

Adição de Michael assimétrica induzida por altas pressões

Sidnei Moura (PQ),^{*1} Pablo Bertelli (IC),¹ Françoise Dumas (PQ)²

e-mail: Sidnei.moura@ucs.br

¹ Laboratório de óleos essenciais, produtos naturais e sintéticos, Universidade de Caxias do Sul, Rua Francisco Getúlio Vargas 1133, 95070-560, Caxias do Sul, RS

² Laboratoire de Pharmacognosie, BioCIS, CNRS UMR 8076, Université Paris Sud, Faculté de Pharmacie, 5, rue Jean-Baptiste Clément, F-92296, Chatenay-Malabry

Palavras Chave: Aza-Michael, assimetria, piperidinas.

Introdução

Aminas quirais estão presentes em várias com importantes aplicações inclusive com atividades terapêuticas.¹ Assim, esforços significativos têm sido dedicados ao desenvolvimento de procedimentos sintéticos a partir de moléculas proquirais. Embora a criação de uma ligação C-N é bem documentado na literatura,² controlar a estereoseletividade nessa espécie de procedimento ainda permanece um desafio. O objetivo deste trabalho foi sintetizar de forma estereoseletiva os derivados de açúcares **5** e **6** que posteriormente possibilitarão a síntese de piperidinas quirais **3** e **4**. Para isso, o passo chave foi à utilização de altas pressões.

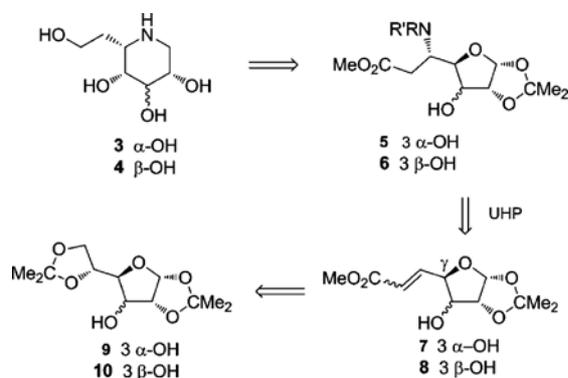
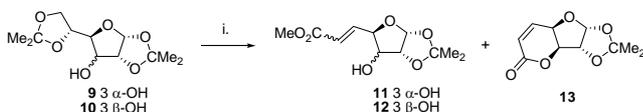


Figura 1. Análise retrosintética.

Resultados e Discussão

Para a síntese dos materiais de partida, a diacetona allose (**9**) ou diacetona glucose (**10**) foram submetidas a hidrólise em ácido acético aquoso, seguida de uma reação de Wittig em acetonitrila sob refluxo por 2h. A lactona **13** foi formada como sub-produto.



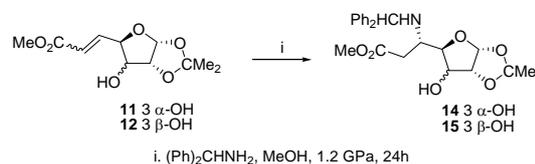
i. a) AcOH 75%, 24h; b) NaIO₄, 0°C, 2h; c) (Ph)₃PCHCOOCH₃, CH₃CN, reflux, 2h.

Esquema 1. Síntese dos materiais de partida.

Para a indução assimétrica nas reações de Aza-Michael, utilizamos a mistura cis/trans dos derivados **11** e **12**, além dos derivados cis. Para o procedimento foram utilizadas 1.2 eq. de difenilametilamina, metanol/tetraidrofurano (4:1) como solventes, a uma pressão de 1.2 GPa, e a temperatura ambiente ou mantendo 40°C (Tabela 1, Esquema 2).

Tabela 1.

Substrato	Produto	TA	40 °C
		rend. (%)	rend. (%)
11 cis/trans	14 /(5-epi)- 14	80/20 (63)	-
11 cis	14 /(5-epi)- 14	95/5 (nd)	95/5 (82)
12 cis/trans	15 /(5-epi)- 15	78/22 (73)	-
12 cis	15 /(5-epi)- 15	-	95/5 (92)



Esquema 2. Reações de Aza-Michael

Outros substratos foram testados, sendo obtidos bons resultados de indução assimétrica.

Conclusões

O uso de altas pressões para indução assimétrica em reações Aza-Michael é eficiente, gerando produtos com bons rendimentos. Desta forma, podemos obter polidroxipiperidinas assimétricas em poucos passos reacionais a partir de materiais de partida extremamente baratos como os açúcares testados aqui.

Agradecimentos

UCS, CNPq, FAPERGS, CAPES

¹ Ernst, B.; Magnani, J. L. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2009**, *8*, 661–677.

² Larock R. C., em *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, USA, 1989, pp 389–400 and pp 417–435.2