

Estudos visando à síntese total da epigallocatequina-3-galato

Fernanda I. Bombonato (PQ), Fernanda Zagato (IC), Carlos R. D. Correia (PQ)*

*roque@iqm.unicamp.br

Instituto de Química – UNICAMP- CP 6154- CEP 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

Palavras Chave: reação de Heck, sais de arenodiazônio, chá verde, catequinas, epigallocatequina-3-galato

Introdução

A epigallocatequina-3-galato (**1**, Figura 1) é um polifenol encontrado em grande quantidade no chá verde, bebida muito consumida no oriente. A esta bebida são atribuídas diversas propriedades medicinais, dentre elas, atividade antitumoral.¹ Estudos recentes demonstraram os efeitos benéficos da utilização deste chá também no tratamento contra diabetes.²

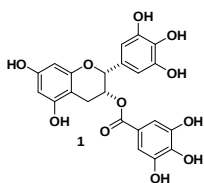
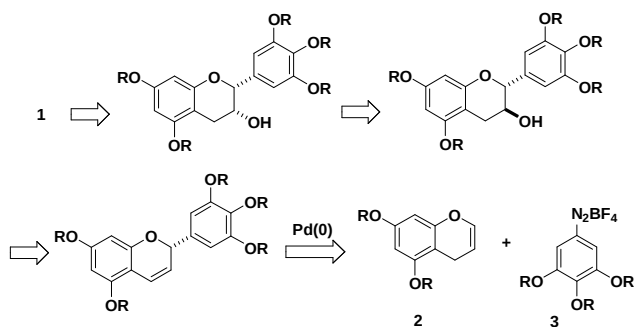


Figura 1. Epigallocatequina-3-galato (**1**)

A estratégia sintética para a síntese de **1** foi baseada na análise retróssintética mostrada no Esquema 1. Sendo a etapa-chave da síntese a reação de acoplamento de Heck-Matsuda³ entre o 4*H*-cromeno **2** e o sal de diazônio **3**.

Esquema 1



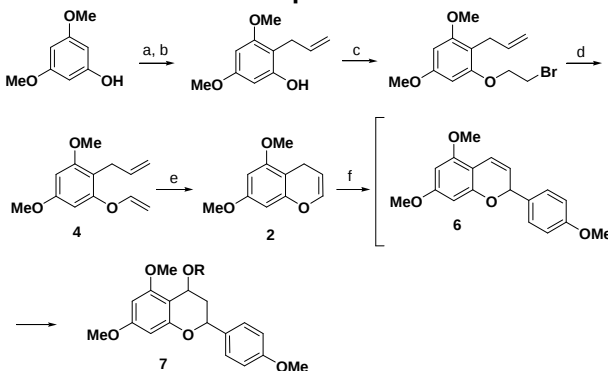
Resultados e Discussão

A preparação de **2** se deu através da reação de metátese olefínica do dieno **4**, que por sua vez foi preparado em quatro etapas a partir do 3,5-dimetóxiifenol. O composto **2** se mostrou instável e de difícil manipulação. Sendo assim, o dieno **4** foi submetido a reação de metátese olefínica seguida da reação de arilação de Heck com o tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**5**) (Esquema 2 e Tabela 1). O sal de arenodiazônio **5** foi utilizado como modelo visando-se estabelecer as condições reacionais empregadas na etapa de arilação Heck. No entanto, nas condições reacionais empregadas na etapa de arilação de Heck que utilizaram alcoóis como solventes, tanto anidro

32ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

quanto hidratado, foi obtido como produto da reação, o éter **7** decorrente da adição nucleofílica do solvente ao aduto de Heck **6**.

Esquema 2



a) 5 eq. K_2CO_3 , 5 eq. brometo de alila, acetona, refluxo, 83%. b) 140 W, 250°C, DMF, 83%. c) 10 eq. K_2CO_3 , 10 eq. 1,2-dibromo etano, acetona, refluxo, 68%. d) 1 eq. $n-Bu_4NHSO_4$, sol. NaOH 50%, benzeno, ta, 76%. e) 4 mol% de cat. Grubbs segunda geração, 30 mol% (iPrO)₄Ti, tolueno, 60°C ($C=0,020 M$). f) 10 mol% Pd(OAc)₂, 4 eq. 2,5-di-*tert*-butil-4-metil-piridina, 1 eq. 5 (para solventes ver Tabela 1).

Tabela 1. Solventes utilizados na reação da arilação Heck entre **2** e **5**.

#	Solvente	R	Rendimento de 7 (%) 2 etapas
1	EtOH anidro	Et	49%
2	EtOH: H ₂ O (1:1)	Et	45%
3	ⁱ PrOH: H ₂ O (1:1)	ⁱ Pr	21%
4	H ₂ O: gotas MeOH	-	-
5	MeCN: H ₂ O	-	-

Na entrada 1, podemos observar que a utilização de EtOH como solvente favoreceu a formação preferencialmente do éter **7**. Visando obter somente o produto de hidratação, a reação foi realizada utilizando-se uma mistura de solvente alcoólico e água (entradas 2 e 3). No entanto, somente os éteres correspondentes foram obtidos. Nas condições reacionais onde foi empregado solvente não alcoólico apenas o material de partida foi recuperado.

Conclusões

Estudos estão em andamento para a obtenção de **6** a partir da reação de arilação de Heck de **2** e o sal de arenodiazônio apropriado empregando-se outras condições reacionais.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e CAPES.

¹ Higdon, J. V.; Frei, B. *Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.* **2003**, 43, 89.

² Tsuneki, H. et al. *BMC Pharmacology* **2004**, 4, 18. ³ Machado, A. H. L. et al. *Tetrahedron Lett.* **2009**. doi: 10.1016/j.tetlet.2009.01.017.