

Arilação de α -acetóxi/acetamidoésteres empregando sais de arenodiazônio

Carlos Roque D. Correia¹ (PQ)*, Francisco de Azambuja¹ (PG)

¹Laboratório de Síntese de Substâncias Orgânicas – Instituto de Química - C. Postal nº 6154
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP 13083-970, Campinas, SP, Brasil
roque@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: *ariiação de Heck, paládio, sais de arenodiazônio, α -acetóxiésteres, α -acetamidoésteres*

Introdução

Esqueletos carbônicos do tipo α -(hidróxi ou amino)ácidos estão presentes em inúmeras moléculas com atividade biológica já descrita.¹ Estes motivos estruturais podem ser preparados por diversas vias sintéticas, entre elas a reação de Heck empregando haletos de arila.

Reações de Heck são protocolos para a formação de ligações C-C mediados por Pd⁰. A reação de Heck-Matsuda,² que emprega sais de arenodiazônio ao invés de haletos de arila, apresenta diversas vantagens sobre a reação de Heck tradicional: não utilização de atmosfera inerte, além de, geralmente, aquecimento e tempos reacionais menores. Obtenção de compostos quirais, derivados da fenilalanina e de α -hidroxiácidos de interesse, são os alvos sintéticos básicos deste estudo.

Resultados e Discussão

A reação de ariiação de Heck do α -acetóxiéster **1** foi estudada empregando-se o sal de 4-metóxiifenildiazônio **2** (Figura e Tabela 1). Dentre os vários solventes testados (puros e misturas, inclusive aquosas), a performance foi melhor para solventes mais polares (THF, MeOH e MeCN). O catalisador Pd₂.dba₃ foi sempre mais eficiente que Pd(OAc)₂. O meio básico mostrou-se necessário e a troca da base de acetato de sódio para 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina (entradas 2 e 4, Tabela 1), além da troca da acetonitrila para benzonitrila (entradas 4 e 5, Tabela 1) resultaram em um aumento significativo do rendimento.

Inicialmente, aquecimento do meio reacional não se mostrou eficaz (entradas 1,2 e 3, Tabela 1), mas o uso de benzonitrila permitiu alcançar temperatura de 110 °C (entrada 6, Tabela 1), o que em conjunto com a troca da base foi determinante para a obtenção do rendimento de 59% do aduto desejado **3**. A olefina e o sal, assim como a base foram utilizados em quantidades equimolares. Não foi necessário o uso de aditivos, como fosfinas e sais de amônio quaternário, geralmente empregados em reações de Heck tradicionais.

Figura 1. Ariiação do α -acetóxiéster **1**

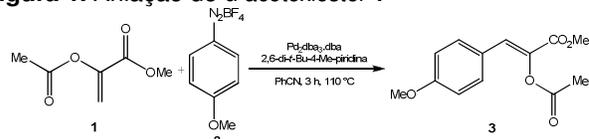


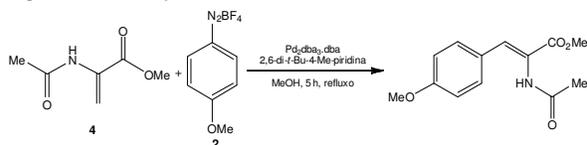
Tabela 1. Resumo da evolução da reação ao longo do estudo^a

	Solv.	T (°C)	Base	t (h)	Rend. (%)
1	MeCN	t.a.	NaOAc (3 eq.)	2 ^b	14
2	MeCN	90	NaOAc (3 eq.)	2 ^b	14
3	MeOH	70	NaOAc (3 eq.)	2 ^b	16
4	MeCN	90	Pir. ^e (3 eq.)	9,5 ^c	36
5	PhCN	90	Pir. ^e (1 eq.)	6 ^c	47
6	PhCN	110	Pir. ^e (1 eq.)	3 ^c	59
7	PhCN	110 ^d	Pir. ^e (1 eq.)	0,5 ^c	53

^a catalisador Pd₂dba₃ e quantidade equimolar de sal e olefina em todos os casos; ^b fixado para comparação sob mesma condição; ^c até o consumo do sal de diazônio; ^d aquecimento por microondas; ^e 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina.

A ariiação do α -acetamidoéster **4** foi efetuada em 52% de rendimento (Figura 2) e os estudos para otimização deste protocolo estão em andamento.

Figura 2. Ariiação do α -acetamidoéster **4**



Por comparação com dados descritos na literatura,¹ ambas as ariiações foram totalmente estereosseletivas para o isômero *Z*.

Conclusões

Os adutos de Heck precursores de α -(hidróxi ou amino)ésteres foram obtidos por rota direta e sem uso de aditivos. A otimização deste protocolo está em andamento.

Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq.

¹ a) Bernier, D.; Brückner, R. *Synthesis* **2007**, 2249; b) Vries, A. H. M. *et. al. J. Organomet. Chem.* **2003**, 687, 494.

² Beletskaya, I. P., Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.