

Aplicação da Reação de Acoplamento Heck na Síntese Seletiva de Olefinas Trissubstituídas.

Sílvia Poersch (IC); Jones Limberger (PG); Adriano Lisboa Monteiro* (PQ).

Instituto de Química, UFRGS, Av. Bento Gonçalves 9500, Caixa Postal 15003, CEP 91501-970, Porto Alegre - RS.

* adriano.monteiro@ufrgs.br.

Palavras Chave: Acoplamento Heck, Paládio, Olefinas Trissubstituídas, Tamoxifeno.

Introdução

A síntese de olefinas tri e tetrassubstituídas com alto controle estérico representa um relevante desafio em síntese orgânica¹. Um exemplo de uma importante olefina tetrassubstituída é o Z-tamoxifeno (**1**), fármaco muito utilizado no tratamento do câncer de mama^{2,3}. Uma forma interessante de sintetizar este tipo de olefinas é através de reações de acoplamento C-C (Suzuki ⁴, Heck, etc). Nesse trabalho, foram desenvolvidas metodologias para a reação de Heck, que levassem, com alto rendimento e controle estérico a uma olefina trissubstituída que é um intermediário sintético na obtenção do Z-tamoxifeno (Fig. 1).

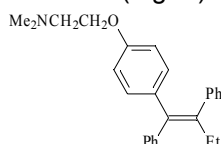


Figura 1: Estrutura do Z-tamoxifeno.

Resultados e Discussão

Os acoplamentos foram realizados entre o estilbeno e o bromoanisol (Fig. 2). Os parâmetros reacionais foram otimizados em termos de base, ligante fosforado e reagente limitante.

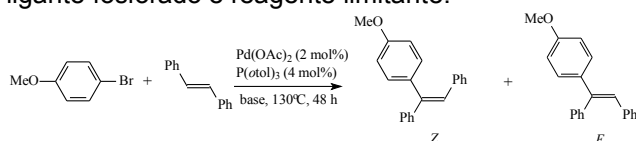


Figura 2. Síntese da olefina trissubstituída.

Na Tabela 1 estão expressos os resultados obtidos quando se variou a base. Três bases foram testadas: K₂CO₃, Et₃N e NaOAc. Com a utilização de K₂CO₃ obteve-se alto rendimento e apreciável controle estérico, portanto esta foi a base de escolha.

Tabela 1. Reação de Heck variando-se a base:

Base	Conv (%)	Rend (%)	Regio (Z:E)
K ₂ CO ₃	99	79	17:83
Et ₃ N	51	47	27:73
NaOAc	74	57	28:72

Estilbeno (0,5 mmol), bromoanisol (1 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), P(o-toluil)₃ (4 mol%), base (1 mmol), DMF (4 mL), 48h, 130°C.

Em relação aos ligantes fosforados, três deles foram testados: PPh₃, Dppf e P(o-toluil)₃. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 2. Com a utilização de Dppf não se observou formação de produto. Com a utilização de PPh₃ observou-se alta regioseletividade, porém a conversão foi muito baixa. Já, com P(o-toluil)₃ obteve-se conversão praticamente completa e apreciável razão Z:E. Portanto o ligante de escolha para esta reação é a P(o-toluil)₃.

Tabela 2. Reação de Heck variando-se a fosfina.

Fosfina	Conv (%)	Rend (%)	Regio (Z:E)
PPh ₃	2	2	0:100
Dppf*	-	-	-
P(o-toluil) ₃	99	79	17:83

Estilbeno (0,5 mmol), bromoanisol (1 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mol%), fosfina (4 mol%), K₂CO₃ (1 mmol), DMF (4 mL), 48h, 130°C.

Normalmente, numa reação de Heck, utiliza-se o brometo de arila em excesso, pois facilita a separação dos produtos, uma vez que o substrato olefínico é totalmente consumido. Neste trabalho testou-se também a utilização de um excesso de trans-estilbeno, pois a separação desta olefina do produto trissubstituído é totalmente viável. Com esta metodologia obteve-se conversão completa (>99%), relação Z:E de 15:85, porém o rendimento baixou para 34 %.

Conclusões

Foi desenvolvida uma metodologia para a síntese da olefina trissubstituída em questão, com alto rendimento (~80%) e satisfatório controle estérico (Z:E = 17:83).

Agradecimentos

Ao CNPq (S.P.) e a CAPES (J.L.) pelas bolsas.

¹ Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698.

² Jordan, V. C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, *2*, 205.

³ Jordan, V. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 883.

⁴ Nunes, C. M.; Steffens, D.; Monteiro, A. L. *Synlett* **2007**, 103.