

ESTUDO DE REAÇÕES DE HECK EM CATÁLISE HOMOGÊNEA PARA SÍNTESE DE ANÁLOGOS HETEROCÍCLICOS TRISSUBSTITUÍDOS

Rodrigo da Silva Dias¹, Vitor Sueth-Santiago² e Marco Edilson Freire de Lima³

1. Bolsista PIBIC, Discente do Curso de Engenharia Química, IT/UFRRJ; 2. Doutorando do PPGQ-UFRRJ; 3. Professor do DEQUIM/ICE/UFRRJ.

Palavras-chave: Catalisador de Nájera, pirimidinas, acoplamento, curcumina.

Introdução

A formação da ligação carbono-carbono é uma ferramenta importante na síntese de substâncias orgânicas. Um dos principais métodos de formação de ligação dupla C=C é o acoplamento via catálise de paládio, que foi desenvolvido de forma independente por Mirozoki e colaboradores (1971), e consagrou-se popularmente como “Reação de Heck”. Nesta reação, uma olefina terminal reage com alguma molécula orgânica que possua como substituinte um bom grupo de saída (ligado a um substituinte alquil ou aril) através de um acoplamento mediado por catálise heterogênea de paládio elementar para gerar uma nova olefina mais substituída. Através da reação de Heck podem ser preparadas diversas olefinas funcionalizadas em condições brandas, com alta quimiosseletividade e rendimentos adequados. O mecanismo desta reação ocorre através de um ciclo catalítico que é iniciado com a formação de um complexo de paládio zero (Pd^0) com um ligante L qualquer (PdL_2) (MARTINS & ALVAREZ, 2010). Neste momento, o reagente de paládio (normalmente sob a forma de Pd^{2+}) é reduzido a Pd^0 pela ação de agentes redutores como, por exemplo, trifenilfosfina através da participação de nucleófilos duros como a água. Após a formação do complexo PdL_2 , este adiciona-se à ligação C-X através da etapa de adição oxidativa, que vem a formar novamente Pd^{2+} . Na etapa seguinte, um dos ligantes do paládio é deslocado pela olefina propriamente dita que vai gerar um novo complexo. O ligante L então se liga novamente ao paládio na etapa de inserção migratória, onde ocorre a formação da ligação C-C. Em seguida, após a β -eliminação de um hidreto, a olefina é efetivamente formada. A base presente no meio então promove o processo de eliminação redutiva, onde o complexo de paládio 0 (PdL_2) é regenerado. Este processo pode ser modificado em diversas etapas a fim de ser adequado ao sistema de interesse, e em nosso grupo foi utilizada a reação em catálise homogênea em tubo selado aquecido por irradiação de micro-ondas.

Metodologia

As reações foram conduzidas em diferentes condições até que se chegasse a uma condição reacional ideal. A 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina reagiu com excesso de olefinas (acrilato de metila ou estireno) em *N,N*-dimetilformamida e trietilamina, contendo 0,01mol% do catalisador de Nájera sob irradiação de micro-ondas (ALONSO & NÁJERA, 2010). O curso da reação foi monitorado por cromatografia em camada fina até que fosse observado consumo total dos reagentes. O produto foi purificado por cromatografia em coluna e caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Espectrometria de massas. Em paralelo foi realizada a síntese de um intermediário-chave pirimidínico mais nobre, que se tratava da pirimidina de partida *bis*-estiril-substituída através de uma reação de condensação envolvendo as metilas das posições 4 e 6 da pirimidina. A 2-cloro-4,6-dimerilpirimidina foi solubilizada em solução aquosa de NaOH com a presença de um catalisador de transferência de fase (bissulfato de tetrabutilamônio) e reagiu com vanilina protegida, formando o derivado benzilidênico correspondente. A desproteção foi realizada mediante hidrólise ácida do grupo protetor (4-metóxi-benzil) para geração da 2-cloro-4,6-*bis*-estiril-pirimidina correspondente para posterior acoplamento com olefinas através da reação de Heck (BOLÄNDER, KIESER, BAUER, 2012).

Resultados e Discussão

Foram realizadas reações de acoplamento da pirimidina com acrilato de metila e estireno. A reação com o acrilato de metila formou um produto que, após purificação por cromatografia em coluna aberta, empacotada com gel de sílica (240 Mesh), gerou um espectro de RMN ¹H no qual se pôde visualizar os sinais referentes aos hidrogênios olefínicos, cuja constante de acoplamento corresponde à geometria *E* da ligação dupla, além dos sinais correspondentes aos hidrogênios da porção 4,6-dimetilpirimidina em 1,48 ppm. Apesar da utilização das mesmas condições reacionais, percebeu-se uma baixa reprodutibilidade e baixos rendimentos nas reações envolvendo o estireno, o que inviabilizou o isolamento do produto em quantidade e grau de pureza adequada, até o momento. Em paralelo a este estudo envolvendo a reação de Heck, foi desenvolvida uma metodologia para sintetizar uma nova cloropirimidina que futuramente tornar-se-á substrato para a reação de Heck, na tentativa de alcançar maiores rendimentos com a utilização do catalisador heterogêneo. Dessa forma, procedeu-se para a reação de condensação entre a 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina e a vanilina, explorando a acidez dos hidrogênios metílicos do heterociclo para formar um nucleófilo *enolato-like* capaz de reagir com a carbonila da vanilina. A vanilina protegida reagiu com 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina em meio aquoso mediante a presença de um catalisador de transferência de fase (bissulfato de tetrabutilamônio) para gerar o derivado 2-cloro-4,6-*bis*-estiril-substituído apropriado. A desproteção desses grupos se deu em solução hidroalcoólica ácida e o produto foi caracterizado por RMN¹H e RMN ¹³C.

Conclusão

A partir das metodologias utilizadas, pôde-se estabelecer um protocolo para a reação de acoplamento entre a pirimidina escolhida e o acrilato de metila, o que gera um intermediário sintético útil no planejamento de substâncias com potencial atividade biológica. Ainda deve-se otimizar a reação com o estireno, que deve ter como produto um estilbenoide, podendo apresentar relevantes atividades biológicas. Foi também sintetizado um produto inédito com similaridade estrutural com um protótipo natural (curcumina) que pode ser utilizado como produto de partida na síntese de uma série de compostos com atividades semelhantes à do produto natural.

Referências Bibliográficas

- ALONSO, D. A.; NÁJERA, C. *Chem. Soc. Rev.* 2010, 39, 2891.
BOLÄNDER, A.; KIESER, D.; BAUER, S. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 9170.
MARTINS, D. L.; ALVAREZ, H. M. *Rev. Virtual Quim.* 2010, 2, 280
MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971, 44, 581