

REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN: UMA ESTRATÉGIA PARA A PREPARAÇÃO DE INTERMEDIÁRIOS MULTIFUNCIONALIZADOS PARA SÍNTESE ORGÂNICA

Fernando Coelho

Instituto de Química - Depto. de Química Orgânica - UNICAMP - Cidade Universitária Zeferino Vaz - 13 083 - 970 - Campinas - SP

Wanda P. Almeida

Instituto de Ciências da Saúde - Depto. de Farmácia e Bioquímica - Universidade Paulista - Campinas - SP

Recebido em 17/11/98; aceito em 23/3/99

THE BAYLIS-HILLMAN REACTION: A STRATEGY FOR THE PREPARATION OF MULTI-FUNCTIONALISED INTERMEDIATES FOR ORGANIC SYNTHESIS. The Baylis-Hillman reaction has significantly advanced in the last ten years as demonstrated by a number of applications described in the literature. In this report we show some aspects of this reaction, including scope, limitations and perspectives.

Keywords: Baylis-Hillman; Morita-Baylis-Hillman; acrylate.

INTRODUÇÃO

Definição

A reação de Baylis-Hillman pode, em alguns aspectos, ser equiparável a algumas metodologias para a obtenção de substâncias β -hidroxicarboniladas. Numerosas publicações têm aparecido recentemente na literatura, mas ela é pouco conhecida da comunidade, e com este artigo esperamos torná-la mais popular, auxiliando na compreensão de numerosas publicações recentes. A reação, conhecida desde 1972¹, pode ser definida como uma reação que resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina contendo um grupo retirador de elétrons, EWG, (Esquema 1), ativada por um catalisador.



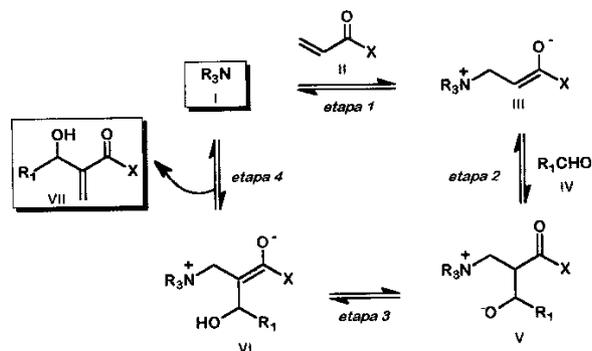
Esquema 1. A Reação de Baylis-Hillman.

O catalisador mais empregado é o 1,4-diazabicyclo [2.2.2.] octano (DABCO).

Esta reação, nas versões inter e intramolecular, vem recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos², basicamente por apresentar características fundamentais para a eficiência de um método sintético: é regio, quimio e estereosseletiva; é econômica, requer condições brandas e providencia moléculas polifuncionalizadas que, através de sucessivas interconversões de grupos funcionais, podem permitir o acesso a importantes intermediários sintéticos. A potencialidade desta reação é muito grande, particularmente no que se refere ao controle estereoquímico. Deve-se observar que a formação do aduto leva à criação de pelo menos um centro estereogênico. Embora esta transformação seja mais conhecida como reação de Baylis-Hillman, deve-se grande parte do crédito a Morita^{2b}, que investigou o uso de fosfinas como catalisadores, ao invés de DABCO. Assim, ela é também conhecida como reação de Morita-Baylis-Hillman.

Mecanismo de Reação^{3,4}

O Esquema 2 representa o mecanismo mais aceito. Em uma primeira etapa, considerada a etapa lenta^{4b}, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária I ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado II, gerando o *zwitterion* III. A condensação aldólica entre III e o aldeído IV leva ao alcóxido V, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato VI. Neste estágio, a decomposição deste intermediário dá o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado VII, regenerando o catalisador I. Este Esquema mecanístico é apenas uma simplificação e os estudos têm demonstrado que a natureza do aldeído e do nucleófilo irá determinar a reversibilidade ou não das etapas do ciclo catalítico.



Esquema 2. Etapas Envolvidas no Mecanismo da Reação de Baylis-Hillman.

REATIVIDADE E LIMITAÇÕES

Nesta reação os eletrófilos podem ser aldiminas⁵ ou aldeídos, aromáticos ou alifáticos. Cetonas e cetoésteres também são usados, mas exigem condições especiais, como por exemplo, pressurização. Os aldeídos alifáticos reagem mais rapidamente que os aromáticos, e estes são melhores que as aldiminas, cetonas e cetoésteres. Em relação aos nucleófilos, os acrilatos (EWG = CO₂R) são empregados com mais frequência. Os acrilatos arílicos são os melhores nucleófilos, segundo Caubère e cols.^{4a}, mas podem causar irritação, ânsia de vômito e dores de cabeça em pessoas mais sensíveis. Enonas também podem ser utilizadas como nucleófilos em reações de

coelho@iqm.unicamp.br
almeida@iqm.unicamp.br

Baylis-Hillman, e a reação é bem sucedida, podendo ser catalisada por aminas terciárias, fosfinas, e outros catalisadores de ródio ou rutênio⁶⁻⁹. As adições destas cetonas catalisadas por aminas são muito “limpas” quando realizadas em solvente, geralmente tetraidrofurano. Enonas contendo substituintes na posição α reagem mais lentamente do que as não ramificadas. Quanto às enonas cíclicas existe apenas um relato na literatura¹⁰, no qual a cicloexenona foi submetida à reação com 4-nitrobenzaldeído, mas apenas em condições especiais, na presença de ácido de Lewis e catalisadores de enxofre ou selênio.

Nitrilas, aldeídos, sulfonas, sulfonatos e fosfonatos α,β insaturados também são utilizados.

O tempo desta reação pode variar de alguns minutos até 30 dias. Assim, procura-se manipular fatores externos visando otimizar o tempo de reação. Pressurização¹¹ e sonicação¹² são as técnicas mais empregadas para a diminuição do tempo de reação. Pressões superiores à atmosférica têm permitido não só o aumento da velocidade de reação, mas também o aumento da seletividade (discussão posterior) e rendimento químico. O uso de microondas¹³, também é cada vez mais rotineiro nas reações de Baylis-Hillman, reduzindo consideravelmente o tempo de reação. A natureza do solvente, quando há necessidade de usá-lo, também afeta a velocidade, assim como a adição de sais para os solventes aquosos. Já a temperatura de reação pouco tem influenciado nos resultados.

VERSÃO ASSIMÉTRICA

Olefinas Quirais (nucleófilos)

- ◆ acrilatos quirais: o acesso fácil a vários tipos de acrilatos quirais fez desta abordagem a principal no estudo da versão assimétrica da reação de Baylis-Hillman. Basavaiah e cols.^{2a} investigaram uma série de acrilatos quirais derivados do mentol, prolinol e outros. Os excessos diastereoisoméricos variaram de 7 a 70%. Entretanto, o excesso diastereoisomérico é dependente da pressão¹⁴: acrilato de L-mentila e benzaldeído, por exemplo, reagem a uma pressão de 7,5 Kbar, fornecendo um único diastereoisômero. À pressão atmosférica, o excesso diastereoisomérico foi de 22%.
- ◆ auxiliar do Oppolzer: mais recentemente, Leahy e cols.¹⁵ relataram o uso do nucleófilo **VIII** derivado deste auxiliar (Figura 1), em reações de Baylis-Hillman com vários aldeídos. Após remoção do auxiliar nos adutos, estes apresentaram excessos enantioméricos maiores que 99%. Entretanto, a reação de **VIII** com benzaldeído não funcionou, constituindo-se, até o momento, a limitação da metodologia.

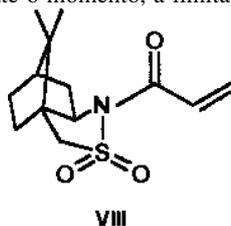


Figura 1. Nucleófilo quiral utilizado em reações de Baylis-Hillman.

Eletrófilos Quirais (aldeídos)

Dos vários eletrófilos em reações de Baylis-Hillman, apenas aldeídos quirais foram estudados. Dentre estes destacam-se os α e β -alcoialdeídos¹⁶, e alguns α -aminoaldeídos¹⁷. Em ambos os casos, foi constatada uma preferência pelo isômero *anti*, explicada pelo modelo de Felkin-Ahn¹⁸, embora a diastereosseletividade não tenha sido muito alta (~70:30).

Kundig e cols.¹⁹ empregaram benzaldeídos e arilimininas complexados com tricarbonylcromio como eletrófilos em reações de Baylis-Hillman. Estas procederam com diastereosseletividades surpreendentemente altas (95% ed).

Catalisadores Quirais

Atualmente, o desenvolvimento de reações catalíticas assimétricas é um desafio para o químico orgânico. Na reação de Baylis-Hillman, os principais catalisadores empregados são aminas terciárias, que participam em todas as etapas da reação, incluindo-se aquela em que o centro estereogênico é criado. Consequentemente, se a amina é quiral ela pode promover uma indução assimétrica. Com base nestes conceitos, uma variedade de aminas terciárias oticamente ativas foi estudada, como por exemplo a quinina, quinidina, cinchonidina e retronecina^{14,20}, mas os excessos enantioméricos mantiveram-se entre 10 e 40%. A amina **IX** (Figura 2) foi a que promoveu o maior excesso enantiomérico (47%), mas somente na reação entre o 4-nitrobenzaldeído e a metilvinilcetona, empregando-se 5Kbar de pressão²¹.

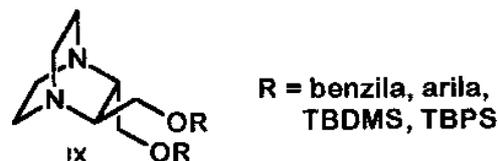


Figura 2. Catalisador quiral usado em reações de Baylis-Hillman.

CARACTERÍSTICAS EXPERIMENTAIS

A reação de Baylis-Hillman é experimentalmente muito mais simples do que reações análogas. As características às quais nos referimos são:

- ◆ na maioria dos casos, não há necessidade de solventes. Quando são necessários, os mais usados são: metanol, diclorometano, tetraidrofurano e dioxana, *sem tratamento prévio, ou secagem*. A água também é utilizada quando o aldeído é solúvel.
- ◆ temperatura: a maioria das reações ocorre à temperatura ambiente, sem que este fator afete a seletividade da reação, no caso da versão assimétrica.
- ◆ atmosfera: também não há necessidade de atmosfera inerte, sendo recomendada apenas a troca de atmosfera quando o aldeído é muito sensível ao oxigênio atmosférico.
- ◆ no caso de necessidade de ultrassom, equipamentos simples do tipo *Cleaner*, utilizados na limpeza de instrumentos, funcionam bem, e para irradiação microondas, um equipamento doméstico é suficiente.
- ◆ escala: pode variar de 1 mmol até 0,5 mol
- ◆ catalisador: utilizado na proporção de 10 a 30%. Quantidades equimolares não alteram os resultados, segundo a literatura²
- ◆ rendimentos químicos: embora não sejam muito altos (~70%), na maioria dos casos o aldeído é recuperado quase quantitativamente, podendo ser reciclado. Os adutos costumam ser estáveis frente às técnicas rotineiras de purificação, como por exemplo, coluna cromatográfica à pressão normal ou reduzida.

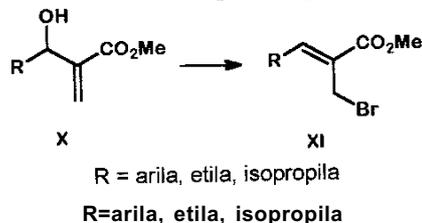
APLICAÇÕES EM SÍNTESE

Os adutos de Baylis-Hillman apresentam no mínimo três grupos funcionais: um grupo hidroxila, uma olefina e um éster, cetona, nitrila, sulfona ou fosfonato, além de um centro estereogênico. Explorando a reatividade destes grupos funcionais, podemos ter acesso a importantes intermediários.

Síntese Estereosseletiva de Olefinas

O grupo α -metileno presente no aduto de Baylis-Hillman tem permitido a utilização destes intermediários na síntese de olefinas trissubstituídas, destacando-se o trabalho de Hoffmann e Buchholz²². Por exemplo, o aduto VII (Esquema 3) forneceu

o brometo alílico **VIII**, após o tratamento com $\text{HBr}/\text{H}_2\text{SO}_4$ concentrado. A reação foi regio e Z-estereosseletiva. Entretanto, a substituição do grupo carbometoxi por um grupo ciano, leva à perda da seletividade Z. Os rendimentos em ambos os casos variaram de 70 a 91%. Estes intermediários foram utilizados na síntese de aminoácidos não proteínogênicos²².



Esquema 3. Obtenção de Olefinas Trissubstituídas.

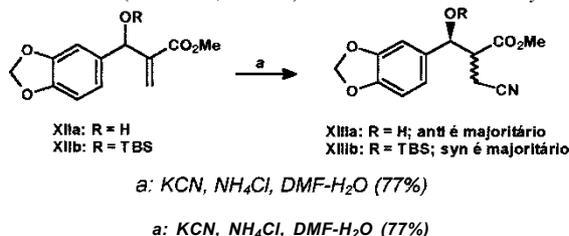
Adições Nucleofílicas à Ligação Dupla

As reações de adição à ligação dupla (1,4) são geralmente acompanhadas por uma reação de eliminação, caracterizando um processo do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$, mas algumas adições 1,4 estão descritas na literatura, conforme comentários seguintes.

Vários nucleófilos têm sido utilizados em reações de adição ao grupo metileno. Dentre estes destacam-se os nucleófilos de carbono e aminas.

No primeiro grupo de nucleófilos, observou-se que cupratos mistos²³ e reagentes de Grignard na presença de sais de cobre²⁴, levam aos produtos resultantes de reações do tipo $\text{S}_{\text{N}}2'$. Enolatos derivados de substâncias 1,3-dicarboniladas podem ou não levar a este tipo de produto²⁵. A configuração da ligação dupla formada irá depender da natureza do grupo retirador de elétrons, tal qual no caso anterior.

Em trabalho recente,^{12b} pudemos verificar que a adição de cianeto ao aduto **XII** (Esquema 4) derivado do piperonal e acrilato de metila, ocorre em bons rendimentos, sem rearranjos. Constatamos também que a configuração relativa dos centros estereogênicos formados era uma consequência da hidroxila estar ou não protegida: hidroxila livre (**XIIIa**) leva predominantemente ao aduto *anti*, enquanto a sua proteção na forma de éter de silício (TBDMS, **XIIIb**) favorece o isômero *syn*.



Esquema 4. Adição de Cianeto a Aduto de Baylis-Hillman.

A seletividade *syn*, também foi observada por Perlmutter e Tabone²⁶ na adição de aminas a adutos de Baylis-Hillman.

Outras Reações

Adutos de Baylis-Hillman têm sido utilizados também em reações de redução (hidrogenação catalítica homogênea, principalmente)²⁷, diidroxilação^{27b} e reações de Diels-Alder²⁸, além da adição de radicais livres²⁹.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Nos 26 anos decorridos desde o seu patenteamento, a reação de Baylis-Hillman teve sem dúvida um desenvolvimento notório.

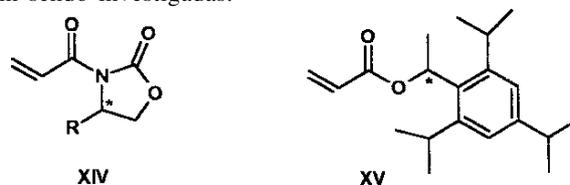
As suas características experimentais refletem aspectos que não podem ser ignorados, quando da elaboração de uma

proposta sintética, tais como o custo e disponibilidade dos reagentes. No caso específico desta reação, a preparação de intermediários pode ser bem menos dispendiosa. Quando falamos em custo, devemos considerar não só a aquisição dos reagentes, mas também os solventes, hidretos e outros agentes utilizados em sua secagem, o que não é necessário na referida reação.

Entretanto, para que a reação de Baylis-Hillman possa entrar para o circuito das metodologias "usuais", aspectos fundamentais precisam ser investigados com maiores detalhes, tornando-a um campo fértil para a pesquisa. Vários parâmetros relacionados à velocidade de reação têm sido estudados. Recentemente, Aggarwal *et al.*³⁰, relataram a aceleração da reação na presença de ácidos de Lewis baseados em lantânio, escândio e samário, na forma de triflato. Outros autores¹⁰ também descrevem o uso de ácidos de Lewis, principalmente tetracloreto de titânio, mas na presença de sulfetos e selenetos. A introdução de ácidos de Lewis na reação de Baylis-Hillman parece ser bastante promissora, observando-se os cuidados relativos à estequiometria da reação.

A área mais promissora é sem dúvida a da seletividade. Um avanço inegável foi a utilização do nucleófilo quiral, derivado do auxiliar do Oppolzer, mas esta estratégia ainda apresenta limitações, já que até o momento não se aplica a aldeídos aromáticos, além de ter um custo razoavelmente alto. Assim, a busca de novos auxiliares precisa ser continuada.

No campo da seletividade, a nossa pesquisa de novos auxiliares tem apresentado um ponto crítico, que é exatamente a obtenção do aduto em rendimentos químicos satisfatórios. Por exemplo: a acrililoxazolidinona **XIV** (Esquema 5) e o acrilato **XV**, não têm se apresentado como bons nucleófilos na reação de Baylis-Hillman, mas condições especiais continuam sendo investigadas.



Esquema 5. Nucleófilos Investigados em Reação de Baylis-Hillman Assimétrica.

Além da pesquisa de novos auxiliares quirais para esta reação, uma outra estratégia no campo da seletividade é tão ou mais promissora: a busca de novos catalisadores, que possam levar à obtenção de adutos com alto grau de pureza enantiométrica.

REFERÊNCIAS

- Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D.; Patente Alemã 2155113, 1972 (*Chem. Abst.* **1972**, 77, 34174q).
- a. Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S.; *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001; b. Ciganek, E.; *In Organic Reactions* **1997**, 51, Cap. 2, 201-350.
- Drewes, S. E.; Roos, G. H. P.; *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653.
- a. Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371; b. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. J.; *Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285; c. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795.
- Takagi, M.; Yamamoto, K.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 8869 e referências citadas.
- Amri, H.; Villieras, J.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4307.
- Drewes, S. E.; Freese, S. D.; Emslie, N. D.; Roos, G. H. P.; *Synth. Commun.* **1988**, 18, 1565.
- Sato, S.; Matsuda, I.; Shibata, M.; *J. Organomet. Chem.* **1989**, 377, 347.
- Basavaiah, D.; Bharathi, T. K.; Gowriswari, V. V. L.; *Synth. Commun.* **1987**, 17, 1893.

10. Kataoka, T.; Iwama, T.; Shin-ichiro, T.; Tatsunori, I.; Watanabe, Shin-ichi.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11813.
11. a. Hill, J. S.; Isaacs, N. S.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007; *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 330; b. Isaacs, N. S.; *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8463.
12. a. Roos, G. H. P.; Rampersadh, P.; *Synth. Commun.* **1993**, *23*(9), 1261; b. Almeida, W. P.; Coelho, F.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 8609.
13. Bhat, S. V.; Padmakumar, R.; Balu, N.; Mukherjee, S. B.; Kundu, M. K.; *Synlett* **1994**, 444.
14. Gilbert, A.; Heritage, T. W.; Isaacs, N. S.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 969.
15. a. Leahy, J. W.; Rafel, S.; Brzezinski, L. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317; b. Piber, M.; Leahy, J. W.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *34*, 2043.
16. Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Roos, G. H. P.; *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2455, e referências citadas.
17. a. Roos, G.; Manickum, T.; *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2269; b. Drewes, S. E.; Khan, A. A.; Rowland, K.; *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 183.
18. a. Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199; b. Ahn, N. T.; *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 144.
19. Kundig, E. P.; Xu, L. H.; Schnell, B.; *Synlett* **1994**, 413, e referências citadas
20. Drewes, S. E.; Roos, G. H. P.; *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653.
21. a. Oishi, T.; Hirma, M.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 639; b. Oishi, T.; Oguri, H.; Hirma, M.; *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1241; c. Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015.
22. Hoffmann, H. M. R.; Buchholz, R.; *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1213.
23. Amri, H.; Rambaud, M.; Villieras, J.; *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384*, 1.
24. Amri, H.; Rambaud, M.; Villieras, J.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 3535.
25. a. Beltaief, I.; Amri, H.; *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2003; b. Perlmutter, P.; Lawrence, R. M.; *Chem. Lett.* **1992**, 305.
26. Perlmutter, O.; Tabone, M.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 949.
27. a. Leahy, J. W.; Rafel, S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1521; b. Brown, J. M.; Cutting, I.; James, A. P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 211; c. Brown, J. M.; James, A. P.; Prior, L. M.; *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2179; d. Brown, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 190; e. Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 708.
28. a. Hoffmann, H. M. R.; Eggert, U.; Poly, W.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1015; b. Hoffmann, H. M. R.; Weichert, A.; Slawin, A. M. Z.; *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5591.
29. Mase, N.; Wake, Y.; Watanabe, Y.; Toru, T.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5553.
30. Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. T.; McCague, R.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183.