

Reação de Heck de estirenos com sais de diazônio: Síntese do Resveratrol e seus análogos

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

INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP.

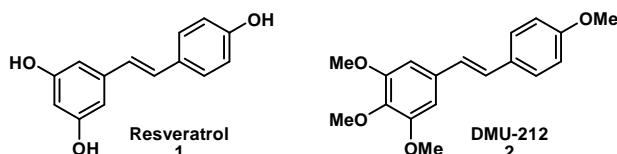
*roque@iqm.unicamp.br

CNPq – FAPESP – CAPES

Resveratrol - Reação de Heck - Paládio

Introdução

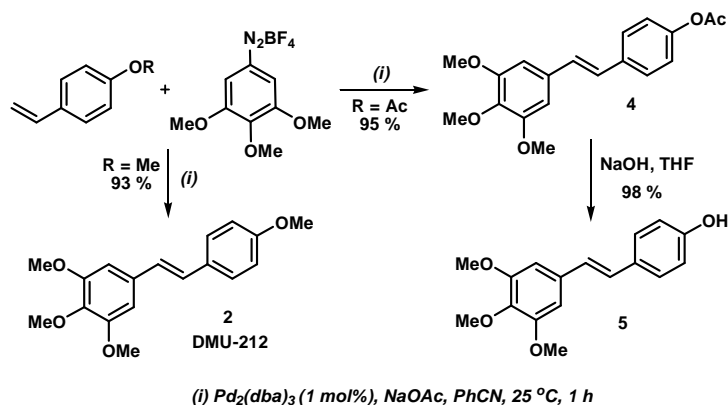
O resveratrol é uma fitoalexina, uma classe de compostos denominados antibióticos naturais, produzida pela uva como resposta ao stress causado por ataques de fungos e pragas. Essa substância é um polifenol presente em abundância no vinho tinto. Essa pequena molécula apresenta atividade contra diversos 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



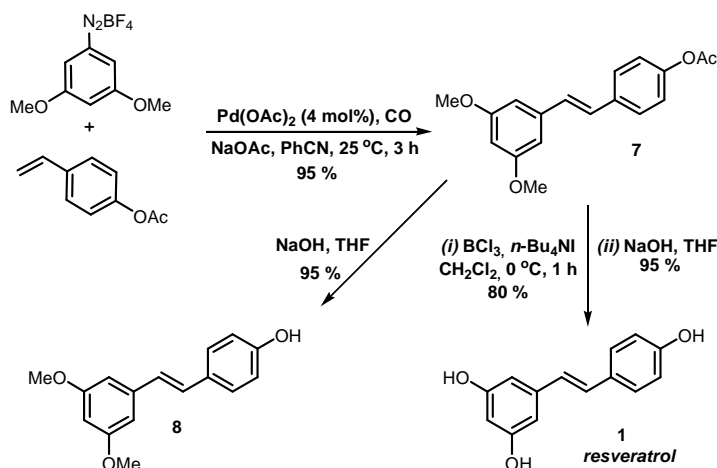
Resultados e Discussão

Nossa estratégia para a síntese dos estilbenos de interesse envolve a reação de Heck entre estirenos e sais de arenodiazônio. Após várias reações com diferentes catalisadores, solventes e temperaturas, obteve-se as condições ideais.³

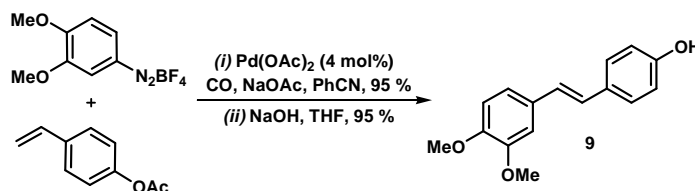
Para a síntese do DMU-212, o melhor sistema reacional é aquele que emprega $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 mol%) como catalisador, NaOAc como base e benzonitrila como solvente. Além disso, é necessário o uso de 1,2 equivalentes de sal de diazônio para que o DMU-212 seja obtido em 93 % de rendimento, de maneira rápida, regio- e estereosseletiva.



Pelo uso dessa mesma condição, foi possível a preparação do estilbeno **4** em 95 % de rendimento. Este, foi convertido no análogo do resveratrol **5** por hidrólise básica. Já para a síntese do estilbeno **7**, precursor do resveratrol, a condição ideal é aquela que usa $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalisador, atmosfera de CO, NaOAc como base e benzonitrila como solvente. O resveratrol **1** é eficientemente obtido pela desmetilação do estilbeno **7**, seguida por hidrólise básica.



A metodologia desenvolvida permitiu ainda a síntese dos análogos **8** e **9**.



Conclusões

O resveratrol, o DMU-212 e seus análogos foram obtidos de maneira regio- e estereosseletiva, tendo como etapa-chave a reação de Heck entre estirenos e sais de diazônio. Cabe destacar também que o resveratrol foi sintetizado em 72% de rendimento global numa rota de 3 etapas. E o DMU-212 foi sintetizado em 93% de rendimento em uma única etapa.

Referências Bibliográficas

- 1) Baur, J. A.; *et al. Nature* **2006**, *444*, 337.
- 2) Sale, S. S.; Tunstall, R.G.; Ruparella, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, *115*, 194.
- 3) Moro, A. V.; Cardoso, F. S. P.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5668.