

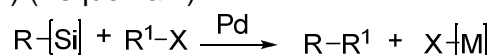
ACOPLAMIENTO CRUZADO DE HIYAMA EN FASE SÓLIDA PARA LA GENERACIÓN DE ESTRUCTURAS BIARÍLICAS DE POTENCIAL INTERÉS

Carla Traficante, Carina Delpiccolo, Ernesto G. Mata.

Instituto de Química Rosario, Universidad Nacional de Rosario – CONICET. Suipacha 531, S2002LRK Rosario. Argentina. traficante@iquir-conicet.gov.ar/delpiccolo@iquir-conicet.gov.ar

Introducción

Los fragmentos biarilo son un patrón estructural común de muchos compuestos bioactivos, tales como la vancomicina,¹ Losartan e Irbesartan.² Además este tipo de compuestos tiene gran aplicación en la química de materiales y para la síntesis de ligandos quirales útiles en síntesis asimétrica. Dada la importancia de este tipo de estructuras, se han desarrollado una gran variedad de métodos para su síntesis siendo uno de ellos el acoplamiento cruzado de Hiyama. En general, el acoplamiento de haluros de arilo con organosilanos se lleva a cabo bajo catálisis de paladio y con la activación del enlace C-Si mediada por una fuente de fluoruros o una base, produciéndose la formación de especies de silicio pentacoordinadas facilitando la transmetalación del Pd(II) (Esquema 1).

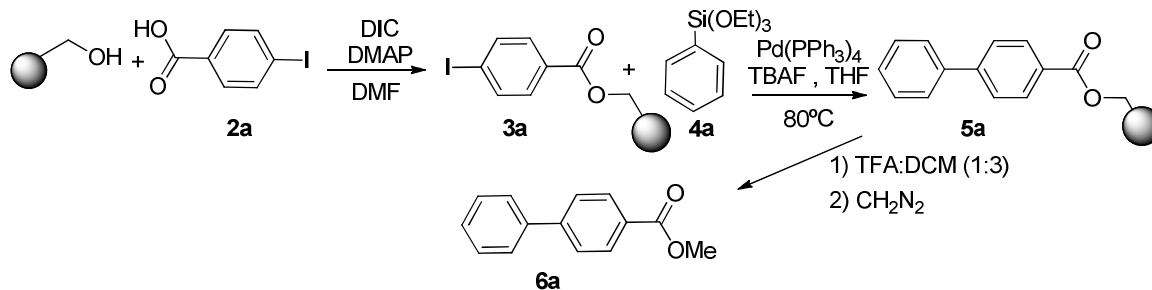


Esquema 1

Dicha reacción presenta una serie de ventajas con respecto a los protocolos de acoplamiento de los organometálicos más tradicionales. Se destaca la utilización de compuestos de organosilicio los cuales son fáciles de preparar, disponibles a bajo costo, estables, y de baja toxicidad. Además, se aplican condiciones suaves de reacción, con una amplia tolerancia a grupos funcionales y retención regio y estereoquímica durante el acoplamiento. Siendo nuestro objetivo la obtención de diversidad molecular mediante reacciones catalizadas por metales de transición, decidimos explorar esta reacción con los sustratos anclados en una matriz polimérica.³

Resultados

Con el objetivo de determinar el alcance de esta reacción en fase sólida utilizando derivados de feniltrietoxisilano, se unió el ácido 4-iodobenzoico (**2a**) a la resina de Wang, mediante condiciones usuales de acoplamiento (Esquema 2). Una vez obtenido el compuesto **3a**, se llevó a cabo la síntesis del biarilo en fase sólida.

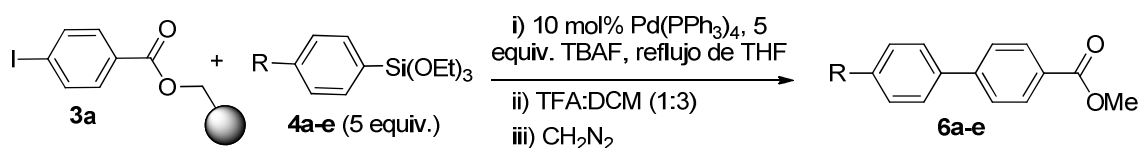


Esquema 1

Luego de considerable experimentación vimos que las mejores condiciones para la obtención de biarilos fueron haciendo reaccionar el compuesto **3a**, suspendido en tetrahidrofurano, a 80°C, con 5 equivalentes de trietoxifenilsilano en presencia de 10 mol% de tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) [Pd(PPh₃)₄] y de 5 equivalentes de TBAF durante 7.5 horas.

Para determinar el alcance del método, nos dispusimos a sintetizar una pequeña biblioteca de compuestos, utilizando las condiciones optimizadas. Los compuestos sintetizados hasta el momento se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1



Entrada	Silano -R	Producto -R	Tiempo (hs)	Rendimiento (%) ^a	Rendimiento (%) ^b
1	-H (4a)	-H (6a)	7	cuantitativo	77
2	-OMe (4b)	-OMe (6b)	7	92 ^c	44
3	-OMe (4b)	-OMe (6b)	5.5	73	62
4	-F (4c)	-F (6c)	6	cuantitativo	71
5	-Cl (4d)	-Cl (6d)	5	cuantitativo	cuantitativo
6	-Me (4e)	-Me (6e)	7.5	61	52

^a Rendimiento calculado en base al crudo de reacción y en la carga original de la resina de partida.

^b Rendimiento calculado después de purificación por columna cromatográfica, basándonos en la carga original de la resina de partida.

^c Por RMN ¹H del crudo se observó la presencia de impurezas.

La metodología optimizada permitió obtener el biarilo **6a** con un rendimiento aislado del 77% para toda la secuencia sintética (entrada 1). Dichas condiciones, para el caso del silano **4b**, dieron sólo un rendimiento moderado (entrada 2), observándose en el RMN ¹H del crudo de reacción productos de descomposición. Una mejora considerable fue lograda disminuyendo el tiempo de reacción (entrada 3). De esta manera el rendimiento es aceptable y no se aprecia una descomposición importante. La misma reducción del tiempo lleva a muy buenos rendimientos en el caso de usar el *p*-flúor y el *p*-clorotrietoxisilano como organosilanos (entradas 4 y 5). Los ariltrietoxisilanos utilizados en la tabla 1 son comerciales, exceptuando el silano de la entrada 6 que fue sintetizado en base a la metodología desarrollada por Murata.⁴

Conclusiones

Como podemos ver en la Tabla 1, hemos desarrollado una metodología sencilla y eficiente para la preparación de una serie de biarilos de potencial interés. Estamos trabajando en aumentar el número y la diversidad de dicha biblioteca, y aplicar esta metodología a compuestos de mayor complejidad e interés farmacológico.

Referencias

1) Rama Rao, A.V.; Gurjar, M.K.; Reddy, K.L.; Srinivasa Rao, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135.

- 2) Corbet, J.P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- 3) a) Homsí, F.; Hosoi, K.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 208. b) Homsí, F.; Nozaki, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5869.
- 4) Murata, M.; Ishikura, M.; Nagata, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1843.

Agradecimientos

Los autores agradecen a CONICET, ANPCyT y a la UNR por el soporte financiero para el desarrollo de este trabajo.