

## Aminação de halo-piridinas em microondas: Comparação entre as reações de Ullmann, Buchwald-Hartwig e $S_NAr$ .

Ricardo S. Yaunner (PG), José B. C. Netto (PG), Joaquim F. M. da Silva (PQ)\*. Email: [joaquim@iq.ufrj.br](mailto:joaquim@iq.ufrj.br); [rsyfarmacia@hotmail.com](mailto:rsyfarmacia@hotmail.com).

Laboratório de Química Medicinal do Pólo de Xistoquímica (PXQMed), Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química. Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Palavras Chave: Acoplamento C-N, Buchwald-Hartwig, Ullmann,  $S_NAr$ , Microondas.

### Introdução

Aminas heteroaromáticas estão presentes em vários compostos com atividade biológica, além de serem blocos de construção versáteis<sup>1</sup>. Nosso grupo de pesquisa tem um interesse especial na síntese de aminopiridinas análogas a prazosina para o estudo de ligantes do Transporte-P<sup>2</sup>. Para a preparação destes compostos geralmente são realizados acoplamentos entre halopiridinas e aminas por Substituição nucleofílica aromática ( $S_NAr$ ) ou por outras metodologias que utilizam metais como cobre e paládio, sendo cada uma dessas metodologias dotada de vantagens e desvantagens. O presente trabalho é um estudo comparativo entre essas três metodologias utilizando aquecimento de microondas em um sistema aberto.

### Resultados e Discussão

O solvente de escolha foi o etilenoglicol devido ao seu alto ponto de ebulição, sua alta absorção de microondas e pela possibilidade de agir como ligante nas reações catalizadas por metais. Otimizamos as condições de tempo e temperatura para as três reações e os resultados iniciais indicaram que em 30 minutos a 150°C, a reação de acoplamento entre 2-bromopiridina e piperidina ocorria com alto grau de conversão. Tendo todas as condições definidas, uma serie de acoplamentos entre halopiridinas e piperidina foram realizados e os resultados podem ser observados na tabela 1.

### Conclusões

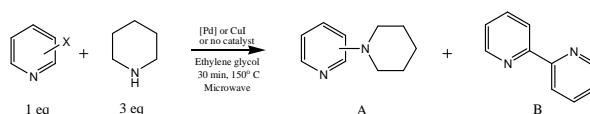
A reação de Ullmann teve a maior aplicabilidade entre os três métodos, com conversões boas a moderadas e com alta seletividade mesmo para sistema menos reativos, onde esta é a melhor opção para obtenção deste tipo de aminas. Já a reação de  $S_NAr$  é uma boa opção para reações aonde o ataque nucleofílico é favorável.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPERJ

34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

**Tabela 1.** Reações de acoplamento entre halopiridinas e piperidina pelas metodologias de Ullmann, Buchwald-Hartwig e  $S_NAr$ .



Entrada	Condições	Razão <sup>a</sup> A : B	Conversão <sup>a</sup> (%)
2-Bromopiridina			
1	CuI (5%mol)	100 : 0	100
2	Pd/C (5%mol), PPh <sub>3</sub> (10%mol)	62 : 38	100
6	-	100 : 0	100
3-Bromopiridina			
7	CuI (5%mol)	100 : 0	3
8	Pd/C (5%mol), PPh <sub>3</sub> (10%mol)	0	0
10	-	0	0
11 <sup>d,c</sup>	CuI (5%mol),	100 : 0	58
2-Cloropiridina			
13	CuI (5%mol)	100 : 0	47
14	Pd/C (5%mol), PPh <sub>3</sub> (10%mol)	100 : 0	38
15	-	100 : 0	32
16 <sup>b</sup>	CuI (5%mol)	100 : 0	98
17 <sup>b</sup>	Pd/C (5%mol), PPh <sub>3</sub> (10%mol)	100 : 0	87
18 <sup>d</sup>	-	100 : 0	91
4-Bromopiridina			
19	CuI (5%mol)	100 : 0	100

<sup>a</sup> razão e conversão por CG/EM

<sup>b</sup> tempo de reação 120 min

<sup>c</sup> *t*-BuOK (12 mmol) foi adicionado como base

<sup>1</sup> Yano, J. k.; Denton, T.T.; Cenry, M. A. *et al J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6987.

<sup>2</sup> Silva, J. F. M.; Walters, M.; Al-Damlunji, S. *et al. Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7254.