

Acoplamentos de Sonogashira empregando PdEnCat™: aplicação na síntese de moduladores de glutamato *mGlu5*

José C. Barros (PG), Andrea L. F. Souza (PQ), Joaquim F. M. da Silva* (PQ), Octavio A. C. Antunes* (PQ)

Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, av. Athos da Silveira Ramos 149, CT Bloco A, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-909, Brasil

* Este trabalho é dedicado a memória do Professor Octavio Antunes e da sua família

Palavras Chave: PdEnCat™, acoplamento de Sonogashira, moduladores de mglu5

Introdução

A reação de acoplamento carbono-carbono entre haloarenos e acetilenos, reação de Sonogashira, é uma metodologia versátil para construção de acetilenos dissustituídos com aplicação em síntese de produtos naturais e em química medicinal.

Recentemente, uma nova classe de catalisadores encapsulados de paládio foi desenvolvida. A família PdEnCat™ consiste em sais de paládio(II) encapsulados em uma matriz de poliuréia que estabiliza as espécies cataliticamente ativas de Pd¹. Estes catalisadores são estáveis, altamente ativos e facilmente recicláveis.

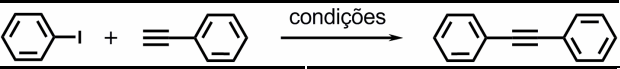
Nosso grupo estuda reações entre acetilenos e haloarenos envolvendo reações de Sonogashira e hidroarilação². O presente estudo consiste na aplicação deste catalisador encapsulado na reação de Sonogashira em um sistema livre de fosfina e de base orgânica, empregando um solvente ambientalmente tolerável.

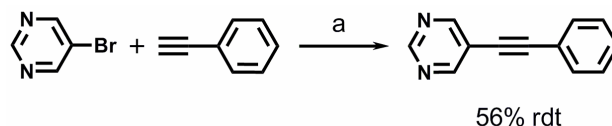
Resultados e Discussão

A partir da reação-modelo entre iodobenzeno e fenilacetileno foram avaliadas variáveis como solvente, base e temperatura. As melhores condições foram obtidas utilizando etanol como solvente em refluxo e hidróxido de potássio como base. A Tabela 1 ilustra uma comparação entre as condições da reação de Sonogashira tradicional³ e a nova metodologia⁴.

Fazendo uso do conceito de troca de halogênios (HALEX), a metodologia foi expandida para o acoplamento entre bromo-heteroaromáticos e fenilacetileno. Neste caso, foi possível preparar 5-(feniletinil)pirimidina, um antagonista do receptor de glutamato *mglu5*⁵ (Esquema 1).

Tabela 1. Comparação entre metodologias

	
Tradicional	Nova metodologia
PdCl ₂ (10 mol%)	PdEnCat™ 30 (0,08 mol%)
PPh ₃ – ligante	Sem ligante
CuI – co-catalisador	Sem co-catalisador
NEt ₃ – base orgânica	KOH – base inorgânica
NEt ₃ – solvente tóxico	EtOH – solvente não-tóxico
Rdt: 90%	Rdt: 90%



^a PdEnCat™ 30 (2 mol%), KOH (2 eq.), KI (3 eq.), EtOH, refluxo.

Esquema 1. Aplicação da nova metodologia

Conclusões

PdEnCat™ foi aplicado na reação de Sonogashira livre de fosfinas e aminas e sua aplicação na preparação de produto com interesse farmacológico.

Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ e FINEP

¹ Para revisões sobre PdEnCat™ ver: a) Akiyama, R. e Kobayashi, S. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 594. b) Barros, J. C. *Austr. J. Chem.* submetido.

² a) Barros, J. C.; Souza, A. L. F.; Lima, P. G.; Silva, J. F. M. e Antunes, O. A. C. *Appl. Organometal. Chem.* **2008**, 22, 249. b) Lima, P. G. e Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2506. c) Barros, J. C.; Souza, A. L. F.; Silva, J. F. M. e Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* submetido. d) Souza, R. O. M. A.; Bittar, M. S.; Mendes, L. V. P.; Silva, C. M. F.; Silva, V. T. e Antunes, O. A. C. *Synlett* **2008**, 1777.

³ Sonogashira, K.; Tohda, Y. e Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467.

⁴ Barros, J. C.; Souza, A. L. F.; Silva, J. F. M. e Antunes, O. A. C. *Cat. Commun.* submetido.

⁵ Sharma, S.; Rodriguez, A. L.; Conn, P. J.; Lindsley, C. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4098.