

SÍNTESES DE NOVOS LIGANTES BIDENTADOS N,N-IMINA E N,N-XANTENO-PIRAZOL E APLICAÇÃO NA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO SUZUKI

Flávia Clemente (IC); Adriano L. Monteiro (Orientador)

e-mails: flavia.clemente@ufrgs.br; adriano.monteiro@ufrgs.br

LABORATÓRIO DE CATÁLISE MOLECULAR, LAMOCA/UFRGS

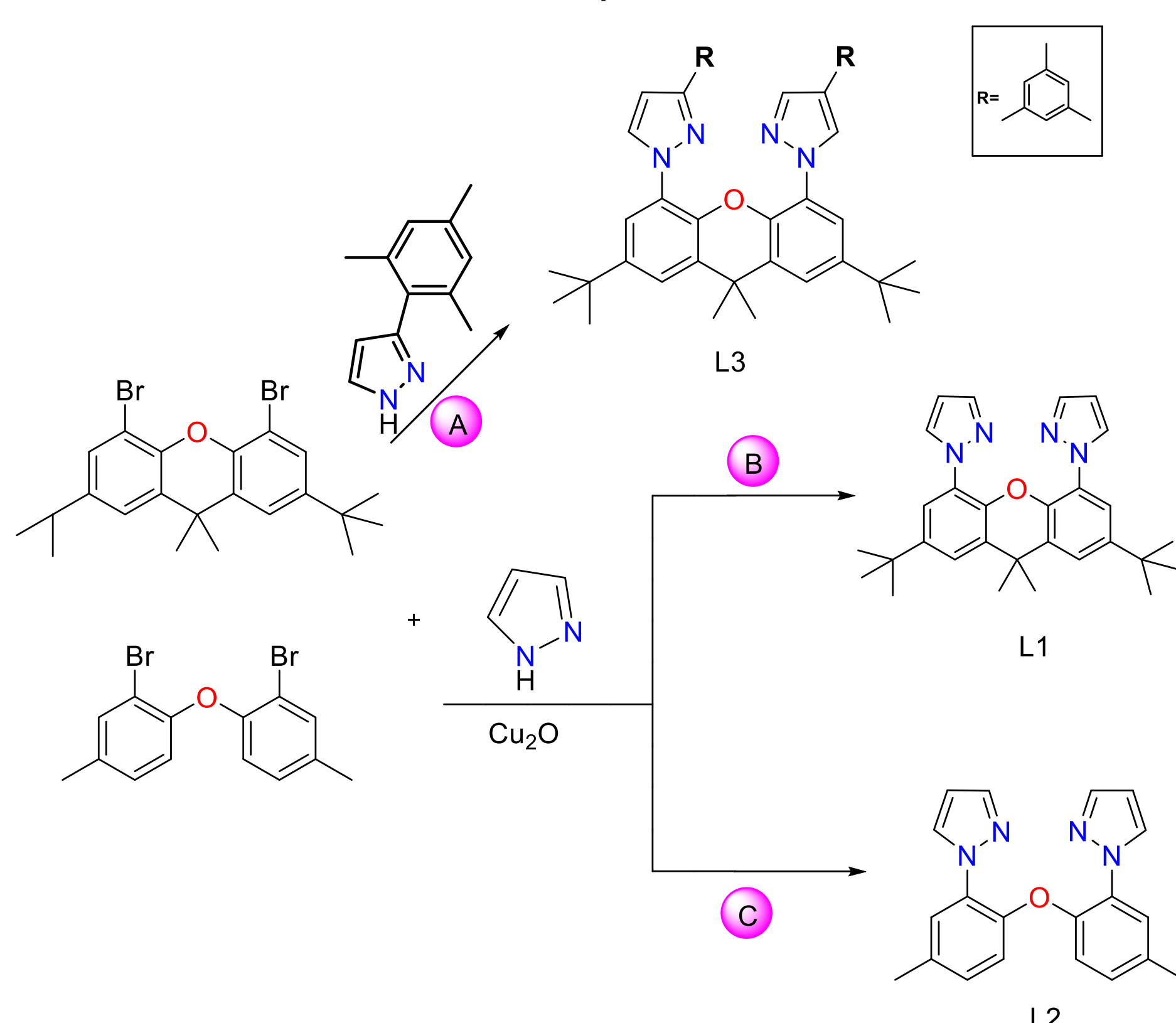
Av. Bento Gonçalves, 9500- Agronomia- CEP 91.501-970, Porto Alegre/RS

INTRODUÇÃO

O emprego do paládio como catalisador tornou possível a formação seletiva de ligações C-C e C-heteroátomo em reações de acoplamentos cruzados, tornando tais acoplamentos uma ferramenta química poderosa e demonstrando ser este um processo catalítico de alto potencial científico e tecnológico. Uma das razões para o destaque alcançado por essas reações ao longo das últimas décadas foi a sua grande capacidade de aplicação em processos industriais, com destaque aqui para a indústria farmacêutica. Os exemplos comerciais de produtos obtidos a partir do acoplamento cruzado Suzuki incluem o Valsartan, droga anti-hipertensiva, da Novartis; o Boscalida fungicida, da BASF; e o ABT-963, um potente e seletivo inibidor da COX-2 (anti-inflamatório); reportado pela Abbott Laboratories. Na maioria dos casos, ligantes auxiliares, especialmente fosfinas, são empregados na reações de acoplamento devido a sua capacidade de estabilizar o catalisador e modular a seletividade. Dessa forma, o objetivo presente deste trabalho é a aplicação de novos ligantes N,N-bidentados sintetizados para reações de acoplamento Suzuki.

METODOLOGIA

Os experimentos e as análises foram realizadas no Laboratório de Catálise Molecular, localizado no Campus do Vale, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Baseada na possibilidade dos compostos contendo nitrogênio e oxigênio, do tipo xanteno-pirazol e imina, serem potenciais ligantes em sistemas catalíticos utilizados nas reações de acoplamento entre ácidos arilborônicos e haletos de arila foi realizada a síntese desses ligantes. A síntese dos ligantes foi efetuada a partir de trabalhos na literatura que serviram de suporte para pesquisa. A metodologia de síntese dos ligantes **L1**, **L2** e **L3** (esquema 1) foi realizada pelo método de reação do tipo Ullmann, acoplamento de derivados halogenados aromáticos por tratamento com cobre à alta temperatura.



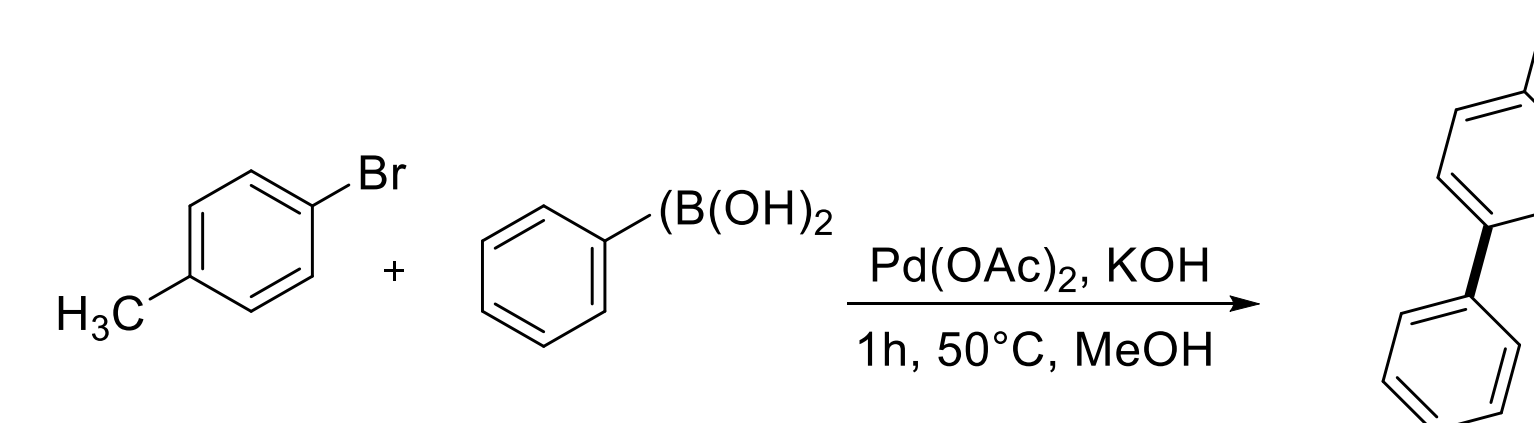
Condições: (a) dibrometo (2mmol); Mes-pirazol (6,4mmol); Cu₂O (0,2mmol); 1,10-phen (0,44mmol); CS₂CO₃ (6mmol); DMF (8mL); T=160°C; t=40h. (b) e (c): dibrometo (0,75mmol); Pirazol (2,4mmol); Cu₂O (0,15mmol); 1,10-phen (0,33mmol); CS₂CO₃ (2,25mmol); DMF (3mL); T=140°C; t=24h.

Esquema 1- Representação da reação de Ullman

Essas reações ocorrem com haletos de arila, onde R (esquema 1), representa o grupo que contém carbono (Arila, vinila, aquila), X é um átomo de halogênio ou heteroátomo relacionado como grupo de saída e cobre como metal.

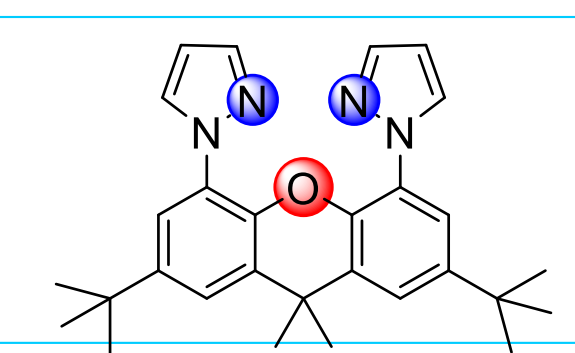
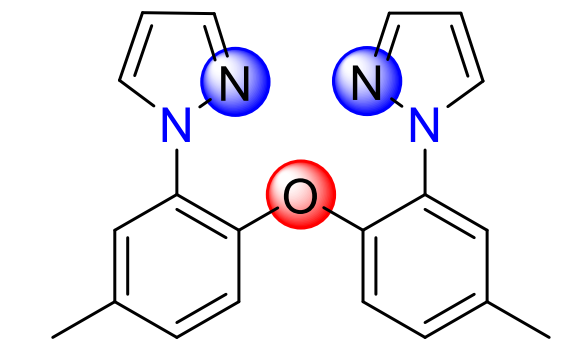
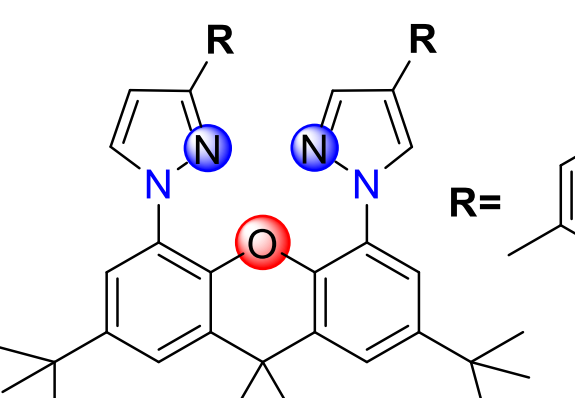
RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foi testado os ligantes **L1**, **L2** e **L3** do tipo xanteno-pirazol junto ao Pd(OAc)₂ como precursor catalítico entre o 4-bromo-tolueno e ácido fenilborônico, usando como base KOH, e como solvente metanol. A escolha deste modelo reacional foi efetuada a partir de trabalhos que serviram de suporte para a pesquisa inicial (esquema 2). O ciclo catalítico genérico para essas reações de acoplamento Suzuki, envolvem 3 etapas, conforme descrito (esquema 3).

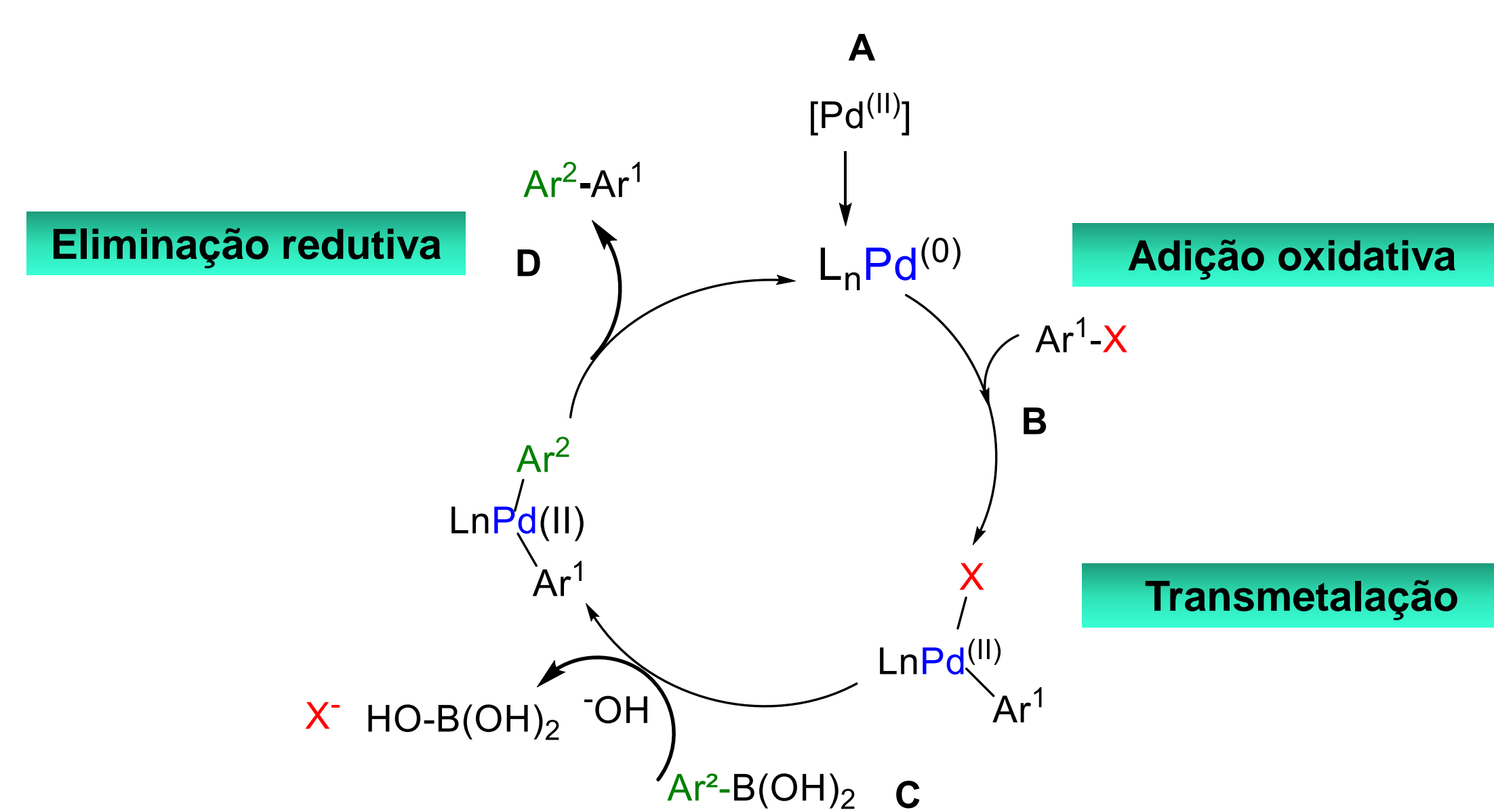


Esquema 2- Reação de Suzuki escolhida para iniciar os teste catalíticos com os ligantes L1, L2 e L3.

Tabela 1- Resultados obtidos a partir da avaliação dos ligantes sintetizados.

Reação	Tipo ligante	Conversão (%) ^b	Rendimento (%)
1	Sem ligante	77	27
2	 L1	90	74
3	 L2	74	40
4	 L3	73	51

Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); Ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol) 1 mol% Pd(OAc)₂; Ligante 2mol%; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50. (b) Conversão e rendimento médio de 4 reações determinado por cromatografia.



Esquema 3- Ciclo catalítico Suzuki

De acordo com a tabela 1, os resultados para a reação de acoplamento para o sistema **sem ligante** não apresentaram reprodutibilidade, como a função do ligante é promover estabilidade ao metal, houve formação de paládio metálico, levando a um sistema heterogêneo mais ativo para redução do haleto de arila. Os resultados com ligante **L1** demonstraram boa reprodutibilidade, mostrando média de 90% de conversão e rendimento de 74%. Os resultados com ligante **L2** demonstraram variação tanto na conversão quanto no rendimento, isso pode ser atribuído ao fato do ligante L2 ser mais flexível, podendo levar uma mistura das espécies de paládio com e sem ligante; ou com ligante na forma monodentada no sistema. Novamente, o ligante **L3** também demonstrou ser pouco efetivo para formação da espécie ativa, visto que os resultados apresentaram variação, podendo o substituinte em R dificultar a aproximação do metal na esfera de coordenação.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesta pesquisa até o presente momento trazem os testes catalíticos apenas com os 3 ligantes xanteno-pirazol, como parte da perspectiva estar o ligante imina sintetizado como o composto que ainda será avaliado. Conclui-se, que o ligante **L1** apresenta o melhor desempenho catalítico em relação aos ligantes **L2** e **L3**, e demonstra também que **sem o ligante** a reação de acoplamento ocorre com a formação de paládio precipitado, dando rendimentos e conversão com baixa reprodutibilidade.

REFERÊNCIAS

MATOS, K; et al. Palladium complexes based on tridentate pyrazolyl-ligands: Synthesis, structures and use in Suzuki cross-coupling reactions. *Inorganica Chimica Acta*, p. 4362-4402, 2009.