



UNICAMP

Estudo da Hidrogenólise de 2-Arilpirrolidinas Quirais para a Síntese de Aminoálcoois

Guilherme Fonseca Dal Pogetto¹ (IC), Pablo Martinez¹(PG), Carlos Roque Duarte Correia¹ (PQ)*

¹ Universidade Estadual de Campinas - Instituto de Química - Departamento de Química Orgânica - Caixa Postal 6154-13084-971 - Campinas, São Paulo, Brasil.

*Autor Principal: Telefone: (19) 3521-3086; Fax: 19 3521-3023; e-mail: roque@iqm.unicamp.br / Agência Financiadora: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Palavras Chave: Hidrogenólise - Esfingosinas - Paládio - Reação de Heck - Sais de Diazônio

INTRODUÇÃO

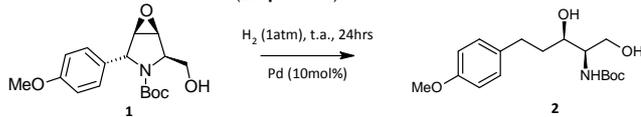
Aminoálcoois constituem fragmentos presentes em substâncias naturais, como as esfingosinas; importante reguladoras da apoptose¹, ou seja, morte celular programada. A síntese de esfingosinas constitui uma importante contribuição para o estudo destes processos biológicos e para consequente desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. Uma vez que compostos com o fragmento aminoálcool, podem ser formados a partir da hidrogenólise de anéis pirrolidínicos hidroxilados, objetivou-se o estudo sistemático desta reação².



Figura 1 - Estrutura química geral de esfingolipídeos

PARTE EXPERIMENTAL

Foi realizado um estudo, onde o anel pirrolidínico epoxidado **1** sofre uma hidrogenólise, levando ao aminoálcool **2**, a pressão de 1 atm de hidrogênio e temperatura ambiente, com diversos catalisadores e solventes (Esquema 1).

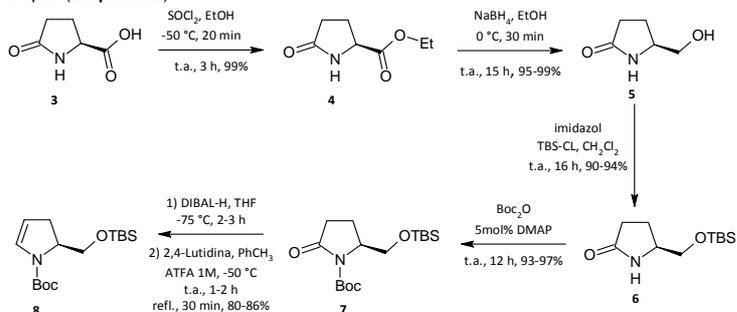


Esquema 1 - Reação de Hidrogenólise

Para obter o anel pirrolidínico epoxidado **1**, foi utilizado um método, descrito por Correia³, de arilação de enecarbamatos endocíclicos pela Reação de Heck-Matsuda.

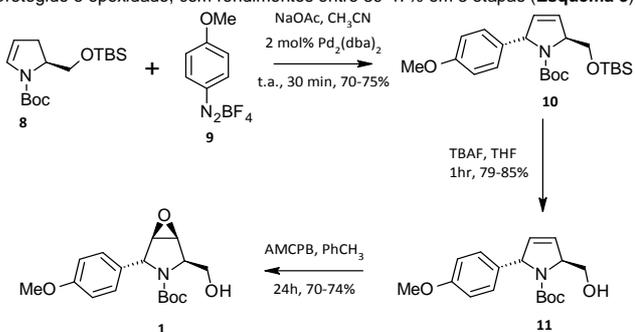
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A formação do enecarbamato endocíclico **8** ocorreu com rendimentos entre 65-75% em 6 etapas (Esquema 2).



Esquema 2 - Preparação do Enecarbamato **8**

O enecarbamato preparado foi arilado, formando um Aduto de Heck, e o mesmo foi desprotegido e epoxidado, com rendimentos entre 39-47% em 3 etapas (Esquema 3).



Esquema 3 - Reação de Heck-Matsuda, seguida de desproteção e epoxidação do Aduto **10**

De posse do epóxido **1**, a reação de hidrogenólise ocorreu de forma ao descrito no Esquema 1: pressão de gás hidrogênio constante (1atm), temperatura ambiente e tempo de reação de 24 horas. Assim, inicialmente variou-se o catalisador de paládio a ser utilizado, e em seguida, o solvente, formando o produto esperado, o aminoálcool **2**, como o descrito na Tabela 1.

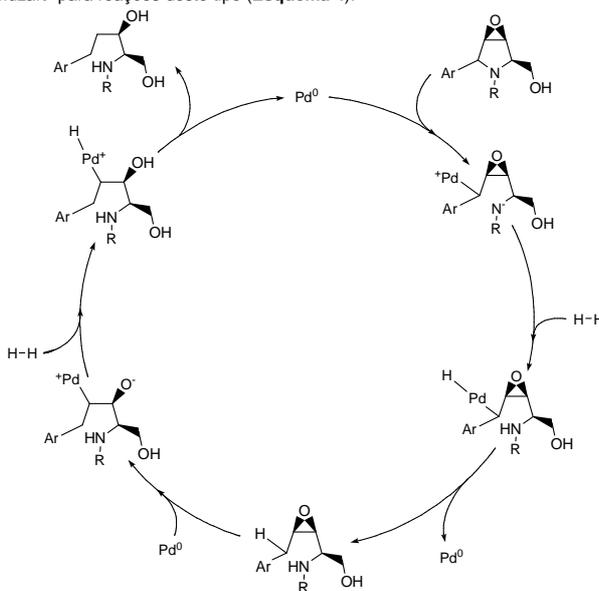
Observou-se que o melhor catalisador e o melhor solvente eram o Pd/C 10% m/m e metanol, respectivamente.

Tabela 1 - Variação das condições da hidrogenólise

Entrada	Catalisador	Solvente	Conversão (%) ^a	Rendimento (%) ^a
1	PdCl ₂ 99%	MeOH	82	30
2	Pd/Al ₂ O ₃ 5%	MeOH	76	13
3	Pd(OH) ₂ /C 20%	MeOH	>99	70
4	Pd/C 10%	MeOH	>99	77
5	Pd/C 10%	THF	78	19
6	Pd/C 10%	AcOEt	37	17

^(a) Calculado por RMN de ¹H empregando-se 1-bromo-3,5bis(trifluorometil)benzeno como padrão interno

Para racionalizar os resultados obtidos, foi proposto um mecanismo similar ao descrito por Muzart⁴ para reações deste tipo (Esquema 4).



Esquema 4 -Mecanismo proposto para a Hidrogenólise

CONCLUSÃO

A reação de hidrogenólise se apresenta muito versátil para quebra de ligações C-N benzílica, assim como para quebra seletiva de ligações C-O em epóxidos. Porém, a variação de catalisadores, e principalmente de solventes, podem alterar drasticamente sua natureza impedindo a reação de ocorrer ou gerando produtos indesejados.

AGRADECIMENTO



¹ Spiegel, S.; Milstein, S. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 25851

² Tese de Doutorado de Ariel Lázaro Llanes Garcia, Instituto de Química/UNICAMP, **2008**

³ Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1403-1428

⁴ Thiery, E.; Le Bras, J.; Muzart, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 961-985