

Reações de arilação assimétrica catalisadas por Ru(II)-Pheox

Palavras-Chave: Rutênio, Catálise, Oxazolina, Funcionalização C-H

Autores:

Vitor Seiji Batista Shinzato, IQ – UNICAMP

Erick Martins de Carvalho Pinheiro (co-autor), IQ- UNICAMP

Prof. Dr. Caio Costa Oliveira (orientador), IQ - UNICAMP

INTRODUÇÃO:

Nos últimos anos o uso de moléculas quirais vêm ganhando destaque na indústria agrícola¹ e farmacêutica². Esta tendência pode ser observada através do órgão americano de vigilância sanitária (FDA), que recentemente têm registrado um aumento de moléculas enantiopuras (**Figura 1**).

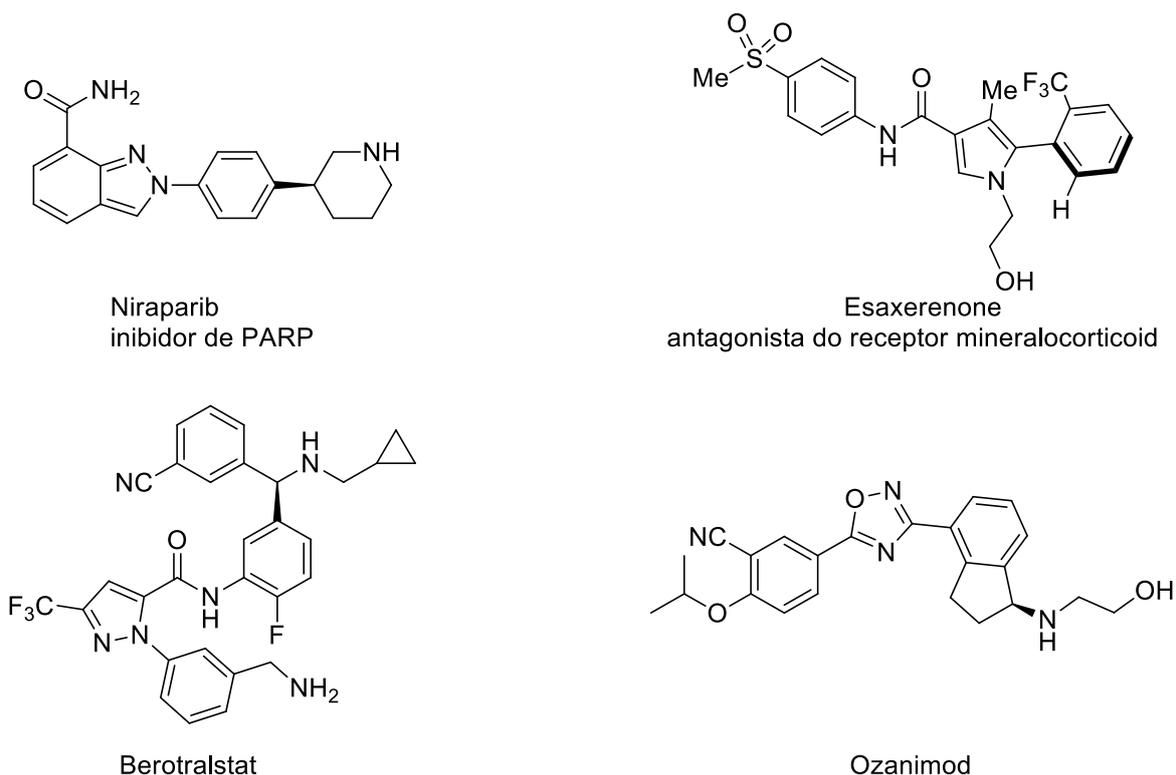


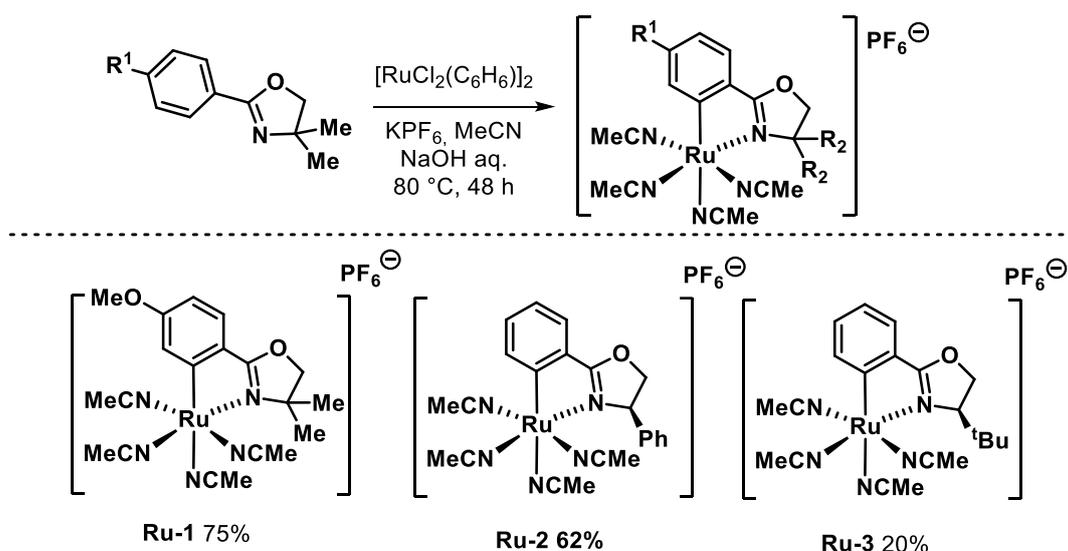
Figura 1. Exemplos de moléculas enatioenriquecidas aprovadas pela FDA.

Diante disso, considera-se a síntese de moléculas opticamente puras altamente atrativa. Embora metais de transição como paládio, ródio e irídio tenham se mostrado eficazes em muitos exemplos na literatura, nosso grupo optou por estudar catalisadores de rutênio, uma alternativa mais barata, em reações assimétricas. As reações estudadas ocorrem via ativação C-H, que são

abundantes em compostos orgânicos, permitindo a funcionalização direta de substratos, sem necessidade de pré- funcionalizações.

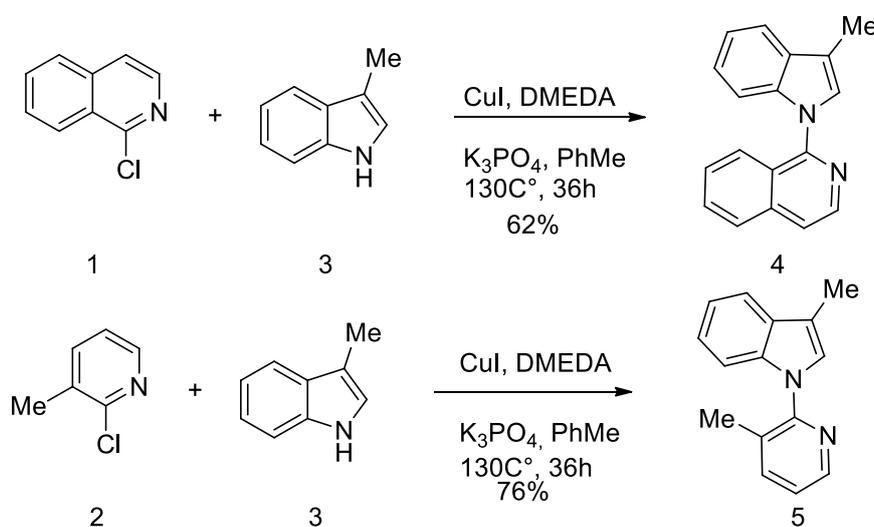
RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O objetivo inicial do projeto consistiu em explorar o uso de catalisadores quirais de Ru(II)-Pheox em reações de arilação assimétricas via ativação C-H. Inicialmente se sintetizou os catalisadores quirais **Ru1-3**, conforme já descrito na literatura³. Esses complexos são obtidos aquecendo uma mistura contendo a oxazolina apropriada, $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)_2]$, KPF_6 e solução aquosa de hidróxido de sódio em acetonitrila, sob atmosfera de N_2 (**Esquema 1**) e tiveram suas estruturas confirmadas por RMN e HRMS.



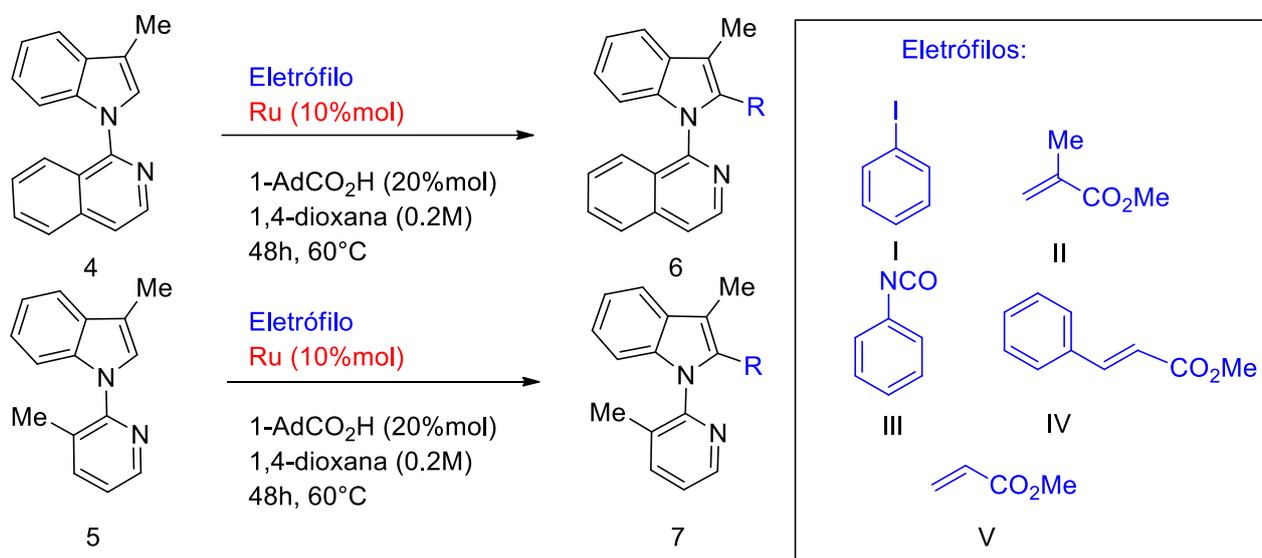
Esquema 1. Síntese dos complexos de Ru-Pheox.

Em seguida os indóis **4** e **5** foram sintetizados conforme reportado por Tiwari e colaboradores.⁴ A partir da isoquinolina **1** e da piridina **2** foi possível se obter os produtos **4** e **5**, após reação tipo Ullmann com o indol **3** (**Esquema 2**).



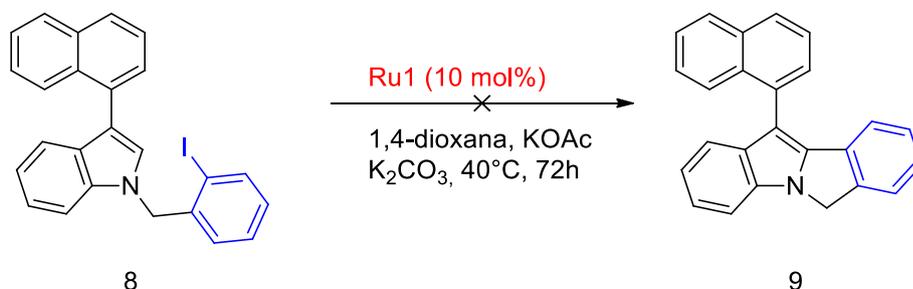
Esquema 2. Acoplamento tipo Ullmann na síntese de indóis **4** e **5**.

Estes compostos **4** e **5** foram usados para testar reações de funcionalização C-H frente a diferentes eletrófilos **I-V**: Iodobenzeno, fenil isocianato, acrilato de metila, metil metacrilato e cinamato de metila na presença do catalisador **Ru-1**. Após 48h a 60°C em 1,4-dioxana, apenas na presença de acrilato de metila houve formação do aduto **6**. (**Esquema 3**).



Esquema 3. Screening de eletrófilos em reações catalisadas por rutênio.

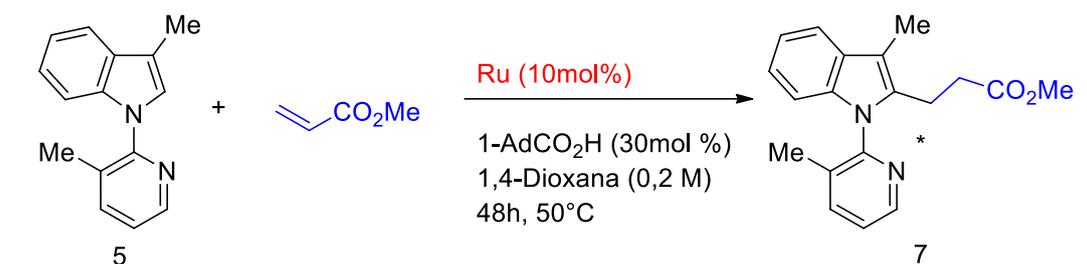
Tendo em vista o objetivo inicial do projeto de testar reações de arilação foi feito adicionalmente um teste de funcionalização C-H intramolecular usando o indol **8** que foi sintetizado seguindo o protocolo descrito por Barbero e colaboradores⁵. O indol **8** foi então testado quanto a reação de arilação na presença do catalisador **Ru-1** em 1,4-dioxana, a 60°C por 48h, porém o aduto **9** não foi obtido, observando-se recuperação do MP (**Esquema 4**).



Esquema 4. Avaliação de funcionalização C-H intramolecular.

A partir desses resultados, optou-se por estudar a reação de alquilação com acrilato de metila para avaliar os catalisadores **Ru-2** e **Ru-3**. Apesar de ter havido a formação do produto **7**, cujos enantiômeros foram separados por HPLC em coluna quiral, nenhum dos catalisadores testados levou a algum excesso enantiomérico (ee) (**Tabela 1**).

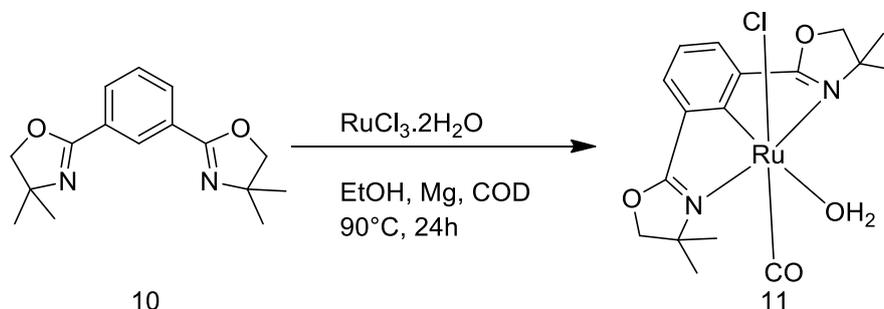
Tabela 1. Testes de arilação enantiosseletiva catalisadas por rutênio.



Entrada ^a	Ru	T (°C)	Tempo (h)	Conversão (%) ^b	rendimento (%) ^b	ee. ^c
1	Ru1	50	48	65	44	0
2	Ru2	50	48	30	29	0
3	Ru3	50	48	70	70	0

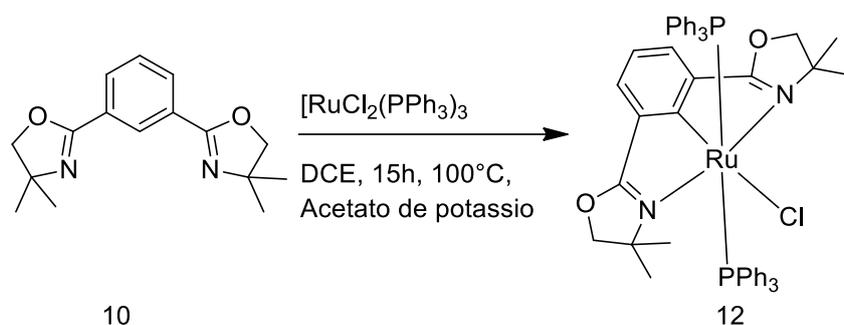
(a) Todas as reações ocorreram em uma escala de 0.05 mmol de **1a** e 2.0 equiv. do metil acrilato sob atmosfera de N₂. (b) Conversão e rendimento foram medidos através da análise por RMN ¹H usando 1,1,2,2-tetracloroetano como padrão interno (c) determinado por HPLC usando a coluna Chiralpak IB.

Em seguida foi idealizado o teste usando catalisadores tridentados usando a metodologia descrita por Nishiyama e colaboradores⁶, onde a bisoxazolina **10**, RuCl₃·2H₂O, Mg e COD são aquecidos a 90°C por 24h, em atmosfera inerte e na presença de EtOH. No entanto o produto foi uma mistura complexa que não pode ser purificada (**Esquema 5**).



Esquema 5. Tentativa de síntese do catalisador tridentado.

Em sequência testou-se a metodologia descrita por Kuwata e colaboradores⁷, em que a bisoxazolina **10**, [RuCl₂(PPh₃)₃] e acetato de potássio foram aquecidos a 100°C por 15h, em atmosfera inerte e na presença de dicloroetano (DCE). Porém o produto foi uma mistura complexa que também não pode ser purificada (**Esquema 6**).



Esquema 6. Tentativa de síntese do catalisador tridentado.

CONCLUSÕES:

Apesar de este projeto não ter atingido o objetivo inicial de reações de arilação assimétrica catalisadas por Ru(II)-Pheox, pode-se averiguar a capacidade deste catalisador em reações de ativação C-H do tipo alquilação. Portanto estes resultados podem nortear o futuro desenvolvimento desta classe de catalisadores.

BIBLIOGRAFIA:

1. Jeschke, P. *Pest management science*, **2018**, 74, 2389-2404.
2. Senkuttuvan, N.; Komarasamy, B.; Krishnamoorthy, R.; Sarkar, S.; Dhanasekaran, S.; Anaikutti, P. *RSC adv.* **2024**, 14, 33429-33448
3. Pinheiro E. M. C.; Couto D. P.; Oliveira C. C. *Asian J. Org. chem.*, 2025, 14, e202400463
4. Tiwari V. K.; Kamal N.; Kapur M. *Org. Lett.* 2015, 17, 1766-1769.
5. Barbero N.; SanMartin R.; Domínguez. E. *Tetrahedron Lett.*, 2009, 50, 2129-2131.
6. Ito J; Ujiie S; Nishiyama H. *Chemistry a European journal*, 2010 1, 17, 4986-4990.
7. Toda T; Saitoh K; Yoshinari A; Ikarya T; Kuwata S; *organometalics*, 2017, 36, 6, 1188-1195