

Reação de Heck de estirenos com sais de diazônio: Síntese do Resveratrol e DMU-212.

Flávio S. P. Cardoso (IC), Angélica Venturini Moro (PG), Carlos Roque Duarte Correia (PQ)^{*}

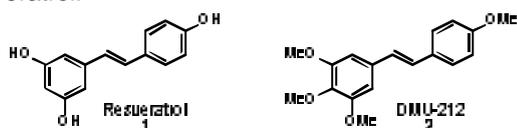
Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, C.P. 6154, CEP. 13084-917, Campinas, SP
roque@iqm.unicamp.br

Palavras Chave: resveratrol, DMU-212, reação de Heck, paládio, sais de diazônio.

Introdução

O resveratrol é uma fitoalexina, uma classe de compostos denominados antibióticos naturais, produzida pela uva como resposta ao stress causado por ataques de fungos e pragas. Essa substância é um polifenol presente em abundância no vinho tinto. Essa pequena molécula apresenta atividade contra diversos tipos de câncer, atividade anti-viral, antiinflamatória e antioxidante. Além disso, tem se apresentado como a molécula da longevidade por apresentar proteção contra doenças cardíacas.¹

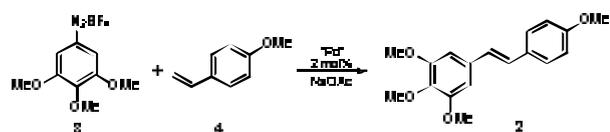
O DMU-212 é um análogo sintético do resveratrol que possui destacada atividade quimioprotetora e parece ser um agente anti-cancer superior ao resveratrol.²



Resultados e Discussão

Nossa estratégia para a síntese dos estilbenos de interesse envolve a reação de Heck entre o estireno **4** e sais de arenodiazônio **3** e **5**. Para tanto, fez-se necessário um estudo da reação com diferentes catalisadores, solventes e temperaturas (Tabela 1).

Tabela 1: Estudo das condições reacionais



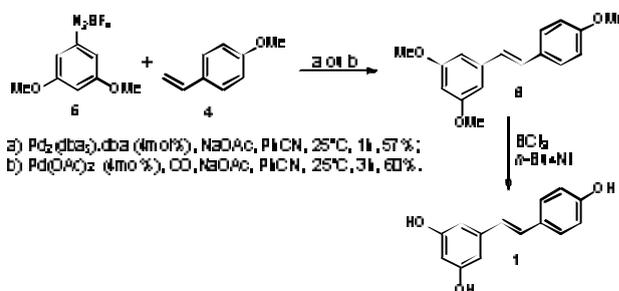
#	cat.	solv.	T (°C)	t (h)	rend. (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃	MeCN	25	24	7
2	Pd ₂ (dba) ₃	MeCN	90	1	33
3	POPd	MeCN	90	24	-
4	POPd 2	MeCN	90	24	-
5	PEPPSI	MeCN	90	24	-
6	Pd ₂ (dba) ₃	tolueno	90	2	30
7	Pd ₂ (dba) ₃	benzeno	90	3	25
8	Pd ₂ (dba) ₃	CH ₂ Cl ₂	40	12	13
9	Pd ₂ (dba) ₃	PhCN	90	0,2	47
10	Pd ₂ (dba) ₃	PhCN	25	5	80
11 ^a	Pd ₂ (dba) ₃	PhCN	25	1	86
12 ^b	Pd(OAc) ₂	PhCN	25	3	87

a) 4 mol% de Pd₂(dba)₃ foram utilizados; b) Reação realizada sob atmosfera de CO.

31^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

Inicialmente, a reação de Heck foi realizada na presença de Pd₂(dba)₃ como catalisador, NaOAc como base, em acetonitrila e somente 30% de rendimento do DMU-212 **2** foi obtido a 90°C. Diferentes catalisadores foram empregados e se mostraram ineficientes na formação do aduto de Heck. Dentre os solventes testados, destaca-se a benzonitrila, que levou a rápida formação do produto **2** a 90°C, em 47% de rendimento. Quando essa mesma condição foi empregada a temperatura ambiente, observou-se um aumento significativo no rendimento da reação (entrada 10 e 11, Tabela 1). O emprego de Pd(OAc)₂, sob atmosfera de CO, também se mostrou um catalisador eficiente, sendo que o DMU-212 foi obtido com 87% de rendimento. Cabe salientar que todas as reações foram régio- e estereosseletivas e somente o isômero *E* foi observado.

As melhores condições reacionais foram utilizadas na síntese do estilbeno **6**, que é facilmente convertido ao resveratrol **1** pelo tratamento com BCl₃ e *n*-Bu₄NI.



Conclusões

O resveratrol e o DMU-212 foram sintetizados de maneira estereosseletiva e em bons rendimentos através de uma rota curta e eficiente que emprega a reação de Heck entre o estireno **4** e os sais de diazônio **3** e **5**.

Agradecimentos

FAPESP, CNPQ e CAPES.

¹ Baur, J. A.; *et al.* *Nature* **2006**, *444*, 337.

² Sale, S. S.; Tunstall, R.G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194.