

Efeito Eletrônico na Diastereosseletividade da Reação de Heck do Cinamato de Metila com Sais de Arenodiazônio e Aplicações Sintéticas.

Julio Cezar Pastre (PG) e Carlos Roque Duarte Correia* (PQ).

Instituto de Química - UNICAMP - CP 6154 - CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil. *roque@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: reação de Heck, sais de arenodiazônio, paládio, efeito eletrônico, indatralina, sertralina.

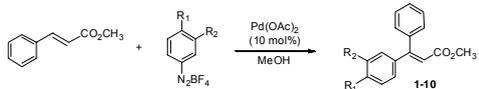
Introdução

A arilação de Heck é uma das mais importantes reações para a formação de ligações C-C catalisadas por Pd e apresenta aplicações sintéticas bastante diversificadas.¹ Dentre os vários agentes arilantes disponíveis para a reação de Heck, o uso de sais de arenodiazônio é um dos menos explorados, apesar de suas inúmeras vantagens sobre os eletrófilos tradicionais.² O acoplamento de acrilatos não substituídos já é descrito na literatura, porém o uso de substratos mais complexos é escasso, geralmente resultando em baixas conversões e rendimentos. Deste modo, decidimos investigar a reação de Heck do cinamato de metila com sais de arenodiazônio, com vistas a sua aplicação em sínteses totais.

Resultados e Discussão

Após uma extensiva investigação, as melhores condições reacionais foram definidas pelo uso de metanol e acetato de Pd(II) como catalisador, sem a adição de base. Este protocolo foi aplicado a diversos sais de arenodiazônio e exemplos selecionados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Reação de Heck do cinamato de metila com sais de arenodiazônio.



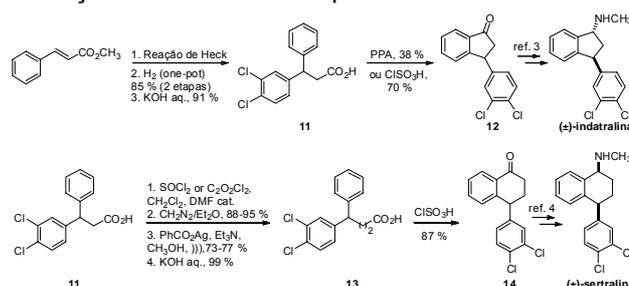
	R ¹	R ²	T/°C	t/h	Rend./% [a]	E/Z [b]
1	OCH ₃	H	65	2	1 (86)	70:30
2	F	H	65	2	2 (67)	94:06
3	Cl	Cl	65	1	3 (70)	92:08
4	Cl	Cl	ta.	3	3 (79)	97:03
5	NO ₂	H	65	2	4 (98)	96:04
6	Cl	H	65	1	5 (95)	95:05
7	Br	H	65	1	6 (94)	81:19
8	OH	H	65	2	7 (93)	70:30
9	H	NO ₂	65	0,5	8 (93)	97:03
10	H	H	ta.	24	9 (86)	—
11	OCH ₃	OCH ₃	65	2	10 (58)	60:40

[a] Rendimentos isolados. [b] Diastereosseletividades determinadas por CG, CG/MS e confirmadas por RMN de ¹H.

Como pode ser observado, as melhores diastereosseletividades foram alcançadas com sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de

elétrons. Estes resultados são muito interessantes porque demonstram pela primeira vez uma acentuada dependência da diastereosseletividade da reação de Heck com a natureza eletrônica do eletrófilo empregado. Estes resultados sugerem fortemente que a fonte da estereosseletividade desta reação de Heck resulta de uma equilibração pela readição do PdH à ligação dupla do aduto de Heck, claramente ocorrendo numa maior extensão com enoatos mais ricos eletronicamente.

Finalmente, para demonstrar a versatilidade desta metodologia, ela foi aplicada na síntese formal total de compostos farmacologicamente ativos, como a indatralina e a sertralina, empregando-se as condições descritas no Esquema 1.



Esquema 1. Sínteses formais totais da indatralina e da sertralina.

Conclusões

Um eficiente e estereosseletivo protocolo para a preparação de acrilatos β,β-dissubstituídos foi desenvolvido. Este método baseia-se numa reação de Heck do cinamato de metila com sais de arenodiazônio contendo grupos doadores e retiradores de elétrons. A diastereosseletividade da reação de Heck apresenta uma alta dependência com a natureza eletrônica do sal de arenodiazônio empregado. A metodologia ainda fornece uma rota conveniente para 3-arilindanonas e 4-ariltetralonas, permitindo as sínteses formais totais da indatralina e da sertralina.

Agradecimentos

Agradecemos a FAPESP pelo apoio financeiro.

¹ Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771.

² Roglans, A. *et al.* *M. Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.

³ Froimowitz, M. *et al.* *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4981.

⁴ Davies, H. M. L. *et al.* *Org. Lett.* **1999**, *1*, 233.