

Síntese de novos β -aminoálcoois quirais via reação de Heck: aplicação na arilação enantiosseletiva de aldeídos.

Angélica Venturini Moro (PG),¹ Carlos Roque Duarte Correia (PQ),^{1,*} Diogo Seibert Lüdtkke (PQ)^{2,*}

¹ Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C.P. 6154, CEP. 13084-917, Campinas, SP.

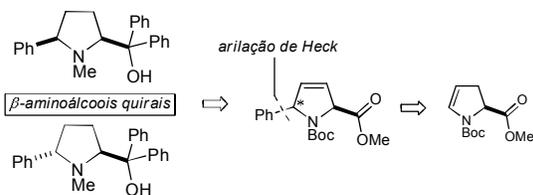
² Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, CEP. 05508-900, São Paulo, SP.

roque@iqm.unicamp.br e dsludtke@usp.br

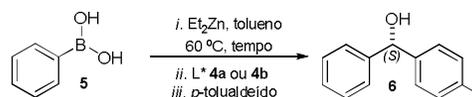
Palavras Chave: aminoálcoois, troca boro-zinco, catálise assimétrica, reação de Heck, sal de diazônio, paládio.

Introdução

A arilação catalítica enantiosseletiva de aldeídos com reagentes organozinco é uma importante ferramenta na síntese de diarilmetanóis quirais, que são precursores de compostos que apresentam atividade farmacológica.¹ A síntese de novos ligantes quirais mais potentes, capazes de fornecer os produtos de arilação em maiores níveis de enantiosseleção é desejada.² Nesse contexto, planejou-se a síntese de novos aminoálcoois quirais via reação de Heck.³



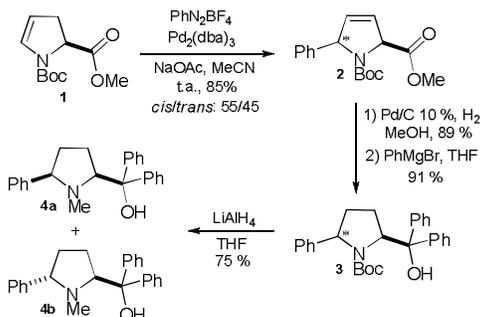
grupo arila. Dessa forma, tratamento do $\text{PhB}(\text{OH})_2$ com Et_2Zn , leva a formação de PhZnEt , que é a espécie efetiva que se adiciona ao aldeído. Na busca de uma condição ótima, foram realizadas variações em alguns parâmetros como tempo de troca B-Zn, temperatura e quantidade de ligante.



| # | t (h) | troca B-Zn | L* (mol%) | T (°C) | rend (%) | ee (%) |
|---|-------|------------|-----------|--------|----------|--------|
| 1 | 12 | | 4a (10) | 25 | 98 | 75 |
| 2 | 12 | | 4a (10) | 0 | 98 | 96 |
| 3 | 1 | | 4a (10) | 0 | 98 | 90 |
| 4 | 12 | | 4a (05) | 0 | 72 | 74 |
| 5 | 12 | | 4a (10) | -40 | 60 | 98 |
| 6 | 1 | | 4a (10) | -20 | 99 | 91 |
| 7 | 12 | | 4b (10) | 0 | 86 | 95 |
| 8 | 1 | | 4b (10) | -20 | 80 | 90 |

Resultados e Discussão

Os ligantes quirais foram sintetizados, inicialmente, através da reação de Heck do enecarbamato **1** com o sal de fenildiazônio, que ocorre rapidamente na presença de 4 mol% de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. A mistura de diastereoisômeros *cis/trans* **2**, gerada na reação de Heck, foi hidrogenada, seguida da adição de PhMgBr , levando aos álcoois **3**. Por fim, o grupamento Boc foi reduzido a amina terciária, pelo uso de LiAlH_4 e os dois diastereoisômeros **4a** e **4b** foram separados por coluna cromatográfica.



De posse dos ligantes quirais, os mesmos foram aplicados na arilação assimétrica do *p*-tolualdeído, empregando-se o ácido fenilborônico como fonte do

Dentre as diferentes condições testadas, observou-se que a melhor condição é aquela que emprega 10 mol% do ligante, a 0 °C, fornecendo o diarilmetanol **6** em um ee de até 96 %. Cabe salientar que em todos os casos o produto de configuração (S) foi obtido preferencialmente, independentemente do ligante utilizado (*cis* ou *trans*). Além disso, ambos os aminoálcoois fornecem o produto de arilação em níveis comparáveis de enantiosseleção.

Conclusões

Até o momento, excelentes e promissores resultados foram obtidos com os novos β -aminoálcoois quirais, sintetizados a partir do aduto de Heck **2**. Refinamento da estrutura do ligante e extensão dessa metodologia para outros substratos encontram-se em andamento.

Agradecimentos

Fapesp, CNPq, Capes.

¹ Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.

² Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Schneider, P. H.; Vargas, F.; Schneider, A.; Wessjohann, L. A.; Paixão, M. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7827.

³ Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *5*, 305.