

Reações de aminação de 2-bromopiridina: uma comparação entre as reações de Ullmann e Buchwald-Hartwig promovidas por microondas

Ricardo Stutz Yaunner (IC) e Joaquim Fernando Mendes da Silva* (PQ)

joaquim@iq.ufrj.br

Laboratório de Química Medicinal do Pólo de Xistoquímica do Instituto de Química da UFRJ, Av. Athos da Silveira Ramos, 149, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ, 21941-909.

Palavras Chave: Piridinas, Transporte P, Aminoação, Reação de Ullmann, Reação de Buchwald-Hartwig, Microondas

Introdução

Reações de aminação de sistemas aromáticos e heteroaromáticos constituem etapas importantes na síntese de fármacos. Dentre as metodologias disponíveis para esta funcionalização, encontram-se as reações de Ullmann e Buchwald-Hartwig, que empregam, respectivamente, Cu(I) e Pd(0) como catalisadores. Visando desenvolver sistemas piridínicos contendo cicloalquilaminas ligadas na posição 2 do anel, com potencial atividade antidepressiva por interação com o transporte P, estudamos a reação de 2-bromopiridina e cicloalquilaminas na presença de CuI e de Pd/C, comparando rendimentos destas reações quando submetidas a aquecimento térmico convencional e por ação de microondas.

Resultados e Discussão

Em uma primeira etapa, estudamos a reação entre 2-bromopiridina e piperidina na presença de um dos catalisadores acima, com aquecimento térmico ou microondas (forno caseiro adaptado com chaminé, que permite montagem de aparelhagem de refluxo). Os resultados obtidos encontram-se descritos no Gráfico 1.

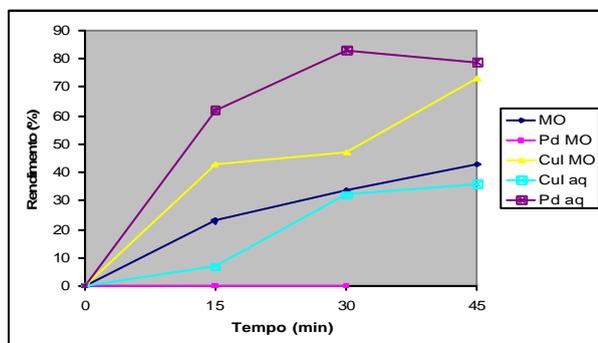


Gráfico 1. Reações de 2-bromopiridina e piperidina. MO = aquecimento em forno de microondas; aq = aquecimento térmico (banho de óleo)

As reações empregando Pd/C e microondas foram ineficientes devido à projeção do meio reacional. De forma a controlar o aquecimento do meio, empregamos a técnica de MORE (reações de realce em forno de microondas). A introdução de um becher contendo água dentro do forno de microondas permitiu o controle do aquecimento do meio reacional, levando a taxas de conversão (CG-EM) semelhantes às obtidas com Pd/C e aquecimento em placa. Entretanto, foi possível observar a formação de produtos de *homocoupling* (2,2'-bipiridina) nas reações catalisadas por Pd, o que não se observa nas reações de Ullmann. Posteriormente, realizamos estas reações em reator de microondas, e a reação de Ullmann levou à conversão total de 2-bromopiridina em 2-piperidilpiridina, sem formação de 2,2'-bipiridina, em potência de 100 W por 30 minutos. Nesta mesma potência, a reação de Buchwald-Hartwig gerou 26% do produto desejado e 29% do produto de *homocoupling*.

Em seguida, exploramos a reação entre 2-bromopiridina e morfolina ou N-metilpiperazina. Da mesma forma que nas reações anteriores, as reações envolvendo Pd(0) geram uma mistura de produtos de *homo* e *heterocoupling*, enquanto que a reação de Ullmann leva apenas à formação do produto de *heterocoupling* em rendimentos entre 90 a 98%, mesmo empregando o forno de microondas convencional.

Conclusões

Dentre as metodologias estudadas, a mais adequada para a obtenção de 2-cicloalquilaminopiridinas a partir de 2-bromopiridina é a reação de Ullmann com aquecimento promovido por microondas, quando se obtêm altas taxas de conversão, sem a formação de produto de *homocoupling*.

Agradecimentos

À FAPERJ pelo apoio financeiro e pela bolsa de Iniciação Científica de Ricardo S. Yaunner.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

Al-Damluji S. & Ganellin C.R. ; *Bioorg.& Med. Chem.*, 2005, 13,3681-3689.

Sanseverino, A. M. ; *Quím. Nova* 2002,25 ,660-667

Elschenbroich, Ch. & Salzer, A *Organometallics – A concise introduction*. 2nd ed., VCH, Weinheim, 1992, 491 p.