Síntese Estereosseletiva de Novas 5-Arilprolinas e seu Uso como Organocatalisadores em Reações de Mannich Multicomponente

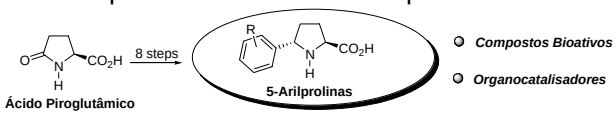
Marla Narciso Godoi (PG), Marcelo Rodrigues dos Santos (PG), Luis Eduardo Roberto (IC) e Carlos Roque Duarte Correia (PQ)*.

Instituto de Química - UNICAMP - CP 6154 - CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil

Palavras-chave: 5-Arilprolinas, Aminoácidos não naturais, Arilação de Heck, Enecarbamato.

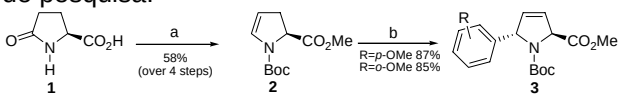
Introdução

O uso de moléculas orgânicas pequenas em catálise assimétrica tem se mostrado uma metodologia promissora e vem recebendo grande atenção do meio acadêmico. Estudos desenvolvidos por List e Barbas em 2000 envolvendo o uso da L-prolina como organocatalisador marcam o início da reinvestigação desta área.[1] Análogos da prolina têm emergido como catalisadores vantajosos, sendo utilizados em diversos tipos de transformações assimétrica. Novas metodologias têm sido exploradas para a obtenção de análogos da prolina, porém há poucos métodos para a síntese de arilprolinas, em particular 5-arilprolinas. Além disso, existem alguns inconvenientes associados ao uso do aminoácido natural, como por exemplo sua baixa solubilidade em solventes orgânicos. Sendo assim, neste trabalho demonstramos a utilização da reação de arilação de Heck com sais de diazônio como etapa-chave na síntese de novas 5-arilprolinas. Além disso, resultados preliminares relacionados a aplicação destes compostos como organocatalisadores em reação de Mannich multicomponente também serão apresentados.



Resultados e Discussão

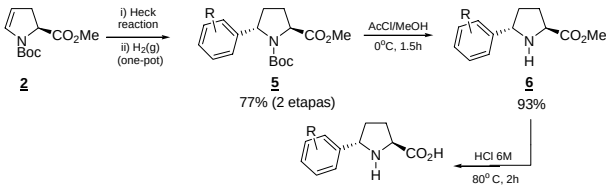
Neste trabalho apresentaremos a síntese de novas prolinas empregando uma reação de arilação de Heck altamente estereosseletiva da olefina **2** com sais de diazônio. A olefina **2** foi preparada em bom rendimento global a partir do ácido piroglutâmico **1** usando metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.[2]



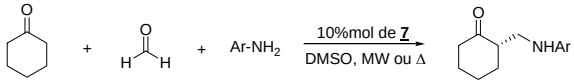
a) i.$SOCl_2$, MeOH, ta, 2h ii) $NaBH_4$/HCl, EtOH iii) TFAA, 2,4-lutidine, toluene
b) CH_3CN, 4%mol $Pd(dba)_3$.dba, 1.1 equiv. ArN_2BF_4, 30min t.a.

A reação de arilação de Heck da olefina **2** foi realizada em excelente diastereosseletividade e bons rendimentos, fornecendo os adutos arilados **3** *trans* como isômero principal em escala multigrama.

A etapa de arilação de Heck e hidrogenação catalítica foram realizadas *one-pot* para obtenção da arilprolina **5.** Em seguida, a remoção do grupamento Boc foi realizada com cloreto de acetila em metanol para fornecer o respectivo aminoéster **6** em ótimo rendimento. Subsequente hidrólise do éster *trans* em meio ácido resultou no correspondente aminoácido arilado **7**.



Experimentos envolvendo a aplicação de **7** como organocatalisador em reações de Mannich vêm sendo realizados e alguns resultados preliminares são mostrados a seguir.



Entrada	Ar	Tempo [min]	Yield [%]	ee [%][c]
1[a]	Ph	150	54	52
2[a]	*p*-OMePh	150	66	59
3[b]	*p*-OMePh	150	61	58

[a] Δ, 65°C [b] MW, 65°C, frasco aberto [c] HPLC coluna quiral Chiralcel-OD

Conclusões

A reação de arilação de Heck com sais de diazônio permitiu a construção de 3-pirrolidinas 2,5-dissubstituídas **3**. O composto **3a** serviu como intermediário chave para síntese estereosseletiva de um novo análogo da prolina em escala multigrama. Os primeiros resultados aplicando a 5-arilprolina **7** como organocatalisador foram modestos e necessitam maior investigação, novos estudos se encontram em andamento em nosso laboratório.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e CNPQ.

[1] List, B. L., R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000,** 122, 2395 [2] Severino, E.; Costenaro, E. R.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305-308.