticos foram adquiridos com grau de pureza analítica. Os solventes utilizados nas reações foram previamente purificados e secos, de acordo com os procedimentos descritos na literatura<sup>13</sup>.

O bromo elementar, brometo de cobre II e tribrometo de feniltrimetilamônio foram obtidos comercialmente das empresas Merck Indústrias Química S. A., Aldrich e Fluka Chemica. O *orto*-hidroxibenzaldeído e o etilenoglicol foram obtidos comercialmente da Vetec.

Todas as reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD), empregando cromatofolhas de alumínio em sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck), com espessura de 0,2 mm.

Para a purificação dos compostos, utilizou-se a cromatografia em coluna de sílica gel 60 (230-400 mesh ASTM Merck), com o sistema de solventes adequado em cada caso, caracterizando uma cromatografia do tipo "flash"<sup>14</sup>.

Os espectros na região do infravermelho, obtidos em espectrômetro Magna IR-760-Nicolet, foram registrados utilizando-se pastilhas de KBr para os compostos sólidos, ou como filme líquido no caso de amostras oleosas. Os valores para as absorções foram referidos em número de ondas, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm<sup>-1</sup>).

Espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN<sup>1</sup>H) e de carbono (RMN<sup>13</sup>C), com desacoplamento completo de prótons, foram obtidos em espectrômetro Varian modelo Gemini-200 MHz-FT ou Bruker-300 MHz, utilizando o tetrametilsilano (TMS) como referência interna, e CDCl<sub>3</sub> como solvente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram referidos em parte por milhão (ppm), em relação ao TMS, e as constantes de acoplamento (*J*), em Hertz (Hz). Os dados espectrométricos são reportados da seguinte forma: s = sinal simples; d = sinal duplo; t = sinal triplo, m = sinal múltiplo; l = sinal largo; 2s = dois sinais simples; dd = duplo sinal duplo; ddd = duplo duplo sinal duplo; dt = duplo sinal triplo; dq = duplo quádruplo.

Os espectros de massa (EM) foram obtidos em cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas, usando o aparelho do tipo HP modelo 6890, acoplado a detector seletivo de massas modelo G530A.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho MELT-TEMP II.

## Procedimentos sintéticos

### Síntese de $\alpha$ -bromo-acetofenonas (**4a-f**)

#### Procedimento A: Br<sub>2</sub>/éter

Em um balão tritubulado, adicionou-se a metil fenil cetona **6a** (168,0 mg; 1,40 mmoles) em 10 mL de éter etílico anidro. A solução foi mantida sob agitação e resfriada a 0 °C. Em seguida, adicionou-se 5 mL de uma solução contendo Br<sub>2</sub> (1,33 mg; 8,30 mmoles) em 5 mL de éter etílico anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação, a 0 °C, sob atmosfera de argônio por 5 h, sendo a reação acompanhada por CCD. Ao término da reação, adicionou-se 10 mL de solução aquosa de bissulfato de sódio a 5%, para eliminar o excesso de bromo. O produto foi extraído com 3 x 10 mL de éter etílico e a fase orgânica lavada com água (3 x 10 mL) até pH neutro, foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O produto bruto foi obtido após evaporação do solvente, e a purificação foi feita por cromatografia em sílica, utilizando como eluente EtOAc/Hexano 1, 2 e 5% (100 mL de cada).

#### Procedimento B: CuBr<sub>2</sub>/CHCl<sub>3</sub>/EtOAc

Em um balão tritubulado equipado com agitador magnético e condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, adicionou-se

CuBr<sub>2</sub> (447,00 mg; 2,00 mmoles), em 20 mL de clorofórmio anidro. Após refluxo brando, acrescentou-se uma solução contendo a acetofenona **6a** (120,00 mg; 1,00 mmol), em 10 mL acetato de etila anidro. A mistura reacional foi refluxada até que a cor verde resultante passasse a âmbar, e cessasse a evolução de HBr. A reação foi resfriada, filtrada, e o resíduo inorgânico foi lavado com 3 x 20 mL de acetato de etila. A mistura de solventes orgânicos foi lavada com água destilada (3 x 25 mL) até pH neutro. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada em rota evaporador. O produto bruto foi purificado em coluna, utilizando como eluente EtOAc/Hexano 1, 2 e 5%.

#### Procedimento C: Etilenoglicol/ C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Br<sub>3</sub>/THF

Em um balão de fundo redondo com agitador magnético e septo, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se acetofenona **6a** (288,00 mg; 2,40 mmoles) em 3 mL de THF anidro e 5 mL de etilenoglicol. A esta solução, adicionou-se tribrometo de feniltrimetilamônio (1,84 g; 4,90 mmoles) em 30 mL de THF anidro. A mistura reacional foi agitada por 20 h, à temperatura ambiente, e acompanhada por CCD. O meio reacional foi neutralizado através da adição de uma solução gelada de NaHCO<sub>3</sub> 10%, seguida de 6 mL de tiosulfato de sódio 5% (m/v) e, finalmente, a fase orgânica foi extraída com 2 x 40 mL de éter etílico. O extrato etéreo foi lavado com uma solução saturada de NaCl (3 x 15 mL), até pH neutro. A fase orgânica foi seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e os solventes evaporados. O produto bruto foi purificado em coluna, utilizando como eluente EtOAc/Hexano 1, 2 e 5%, com exceção de **8b** (eluente - CHCl<sub>3</sub>).

**$\alpha$ -bromo-acetofenona (4a):** Procedimento A: (139,30 mg; 0,70 mmoles) 50% de (**4a**) (116,76 mg; 0,42 mmoles) 30% de (**7a**); Procedimento B: (179,10 mg; 0,90 mmoles) 90% de (**4a**) e (13,90 mg; 0,05 mmoles) 5% de (**7a**); Procedimento C: (334,32 mg; 1,68 mmoles) 70% de (**4a**) e (33,36 mg; 0,12 mmoles) 5% de (**7a**). Dados de **4a**: p.f. 47 °C (lit. 48-51 °C)<sup>15</sup>. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 1674 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,46 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Br); 7,52-7,58 (m, 3H); 7,92-7,98 (m, 2H).

**$\alpha$ -orto-dibromo-acetofenona (4b) e  $\alpha,\alpha$ -orto-tribromo-acetofenona (7b):** Procedimento B: (222,40 mg; 0,80 mmoles) 80% de (**4b**) e (17,85 mg; 0,05 mmoles) 5% de (**7b**); Procedimento C: (507,07 mg; 1,82 mmoles) 76% de (**4b**) e (59,98 mg; 0,17 mmoles) 7% de (**7b**). Dados de **4b**: óleo incolor. IV (filme, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 1673 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,49 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Br); 7,20 (m, 3H); 7,63 (q, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 191,59 (CO); 138,66; 132,71; 130,06; 129,68; 127,50; 119,06; 33,70 (CH<sub>2</sub>). EM, m/z (%): 287 (M<sup>+</sup>, 4), 185 (100), 184 (98), 156 (20), 155 (20). Dados de **7b**: óleo incolor. RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,71 (s, 1H, CO-CH-Br); 7,25-7,45 (m, 2H); 7,51-7,65 (m, 2H).

**$\alpha$ -bromo-meta-metoxi-acetofenona (4c):** Procedimento C: (494,64 mg; 2,16 mmoles) 90% de (**4c**). Dados de **4c**: sólido amarelo, p.f. 71,5 °C (etanol/hexano), lit. 72,0 °C<sup>15</sup>. IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ : 1634 (CO). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,33 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Br); 7,06 (ddd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 2,6 Hz, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,43(d, *J* = 2,5 Hz, 1H); 7,49 (dd, *J* = 1,0 Hz, *J* = 9,0 Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 160,14; 135,93; 129,99; 121,64; 120,66; 113,26; 55,67 (OCH<sub>3</sub>); 31,19 (CO-CH<sub>2</sub>-Br).

**$\alpha$ -bromo-para-metoxi-acetofenona (4d) e  $\alpha,\alpha$ -dibromo-para-metoxi-acetofenona (7d):** Procedimento A: a partir de (1,030 mg; 6,90 mmoles) 10d e (1,100 mg; 6,90 mmoles) de Br<sub>2</sub>. (361,84 mg; 1,58 mmoles) 22,9% de (**4d**) e (637,56 mg; 2,07 mmoles) 30% de (**7d**); Procedimento B: (178,62 mg; 0,78 mmoles) 78% de (**4d**) e (30,80 mg; 0,10 mmoles) 10% de (**7d**); Procedimento C: (467,16 mg; 2,04 mmoles) 85% de (**4d**) e (22,18 mg; 0,07 mmoles) 3% de (**7d**). Dados de **4d**: sólido amarelo, p.f. 65,5-66,5 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sup>15</sup>. IV

(KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1650 (CO). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,40 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Br); 6,98 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H); 7,98 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H). EM, m/z (%): 229 (M<sup>+</sup>, 7), 228 (8), 135 (100), 107 (7), 92 (12). Dados de **7d**: p.f. 90,5-92,5 °C (hexano/acetato). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1679 (CO). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,68 (s, 1H, CO-CH-Br); 6,98 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H); 8,09 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H). EM, m/z (%): 308 (M<sup>+</sup>, 35), 201 (40), 200 (4), 199 (42), 186 (70); 156 (12).

**$\alpha$ -bromo-3,4-dimetoxi-acetofenona (4e) e  $\alpha,\alpha$ -dibromo-3,4-dimetoxi-acetofenona (7e)**: Procedimento C: (435,12 mg; 1,68 mmoles) 70% de (4e) e (56,78 mg; 0,17 mmoles) 7% de (7e). Dados de **4e**: sólido laranja, p.f. 75,5 °C (hexano)<sup>32</sup>. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1662 (CO). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,41 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Br); 6,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,55 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 7,62 (dd,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 190,25 (CO); 154,18; 149,46; 127,20; 124,20; 110,98; 110,25; 56,32 (OCH<sub>3</sub>); 56,20 (OCH<sub>3</sub>); 30,22 (CO-CH<sub>2</sub>-Br). EM, m/z (%): 260 (M<sup>+</sup>, 11), 259 (11), 165 (100). Dados de **7e**: RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,62 (s, 1H, CO-CH-Br); 6,91 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,55 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 7,62 (dd,  $J = 1,9$  Hz,  $J = 6,5$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 184,98; 154,66; 149,56; 124,55; 123,63; 56,38 (OCH<sub>3</sub>); 56,25 (OCH<sub>3</sub>); 39,72 (CH-Br).

**$\alpha$ -bromo-3,4-metilenodioxo-acetofenona (4f) e  $\alpha,\alpha$ -dibromo-3,4-metilenodioxo-acetofenona (7f)**: Procedimento A: a partir de (500,20 mg; 3,05 mmoles) **6f** e de (488,00 mg; 3,05 mmoles) Br<sub>2</sub> (503,98 mg; 2,07 mmoles) 68% de (4f) e (78,57 mg; 0,24 mmoles) 8% de (7f). Procedimento B: (191,97 mg; 0,79 mmoles) 79% de (4f) e (41,86 mg; 0,13 mmoles) 13% de (7f); Procedimento C: (524,88 mg; 2,16 mmoles) 90% de (4f). Dados de **4f**: sólido amarelo, p.f. 90,5-91,0 °C (acetato/hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1684 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,37 (s, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-Br), 6,07 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J = 1,7$ ,  $J = 8,0$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 180,00 (CO); 112,45; 111,71; 109,70; 105,34; 101,01; 99,07; 95,07, 26,50 (OCH<sub>2</sub>). EM, m/z (%): 243 (M<sup>+</sup>, 11), 242 (11), 149 (100), 121 (17). Dados de **11f**: p.f.: 80-83 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). EM, m/z (%): 324(0,5), 322 (1), 320(M<sup>+</sup>, 0,5), 149(100).

#### Síntese de 2-benzoil-benzofuranas (5a-s)

Em um balão tritubulado, provido de um condensador de reflujo, contendo 2-hidroxibenzaldeído (**8a**) (317,20 mg; 2,60 mmoles) em 10 mL de acetona anidra, e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (358,80 mg; 2,60 mmoles), mantidos sob refluxo por 15 min, adicionou-se, gota a gota, uma solução de  $\alpha$ -bromo-acetofenona (**4a**) (497,50 mg; 2,50 mmoles) em 10 mL de acetona anidra. A mistura resultante foi refluxada por 4 h. A reação foi realizada sob atmosfera de argônio e monitorada por CCD. Ao término da reação, resfriou-se o balão e a mistura reacional foi filtrada; o produto da reação foi extraído do resíduo após adição de 3 x 20 mL de acetato de etila. A fase orgânica coletada foi lavada com uma solução saturada de NaCl (3 x 15 mL) até pH neutro, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada em rota evaporador. O material bruto foi purificado em coluna, utilizando como eluente EtOAc/hexano 10%.

**2-benzoil-benzofurana (5a)**: (388,50 mg; 1,75 mmol) 70% de (**5a**). sólido amarelo, p.f. 89,5-90 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1640 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,30-7,32 (m, 1H); 7,47-7,76 (m, 7H); 8,03 (d,  $J = 1,3$  Hz, 2H); 8,06 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H). EM, m/z (%): 222 (M<sup>+</sup>, 55), 105 (60), 145 (27), 77 (100). Análise elementar calculada (%): C (81,08), H (4,50); experimental (%): C (81,66), H (4,50).

**2-(4-metoxi)-benzoil-benzofurana (5b)**: a partir de (122,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-benzaldeído (**8a**) e de (229,00 mg; 1,00 mmol)

$\alpha$ -bromo-*para*-metoxi-acetofenona (**4d**). (178,92 mg; 0,71 mmoles) 71% de (**5b**). sólido amarelo, p.f. 90-91 °C (acetato de etila/hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1650 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,98 (d,  $J = 11,98$  Hz, 1H); 6,99 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,42 (d,  $J = 0,7$ , 1H); 7,44 (s, 1H); 7,57 (d,  $J = 0,8$  Hz, 1H); 7,61 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 8,07 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 8,11 (d,  $J = 11,98$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 163,51; 162,44; 155,66; 152,71; 131,76; 129,73; 127,77; 125,33; 124,15; 122,97; 115,11; 113,72; 112,24; 55,32 (OCH<sub>3</sub>). EM, m/z (%): 252 (M<sup>+</sup>, 53), 237 (8), 221 (22), 135 (100), 107 (14); Análise elementar calculada (%): C (76,19), H (4,76); experimental (%): C (76,70), H (4,83).

**2-(3,4-metilenodioxo)-benzoil-benzofurana (5c)**: a partir de (122,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-benzaldeído (**8a**) e de (243,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-3,4-metilenodioxo-acetofenona (**4f**). (239,40 mg; 0,90 mmoles) 90% de (**5c**). sólido vermelho, p.f. 80-81 °C (acetato de etila/hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1660 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6,01 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O); 6,85 (d,  $J = 8,15$  Hz, 1H); 7,27 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,43 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,46 (s, 1H); 7,51 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,56 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H); 7,65 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,71 (dd,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 6,9$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 182,13 (CO); 155,74; 152,38; 151,87; 148,02; 131,32; 128,06; 126,00; 123,88; 123,16; 115,63; 112,21; 109,38; 107,96; 101,96; 26,8 (OCH<sub>2</sub>O). EM, m/z (%): 266 (M<sup>+</sup>, 69), 149 (100), 119 (28), 237 (15). Análise elementar calculada (%): C (72,18), H (3,76); experimental C (72,57), H (4,02).

**2-(2-bromo)-benzoil-benzofurana (5d)**: a partir de (122,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-benzaldeído (**8a**) e de (278,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -*orto*-dibromo-acetofenona (**4b**). (255,85 mg; 0,85 mmoles) 85% de (**5d**). Óleo amarelo. IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1640 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,47 (s, 1H); 7,26-7,70 (m, 11H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 184,76 (CO); 156,57; 151,76; 139,50; 133,65; 132,00; 129,39; 129,16; 127,32; 127,13; 124,29; 123,73; 120,12; 118,17; 112,85. EM, m/z (%): 302 (M<sup>+</sup>, 74), 301 (74), 221 (33), 183 (46), 145 (100). Análise elementar (%) calculada C (59,80), H (2,99), experimental C (60,12), H (2,97).

**2-benzoil-7-metoxi-benzofurana (5e)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído (**8b**) e de (199,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-acetofenona (**4a**). (191,52 mg; 0,76 mmoles) 76% de (**5e**). sólido laranja, p.f. 58-59 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1641 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,96 (dd,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 7,3$  Hz, 1H); 7,26 (m, 2H); 7,50 (s, 1H); 7,58 (m, 3H); 8,06 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H); 8,11 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 183,80 (CO); 152,93; 146,33; 145,97; 137,35; 132,83; 129,62; 128,88; 128,53; 124,68; 116,02; 115,12; 110,20; 56,39. EM, m/z (%): 252 (M<sup>+</sup>, 100), 175 (27), 105 (84). Análise elementar calculada (%): C (76,19), H (4,76); experimental (%): C (76,57), H (4,85).

**2-(4-metoxi)-benzoil-7-metoxi-benzofurana (5f)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído (**8b**) e de (229,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-*para*-metoxi-acetofenona (**4d**). (253,80 mg; 0,90 mmoles) 90% de (**5f**). sólido laranja, p.f. 78-79,5 °C (hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1650 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,95 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 6,99 (dd,  $J = 3,0$  Hz,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,01 (dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 7,22 (dd,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 9,5$  Hz, 1H); 7,24 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 7,50 (s, 1H); 8,13 (dd,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 8,15 (dd,  $J = 2,8$  Hz,  $J = 11,6$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 182,15 (CO); 163,56; 153,17; 146,03; 145,48; 131,98; 129,71; 128,66; 124,42; 115,07; 114,80; 113,77; 109,46; 56,07 (OCH<sub>3</sub>); 55,37 (OCH<sub>3</sub>). EM, m/z (%): 282 (M<sup>+</sup>, 72), 175 (3), 135 (100). Análise elementar calculada (%): C (72,34), H (4,96); experimental (%): C (72,69), H (5,01).

**2-(3,4-metilenodioxo)-benzoil-7-metoxi-benzofurana (5g)**: a

partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído (**8b**) e de (243,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-3,4-metilenodioxiacetofenona (**4f**). (207,20 mg; 0,70 mmoles) 70% de (**5g**). sólido amarelo, p.f. 95-95,5 °C (hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1631 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,90 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H); 6,94 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H); 7,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,24 (dd,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 7,4$  Hz, 1H); 7,49 (s, 1H); 7,60 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H); 7,78 (dd,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 7,0$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 181,79; 153,27; 152,00; 148,22; 146,33; 131,68; 128,94; 126,32; 124,62; 115,28; 115,04; 110,04; 109,75; 108,13; 101,92; 56,41 ( $\text{OCH}_3$ ); 29,76 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ). EM, m/z (%): 296 ( $\text{M}^+$ , 75), 175 (24), 149 (100), 121 (25). Análise elementar calculada (%): C (68,92), H (4,05); experimental (%): C (69,02), H (4,24).

**2-(3-metoxi)-benzoil-7-metoxi-benzofurana (4h)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído (**8b**) e de (229,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-*meta*-metoxi-acetofenona (**4c**). (250,98 mg; 0,89 mmoles) 89% de (**5h**). Óleo incolor. IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1649 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,95 (dd,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,11-7,20 (m, 1H); 7,23-7,50 (m, 1H); 7,40 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 7,52 (s, 1H); 7,58-7,62 (m, 1H); 7,68-7,72 (m, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 184,20 (CO); 176,24; 164,24; 152,32; 129,98; 127,85; 125,74; 119,54; 117,24; 115,43; 112,57; 111,34; 110,00; 108,72; 107,54; 55,30 ( $\text{OCH}_3$ ); 54,20 ( $\text{OCH}_3$ ). EM, m/z (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 100), 251 (12), 175 (34), 135 (63), 107 (37). Análise elementar calculada (%): C (72,34), H (4,96); experimental (%): C (72,54), H (5,06).

**2-benzoil-6-metoxi-benzofurana (5i)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldeído (**8c**) e de (199,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-acetofenona (**4a**). (214,20 mg; 0,85 mmoles) 85% de (**5i**). sólido branco, p.f. 93-95 °C (éter/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1665 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,92 (dd,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,6$  Hz, 1H); 7,07 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 7,42-7,62 (m, 5H); 7,99 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H); 8,02 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 193,43 (CO); 183,70; 161,43; 157,77; 152,28; 137,78; 132,56; 129,38; 128,50; 123,63; 120,60; 114,54; 95,98; 55,82 ( $\text{OCH}_3$ ). EM, m/z (%): 252 ( $\text{M}^+$ , 100), 237 (12), 175 (34), 105 (67). Análise elementar calculada (%): C (76,19), H (4,76); experimental (%): C (76,64), H (4,79).

**2-(4-metoxi)-benzoil-6-metoxi-benzofurana (5j)**: a partir de (998,60 mg; 6,57 mmoles) 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldeído (**8c**), 5 mL de acetona anidra e de (1,505 mg; 6,57 mmoles)  $\alpha$ -bromo-*para*-metoxi-acetofenona (**4d**). O material bruto foi purificado em coluna, utilizando EtOAc/hexano 10%. (1,570 mg; 5,58 mmoles) 85% de (**5j**). sólido laranja, p.f. 140-142 °C (hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1600 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,98 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 7,14 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H); 7,48 (d,  $J = 0,6$  Hz, 1H); 7,60 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 8,05 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182,17 (CO); 163,25; 160,84; 157,26; 152,22; 131,58; 130,01; 129,01; 123,27; 120,30; 115,91; 114,13; 113,64; 95,58; 55,57 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,33 ( $\text{OCH}_3$ ). EM, m/z (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 100), 251 (7), 135 (49). Análise elementar calculada (%): C (72,34), H (4,96); experimental (%): C (72,72), H (5,15).

**2-(3,4-metilenodioxo)-benzoil-6-metoxi-benzofurana (5l)**: a partir de (998,64 mg; 6,57 mmoles) 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldeído (**8c**), 5 mL de acetona anidra e de (1600 mg; 6,57 mmoles)  $\alpha$ -bromo-3,4-metilenodioxo-acetofenona (**4f**). O material bruto foi purificado em coluna, utilizando EtOAc/hexano 10%. (1540 mg; 5,26 mmoles) 80% de (**5l**). sólido vermelho, p.f. 144-145 °C (hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1600 (CO). RMN<sup>1</sup>H (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,08 (s, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ ); 6,90 (s, 1H); 6,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,46 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 7,53 (t, 1H); 7,59 (s,

1H); 7,69 (dd,  $J = 1,6$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 1H). EM, m/z (%): 296 ( $\text{M}^+$ , 100), 266 (10), 149 (100), 121 (30). RMN<sup>13</sup>C (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 181,90 (CO); 161,02; 157,43; 151,97; 151,63; 147,97; 131,69; 125,67; 123,49; 120,31; 116,45; 114,39; 109,24; 107,99; 101,89; 96,23; 55,72 ( $\text{OCH}_3$ ); 30,33 ( $\text{OCH}_3$ ). Análise elementar calculada C (%) (68,92), H (4,05); experimental (%): C (68,99), H (4,12).

**2-(3-metoxi)-6-metoxi-benzoil-benzofurana (5m)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldeído (**8c**) e de (229,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-*meta*-metoxi-acetofenona (**4c**). (234,06 mg, 0,83 mmoles) 83% de (**5m**). sólido vermelho, p.f. 74-75 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1655 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,96 (dd,  $J = 2,2$  Hz,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 7,09 (ddd,  $J = 0,9$  Hz,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 8,3$  Hz, 1H); 7,41 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H); 7,44 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 7,46 (d,  $J = 0,9$  Hz, 1H); 7,50 (m, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,57 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 161,29 (CO); 159,67; 157,78; 151,78; 138,81; 129,48; 123,67; 121,84; 120,36; 118,93; 117,41; 114,55; 113,89; 95,63; 55,74 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,50 ( $\text{OCH}_3$ ). EM, m/z (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 100), 267 (9), 251 (13), 175 (39). Análise elementar calculada C (%) (72,34), H (4,96); experimental (%): C (72,46), H (5,27).

**2-(3,4-dimetoxi)-benzoil-benzofurana (5n)**: a partir de (122,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-benzaldeído (**8a**) e de (259,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-3,4-dimetoxi-acetofenona (**4e**). (239,70 mg; 0,85 mmoles) 85% de (**5n**). sólido amarelo-alaranjado, p.f. 60-62 °C (hexano/acetato). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1659 (CO). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H); 7,33 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,35 (dt,  $J = 7,1$  Hz,  $J = 0,8$  Hz, 1H); 7,48 (dt,  $J = 6,0$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 7,55 (d,  $J = 0,84$  Hz, 1H); 7,62 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,65 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H); 7,84 (dd,  $J = 2,0$  Hz,  $J = 8,4$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 182,90 (CO); 155,96; 153,59; 152,76; 149,28; 130,05; 128,18; 127,17; 124,67; 124,05; 123,30; 115,72; 112,60; 111,96; 110,97; 110,72; 110,23; 56,28 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,24 ( $\text{OCH}_3$ ). EM, m/z (%): 282 ( $\text{M}^+$ , 100), 251 (27), 165 (78), 145 (24).

**2-(3-metoxi)-benzoil-benzofurana (5o)**: a partir de (122,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-benzaldeído (**8a**) e de (229,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -bromo-*meta*-metoxi-acetofenona (**4c**). (176,40 mg; 0,70 mmoles) 70% de (**5o**). sólido laranja, p.f. 75-75,5 °C (hexano). IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1654 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,18 (ddd,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 2,5$  Hz,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 7,30 (dt,  $J = 0,8$  Hz,  $J = 7,1$  Hz, 1H); 7,52 (m, 3H); 7,54 (s, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,64 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 7,73 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 183,94 (CO); 159,97; 156,18; 152,60; 138,70; 129,57; 128,34; 127,17; 124,03; 123,34; 122,15; 119,39; 116,24; 114,32; 112,60; 55,59 ( $\text{OCH}_3$ ). EM, m/z (%): 252 ( $\text{M}^+$ , 100), 237 (12), 221 (44), 135 (82), 107 (44). Análise elementar calculada C (%) (76,19), H (4,76); experimental (%): C (76,57), H (4,81).

**2-(2-bromo)-benzoil-7-metoxi-benzofurana (5p)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-3-metoxi-benzaldeído (**8b**) e de (278,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -*orto*-dibromo-acetofenona (**4b**). (314,45 mg; 0,95 mmoles) 95% de (**5p**). Óleo incolor. IV (filme,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1660 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,50 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H); 7,70-7,40 (m, 7H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 184,80 (CO); 145,10; 139,20; 133,60; 131,90; 129,50; 127,30; 124,90; 121,60; 118,00; 115,30; 110,40; 56,20 ( $\text{OCH}_3$ ). EMAR m/z ( $\text{M}^+$ ) calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ : 329,9892, encontrado: 329,9894.

**2-(2-bromo)-benzoil-6-metoxi-benzofurana (5q)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-4-metoxi-benzaldeído (**8c**) e de (278,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -*orto*-dibromo-acetofenona (**4b**). (317,76 mg; 0,96 mmoles) 96% de (**5q**). sólido amarelo, p.f. 82 °C. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1665 (CO). RMN<sup>1</sup>H (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,90 (dd,  $J = 6,0$  e 3,0 Hz, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,70-7,40 (m, 5H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 183,90 (CO);

161,80; 158,30; 151,40; 139,70; 133,60; 131,80; 129,30; 127,20; 124,00; 120,50; 120,10; 118,90; 114,90; 95,70; 55,90 ( $\text{OCH}_3$ ). EMAR  $m/z$  ( $M^+$ ) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ : 329,9892; encontrado 329,9889.

**2-(2-bromo)-benzoil-5-metoxi-benzofurana (5r)**: a partir de (152,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-5-metoxi-benzaldeído (**8d**) e de (278,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -orto-dibromo-acetofenona (**4b**). (314,45 mg; 0,95 mmoles) 95% de (**5r**). sólido amarelo, p.f. 76 °C. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1660 (CO). RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 7,10 (m, 2H); 7,50–7,40 (m, 5H); 7,70 (dd,  $J = 2,7$  Hz e 12,0 Hz, 1H);. RMN<sup>13</sup>C (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 184,80 (CO); 157,10; 152,60; 152,00; 139,70; 133,90; 132,20; 129,70; 127,90; 127,60; 120,30; 119,70; 118,40; 113,70; 104,40; 56,20 ( $\text{OCH}_3$ ). EMAR  $m/z$  ( $M^+$ ) calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Br}$ : 329,9892; encontrado 329,9861.

**2-(2-bromo)-benzoil-4,6-dimetoxi-benzofurana (5s)**: a partir de (182,00 mg; 1,00 mmol) 2-hidroxi-4,6-dimetoxi-benzaldeído (**8f**) e de (278,00 mg; 1,00 mmol)  $\alpha$ -orto-dibromo-acetofenona (**4b**). (353,78 mg; 0,98 mmoles) 98% de (**5s**). sólido amarelo, p.f. 99-100 °C. IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ : 1652 (CO). RMN<sup>1</sup>H ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz)  $\delta$ : 3,90 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,30 (s, 1H); 6,70 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,50–7,40 (m, 3H); 7,70 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 183,10 (CO); 163,00; 159,80; 155,30; 150,00; 138,90; 133,50; 131,60; 129,30; 127,20; 120,00; 117,30; 112,00; 95,60; 88,20; 58,90 ( $\text{OCH}_3$ ). EMAR  $m/z$  ( $M^+$ ) calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Br}$ : 359,9997; encontrado 359,9958.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Síntese das $\alpha$ -bromo-acetofenonas

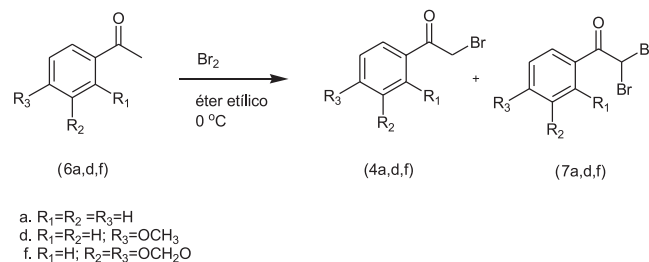
O nosso grupo de pesquisa tem atuado nos últimos cinco anos na síntese de produtos estratégicos com aplicação econômica e social<sup>16-26</sup>. O desenvolvimento de reações com este mesmo perfil, neste trabalho, é demonstrado pela investigação exaustiva de métodos eficientes para obtenção de  $\alpha$ -bromo-acetofenonas a partir de acetofenonas e sua aplicação na síntese total das 2-benzoil-benzofuranas. Substâncias desta classe são utilizadas como anti-arrítmicos<sup>27</sup>, anti-adrenérgicos<sup>28</sup> e aumentam a fibrilação ventricular em porcos apresentando miocardia isquêmica<sup>29</sup>.

As  $\alpha$ -bromo-acetofenonas aromáticas substituídas são compostos de grande valor sintético, sendo amplamente empregadas como precursores na síntese de  $\beta$ -agonistas e de 2-benzoil-benzofuranas, substâncias que apresentam atividades biológicas importantes, tais como indução de hipertrofia muscular esquelética e vasodilatação coronariana<sup>28,29</sup>.

A partir de uma análise sintética prévia observando a estrutura química das 2-benzoil-benzofuranas, pudemos imaginar que as mesmas poderiam ser obtidas a partir dos *orto*-hidroxibenzaldeídos (**8a-f**) e das  $\alpha$ -bromo-acetofenonas (**4a-f**), mediante uma reação de *o*-alquilação, seguida de uma condensação intramolecular.

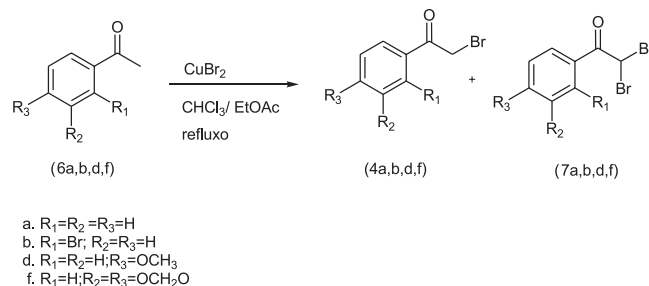
O comportamento cromatográfico dos compostos (**4**) e de seu produto lateral (**7**), geralmente obtido nas bromações de acetofenonas, dificulta a sua purificação, o que nos levou a investigar metodologias viáveis, que favorecessem a formação dos compostos monobromados (**4**). Em nossa primeira abordagem, utilizamos como agente de bromação o  $\text{Br}_2$  em éter etílico (Esquema 1), um método clássico de obtenção de  $\alpha$ -bromo-acetofenonas<sup>30</sup>. No entanto, esta reação não se apresentou satisfatória aos nossos objetivos, não só em função do baixo rendimento do produto desejado **4** ( $\alpha$ -monobromado), como também pela formação dos subprodutos  $\alpha,\alpha$ -dibromados (**7a, d, e**) em quantidade significativa (Tabela 1). A formação de espécies dibromadas **7** deve-se à reação do  $\text{Br}_2$  com as espécies monobromadas **4**, visto que estas ainda apresentam hidro-

gênios  $\alpha$ -carbonílicos, podendo formar enóis, espécies passíveis de sofrerem uma nova reação de halogenação.



**Esquema 1.** Método 1 de obtenção de  $\alpha$ -bromoacetofenonas:  $\text{Br}_2$  em éter etílico

Em nossa segunda abordagem<sup>17</sup> (Esquema 2), acreditando-se que condições mais brandas diminuiriam a probabilidade de se formar a espécie dibromada, optamos pelo emprego de  $\text{CuBr}_2/\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3$ . Os produtos monobromados **4a, b, d, f** foram obtidos em rendimentos satisfatórios e promissores, entretanto a presença de adutos dibromados também foi observada em pequenas quantidades (Tabela 1).



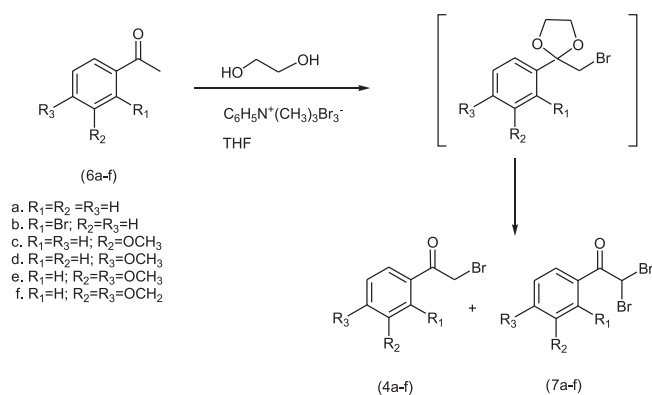
**Esquema 2.** Método 2 de obtenção de  $\alpha$ -bromoacetofenonas:  $\text{CuBr}_2$  em  $\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3$

A aplicação do reagente tribrometo de feniltrimetilamônio em reações de bromação foi investigada por Marquet e Jacques<sup>31</sup>. Sua vantagem nestas reações tem sido atribuída a sua alta estabilidade, fácil preparo, além de uma eletrofilicidade menor e, portanto, maior seletividade, em relação as abordagens que utilizam átomos de bromo livres.

Desta forma, testamos a reação de  $\alpha$ -bromocetalização (Esquema 3), empregando tribrometo de feniltrimetilamônio e etilenoglicol, conforme investigada por Visweswariah e colaboradores<sup>32</sup> para cetonas alifáticas. Esta metodologia foi adaptada ao nosso sistema, fornecendo  $\alpha$ -bromo-acetofenonas cetalizadas. Esta bromocetalização provavelmente envolve na primeira etapa a bromação do enol, o qual está em equilíbrio com a respectiva cetona, seguida de uma reação de cetalização com etilenoglicol, catalisada por HBr. A hidrólise posterior dos cetais durante o isolamento da reação forneceu em bons rendimentos as  $\alpha$ -bromo-acetofenonas desejadas, praticamente isentas dos respectivos contaminantes  $\alpha,\alpha$ -dibromados **7a-f**, após a observação dos espectros de RMN<sup>1</sup>H destas reações (Tabela 1). Com estes resultados ficou demonstrado que esta última metodologia de síntese de bromação é a mais recomendada para obtenção de produtos monobromados na posição  $\alpha$ -metila da carbonila aromática das acetofenonas (**6a-f**).

### Síntese das 2-benzoil-benzofuranas

O posterior tratamento das  $\alpha$ -bromo-acetofenonas (**4a-f**) sintetizadas com o 2-hidroxi-benzaldeído apropriado (**8a-f**) em acetona,



**Esquema 3.** Método 3 de obtenção de  $\alpha$ -bromoacetofenonas:  $C_6H_5N^+(CH_3)_3Br_3^-$  em THF

**Tabela 1.** Métodos empregados na obtenção de  $\alpha$ -bromoacetofenonas, com respectivos rendimentos ( $\alpha$ -bromoacetofenonas;  $\alpha,\alpha$ -dibromoacetofenonas)

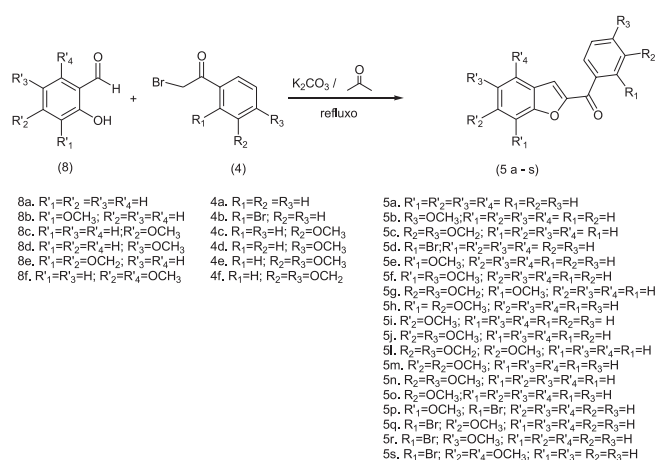
Métodos	4 : 7 (%)					
	a	B <sup>b</sup>	c	d	e	f
$Br_2$ / éter	50:30	-	-	50:23	-	68:8
$CuBr_2$	90:5	80:5	-	78:10	-	79:13
$C_6H_5N^+(CH_3)_3Br_3^-$ <sup>a</sup>	70:5	76:7	90:0	85:3	70:7	90:0

a) Rendimentos calculados após cromatografia em sílica gel (20%-EtOAc/Hex); b) rendimentos calculados após cromatografia em sílica gel.

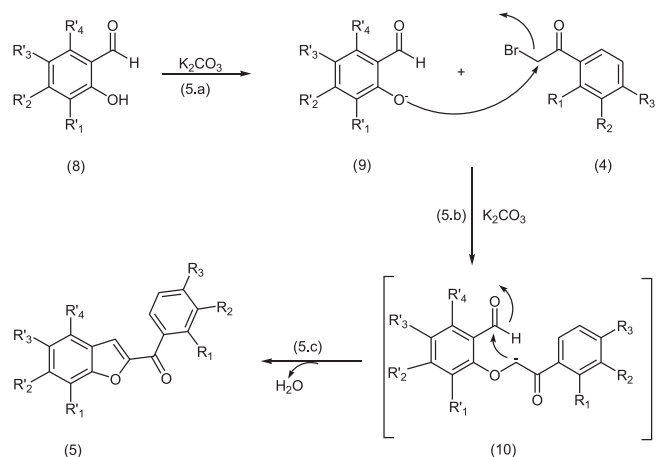
seca com  $K_2CO_3$ , sob refluxo por 4 h, resultou nas benzoil-benzofuranas (**5a-s**) (Esquema 4), através de uma ciclização intramolecular. Os rendimentos obtidos assim como o grau de pureza apresentaram-se satisfatórios, conforme indicado na Tabela 2.

O mecanismo proposto para a formação do anel benzofurânico (Esquema 5), a partir da reação de alquilação entre **4** e **8**, consiste de 3 etapas. Na primeira (5.a), acreditamos que o tratamento do *ortho*-hidroxibenzaldeído (**8**) com  $K_2CO_3$  levará à formação do

fenolato (**9**). Na sequência, (5.b), o fenolato intermediário (**9**) desloca o halogênio da  $\alpha$ -haloacetona (**4**), formando o intermediário (**10**).



**Esquema 4.** Síntese de benzoilbenzofuranas **5** a partir de  $\alpha$ -bromoacetofenonas **4** e de 2-hidroxi-benzaldeído **8**



**Esquema 5.** Mecanismo de ciclização intramolecular na formação de benzoilbenzofuranas **5**

**Tabela 2.** Formação de benzoil-benzofuranas **5**

Entrada	Benzoilbenzofuranas ( <b>5</b> )	Rend. (%) <sup>a</sup>	p.f. (°C) <sup>b</sup>
1	<b>5a.</b> $R'_1=R'_2=R'_3=R'_4=R_1=R_2=R_3=H$	70	90
2	<b>5b.</b> $R_3=OCH_3; R'_1=R'_2=R'_3=R'_4=R_1=R_2=H$	71	91
3	<b>5c.</b> $R_2=R_3=OCH_3; R'_1=R'_2=R'_3=R'_4=R_1=H$	90	81
4	<b>5d.</b> $R_1=Br; R'_1=R'_2=R'_3=R'_4=R_2=R_3=H$	85	óleo
5	<b>5e.</b> $R'_1=OCH_3; R'_2=R'_3=R'_4=R_1=R_2=R_3=H$	76	59
6	<b>5f.</b> $R'_1=R_3=OCH_3; R'_2=R'_3=R'_4=R_1=R_2=H$	90	80
7	<b>5g.</b> $R_2=R_3=OCH_2; R'_1=OCH_3; R'_2=R'_3=R'_4=R_1=H$	70	96
8	<b>5h.</b> $R'_1=R_2=OCH_3; R'_2=R'_3=R'_4=R_1=R_3=H$	89	óleo
9	<b>5i.</b> $R'_2=OCH_3; R'_1=R'_3=R'_4=R_1=R_2=R_3=H$	85	93-95
10	<b>5j.</b> $R'_2=R_3=OCH_3; R'_1=R'_3=R'_4=R_1=R_2=H$	85	142
11	<b>5l.</b> $R_2=R_3=OCH_2; R'_2=OCH_3; R'_1=R'_3=R'_4=R_1=H$	80	145
12	<b>5m.</b> $R'_2=R_2=OCH_3; R'_1=R'_3=R'_4=R_1=R_3=H$	83	75
13	<b>5n.</b> $R_2=R_3=OCH_3; R'_1=R'_2=R'_3=R'_4=R_1=H$	85	62
14	<b>5o.</b> $R_2=OCH_3; R'_1=R'_2=R'_3=R'_4=R_1=R_3=H$	70	75
15	<b>5p.</b> $R'_1=OCH_3; R_1=Br; R'_2=R'_3=R'_4=R_2=R_3=H$	95	óleo
16	<b>5q.</b> $R_1=Br; R'_2=OCH_3; R'_1=R'_3=R'_4=R_2=R_3=H$	96	82
17	<b>5r.</b> $R_1=Br; R'_3=OCH_3; R'_1=R'_2=R'_4=R_2=R_3=H$	95	76
18	<b>5s.</b> $R_1=Br; R'_2=R'_4=OCH_3; R'_1=R'_3=R_2=R_3=H$	98	98-100

a) Rendimentos calculados após cromatografia em sílica gel (20%-EtOAc/Hex); b) determinados após recristalização

Finalmente em (5.c), observamos a remoção do próton vicinal à carbonila e subsequente condensação, formando o sistema benzoilbenzofurânico (5).

Com esta abordagem, as benzoil-benzofuranas foram obtidas em excelentes rendimentos, que não parecem ser afetados pela substituição do anel aromático em várias posições.

## CONCLUSÃO

Uma nova metodologia para a síntese de  $\alpha$ -bromo-acetofenonas (4a-f), e a aplicação destas na obtenção de 2-benzoil-benzofuranas (5a-s), através da reação de *o*-alquilação com 2-hidroxibenzaldeídos substituídos (8a-f) foi detalhadamente apresentada em excelentes rendimentos.

Diante da importância química e farmacológica desses compostos, e da baixa eficiência das demais metodologias em relação à regioselectividade destes sistemas, explorando uma reação quimiosseletiva de bromação alifática em várias acetofenonas, a nova rota sintética desenvolvida abre um caminho prático e versátil de preparação destas substâncias.

## AGRADECIMENTOS

À CAPES, CNPq, FAPERJ e FUJB pelo apoio financeiro e bolsas de estudo concedidas e às Centrais Analíticas IQ/UFRJ, NPPN-UFRJ e INCQS- FIOCRUZ.

## REFERÊNCIAS

- Bu'lock, J. D.; Hudson, A. T.; Kaye, B.; *Chem. Commun.* **1967**, 814.
- Proksch, P.; Rodriguez, E.; *Phytochemistry* **1983**, 22, 2335.
- Basnet, P.; Kadota, S.; Terashima, S.; Shimizu, M.; Namba, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 1238.
- Nomura, T.; Fukai, T.; Matsumoto, J.; Ohmori, T.; *Planta Med.* **1982**, 46, 28.
- Kuo, G. Y.; Ross, S. T.; *J. Heterocycl. Chem.* **1978**, 15, 1489.
- Goldenberg, C.; Wandestrück, R.; Vanmeerbeeck, C.; Descamps, M.; Richard, J.; Bauthier, J.; Charlier, R.; *Eur. J. Med. Chem.* **1977**, 12, 81; Mustafa, A.; *Benzofurans*, John Wiley & Sons: New York, 1974.
- Buu-Hoï, N. P.; Bisagni, E.; Royer, R.; Routier, C.; *J. Chem. Soc.* **1957**, 625.
- Singh, V. B.; Vaughan, W. E. M.; *Chem. Abstr.* **1970**, 73, 97166.
- Rap, E.; *Berichte* **1895**, 26, 2901.
- Dai, W.-M.; Lai, K. W.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9377.
- Ono, M.; Kung, M.-P.; Hou, C.; Kung, H. F.; *Nucl. Med. Biol.* **2002**, 29, 633.
- Smith, R. A.; Chen, J.; Mader, M. M.; Muegge, I.; Moehler, U.; Katti, S.; Marrero, D.; Stirtan, W. G.; Weaver, D. R.; Xiao, H.; Carley, W.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2875.
- Perrin, D. D.; Armarego, W. L.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3<sup>rd</sup> ed., Butterworth-Heinemann Ltd.: Londres, 1988.
- Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- Krüger, G.; Keck, J.; Noll, K.; Pieper, H.; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **1984**, 34, 1612.
- Lopes, C. C.; Carvalho, J. R. M.; Cardoso, J. N.; Miranda, M. G.; Alves, G. B. C.; Lopes, R. S. C.; *Ciência Hoje* **2005**, 36, 44.
- Azevedo, M. S.; Alves, G. B. C.; Cardoso, J. N.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; *Synthesis* **2004**, 1262.
- Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Mazzei, A. L. A.; Cardoso, J. N.; Silva, J. C.; *Br PI 0400467-1*, **2004**.
- Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; Miranda, M. G.; Carvalho, J. R. M.; Cardoso, J. N.; Alves, G. B. C.; *Br PI 0404130-5*, **2004**.
- Lopes, C. C.; Pereira, L. G.; Silva, J. A.; Cardoso, J. N.; Lopes, R. S. C.; *World Intellectual Property Office- Patent Cooperation Treaty*, New York-USA, **2004**.
- Santos, R. P.; Amorim, M. B.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; *Quim. Nova* **2003**, 26, 216.
- Nery, M. S.; Ribeiro, R. P.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; *Synthesis* **2003**, 272.
- Da Silva, J. A.; Felcman, J.; Merce, A. L. R.; Mangrich, A. S.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 356, 155.
- Lopes, C. C.; Silva, J. A.; Cardoso, J. N.; Pereira, L. G.; Lopes, R. S. C.; *Br PI 0307864-7*, **2003**.
- Lopes, C. C.; Silva, J. A.; Felcman, J.; Lopes, R. S. C.; Villar, J. D. F.; *Spectrosc. Lett.* **2002**, 35, 643.
- Santos, R. P.; Lopes, C. C.; Lopes, R. S. C.; *Synthesis* **2001**, 845.
- Ha, H. R.; Follath, F.; *Curr. Drug Metab.* **2004**, 5, 543.
- Gautier, P.; Guillemare, E.; Djandjighian, L.; Marion, A.; Planchenaut, J.; Bernhart, C.; Herbert, J. M.; Nisato, D.; *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2004**, 44, 244.
- Tsagalou, E. P.; Anastasiou-Nana, M. T.; Charitos, C. E.; Sifakas, C. X.; Drakos, S. G.; Ntalianis, A.; Terrovitis, J. V.; Mavrikakis, E. M.; Doufas, A.; Nanas, J. N.; *Resuscitation* **2004**, 61, 83.
- March, J.; *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*, 5<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons: New York, 2001.
- Marquet, A.; Jacques, J.; *Tetrahedron Lett.* **1959**, 9, 24.
- Visweswariah, S.; Prakash, G.; Bhushan, V.; Chandrasekaran, S.; *Synthesis* **1982**, 309.