

Sínteses eficientes de 3-aryl-3,4-diidroisocumarinas e ftalídeos empregando a reação de Heck-Matsuda.

José Augusto Forni¹ (IC), André F.P. Biajoli¹ (PG), Eduardo Tanoue da Penha^{*1} (PG), Carlos Roque D. Correia¹ (PQ). eduardotanoue@click21.com.br

(1) Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C. P. 6154, CEP. 13084-917, Campinas, SP.

Palavras Chave: Heck-Matsuda, 3,4-diidroisocumarinas, ftalídeos, ciclização regioseletiva

Introdução

As 3-aryl-3,4-diidroisocumarinas e os ftalídeos são famílias de produtos naturais que se destacam por exibirem uma extensa lista de atividades biológicas relevantes.¹ Por exemplo, a phyllostulcin^{1a} é um adoçante mais eficaz que a sacarose e o ácido herbárico^{1b}, um ftalídeo isolado do fungo *Cladosporium herbarum*.

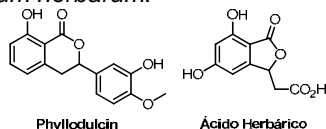


Figura 1. Exemplos de isocumarinas e ftalídeos

Dentre as metodologias sintéticas mais empregadas para a síntese destes núcleos, destacam-se as reações de litiação e as reações de ciclização eletrofílica². Estas, contudo, apresentam alguns inconvenientes, tais como o uso de reagentes caros e/ou várias etapas sintéticas. Empregando a reação de Heck-Matsuda³, desenvolvemos um protocolo eficiente para a síntese destes núcleos, a partir do sal *orto*-carboxílico arenodiazônio.

Resultados e Discussão

O acoplamento entre o sal de arenodiazônio (1) e a olefina (2) fornece os produtos (3) ou (4), dependendo da natureza eletrônica de R (Figura 2).

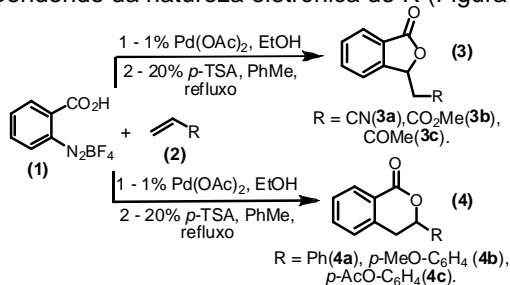


Figura 2. Variação no grupo R determinando o tipo de composto produzido na reação de Heck.

Em geral, a obtenção do produto ocorre em duas etapas. Após a obtenção do aduto de Heck, o composto bruto é submetido à reação de ciclização, envolvendo 20 mol% de ácido *p*-toluenosulfônico em refluxo de tolueno (3a, 3b e 4a, tabela 1).

No entanto, observamos que a reação de ciclização *in situ* só ocorre na presença de grupos fortemente

retiradores ou doadores de elétrons (3c e 4b, tabela 1). No caso do *p*-acetoxi estireno (4c) - fracamente doador – obtivemos o produto ciclizado 4-OH-C₆H₄ cumarina. Este resultado sugere que, após a reação de acoplamento, o grupo hidroxila é formado favorecendo a ciclização *in situ*.

Tabela 1. Formação de cumarinas e ftalídeos a partir do sal *orto*-carboxílico arenodiazônio.

| # | R | % ^{*1} | # | R | % ^{*1} |
|------------------|--------------------|-----------------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 3a ^{*3} | CN | 65 (77) ^{*2} | 4a | Ph | 86 (>99) |
| 3b | CO ₂ Me | 76 (95) | 4b | 4-MeO-C ₆ H ₄ | 45 |
| 3c | COMe | 65 | 4c ^{*4} | 4-AcO-C ₆ H ₄ | 63 |

*1 Rendimento para as duas etapas. *2 Rendimento para o aduto de Heck. *3 Empregou-se Pd₂(dba)₃ em MeCN. *4 O produto obtido foi a 4-OH-C₆H₄ cumarina correspondente.

A regioseletividade da reação de ciclização é condizente com a natureza do grupo R (Figura 3).

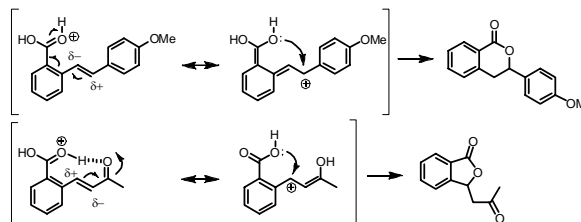


Figura 3. Proposta para a ciclização regioseletiva.

Conclusões

Foi desenvolvido um protocolo eficiente para a síntese de 3-aryl-3,4-diidroisocumarinas e ftalídeos a partir da reação de Heck-Matsuda. Quando R é um grupo doador de elétrons, temos uma ciclização do tipo 6-*endo-trig*, fornecendo uma diidroisocumarina. Por outro lado, quando R é um grupo retirador de elétrons, temos a ciclização do tipo 5-*exo-trig*, fornecendo o sistema ftalídeo.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq.

¹ (a) Dick, W. E.; Hodge, J. E. *J. Agric. Food Chem.* **1978**, *26*, 723-725.

(b) Choi, P. J.; Sperry, J., et al. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7388-7392.

² Napolitano, E. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 631

³ (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.

(b) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159-162.