

## Síntese de 2-hidróxi-4-arilpirróis via reação de Heck-Matsuda

Francisco de Azambuja\* (PG), Ariel L. L. García (PQ), Janaína P. Corrêa (IC), Carlos R. D. Correia (PQ)

Laboratório de Síntese de Substâncias Orgânicas – Instituto de Química – C. Postal n°6154  
Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP 13083-970, Campinas, SP, Brasil[fazambuja@iqm.unicamp.br](mailto:fazambuja@iqm.unicamp.br)Palavras Chave: *paládio, reação de Heck, sais de arenodiazônio, pirróis*

### Introdução

A arilação de olefinas mediada por Pd(0) usando sais de arenodiazônio como agentes arilantes é conhecida como reação de Heck-Matsuda.<sup>1</sup> De forma geral, esta variante da reação de Heck não requer a utilização de atmosfera inerte, fosfinas e é geralmente realizada com aquecimento e tempos reacionais menores, do que os empregados nos protocolos tradicionais.<sup>2</sup>

Nos últimos anos, os arilpirróis tem encontrado cada vez mais aplicações em medicina<sup>3</sup> e agricultura,<sup>4</sup> sendo a preparação de bibliotecas de tais compostos altamente desejada. Já a detecção e/ou o isolamento de hidroxipirróis tem se mostrado um fato bastante raro na literatura.<sup>5</sup> Neste trabalho, os resultados iniciais para a preparação de 2-hidróxi-4-arilpirróis são descritos.

### Resultados e Discussão

O 2-hidróxi-4-arilpirróis **3a** foi obtido inicialmente mediante a arilação da lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **1** com o sal de diazônio **2a** na presença de Pd(OAc)<sub>2</sub> em 98% de rendimento (Tabela 1). Metanol, etanol e acetonitrila foram testados como solvente e o segundo foi o mais eficiente. As reações conduzidas à temperatura ambiente mostraram-se melhores do que as sob aquecimento. A adição de ácido acético tornou a reação mais lenta e a presença de base não forneceu melhoras.

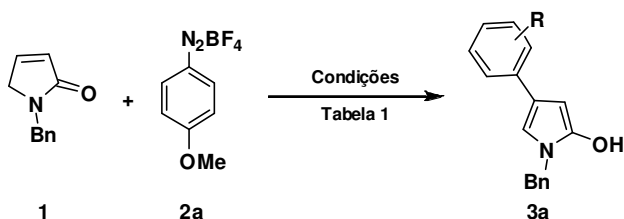


Figura 1. Avaliação da condição reacional

Tabela 1: Principais condições testadas para a obtenção do 2-hidróxi-4-arilpirróis **3a**

#	Solvente	Catalisador	T (°C)	Rend. (%)
1	MeCN	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	80	0
2	MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub>	65	52
3	MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub>	25	65
4	EtOH	Pd(OAc) <sub>2</sub>	25	98

A melhor condição (etanol, acetato de paládio, temperatura ambiente) foi então estendida a outros sais de diazônio e os 2-hidróxi-4-arilpirróis **3a-f** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 2).

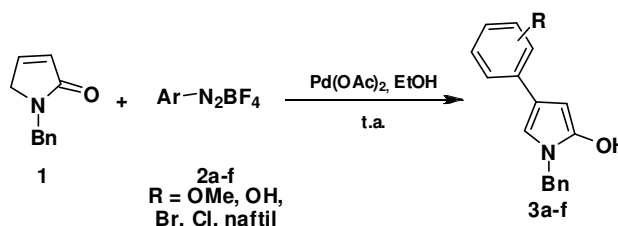


Figura 2. Avaliação do escopo metodológico

Tabela 2. Rendimentos para a obtenção dos 2-hidróxi-4-arilpirróis **3a-f**

#	Produto	Ar	Rend. (%)
1	<b>3a</b>	4-OMePh	98
2	<b>3b</b>	3,4,5-(OMe) <sub>3</sub> Ph	73
3	<b>3c</b>	2-OHPh	76
4	<b>3d</b>	4-BrPh	95
5	<b>3e</b>	3,4-Cl <sub>2</sub> Ph	68
6	<b>3f</b>	2-naftil	48

As estruturas 2-hidróxi-4-arilpirróis **3a-f** foram confirmadas por <sup>1</sup>H- e <sup>13</sup>C-RMN e a ausência de tautômeros (lactama) foi verificada por espectroscopia de infravermelho.

### Conclusões

Uma nova metodologia para a preparação de arilpirróis foi desenvolvida utilizando a reação de Heck-Matsuda. A otimização da metodologia e a aplicação dos produtos está em desenvolvimento em nosso laboratório.

### Agradecimentos

À FAPESP e ao CNPq

<sup>1</sup> Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.

<sup>2</sup> Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

<sup>3</sup> Bandiera, T. 4-Arylpyrrole Substituted 2-Indoline Derivatives active as protein kinase inhibitors. WO 2008/145398A1, 2009.

<sup>4</sup> Sibley, G. Pyrrole Antifungal Agents. WO 2009/130481A1, 2008.

<sup>5</sup> Katritzky, A. R.; Mehta, S.; He, H.-Y.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4364.