



# ESTUDOS DA REAÇÃO DE HIDROARILAÇÃO DE ALCINOS CATALISADA POR PALÁDIO EMPREGANDO SAIS DE DIAZÔNIO: APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE ANÁLOGOS DE COMBRETASTATINAS

Andrade, P. G. G., de Azambuja, F., Correia, C. R. D.

Instituto de Química - IQ

Pibic/CNPq e Fapesp, [roque@iqm.unicamp.br](mailto:roque@iqm.unicamp.br)

Palavras-chave: Hidroarilação de alcinos - Sais de diazônio - Combretastatinas

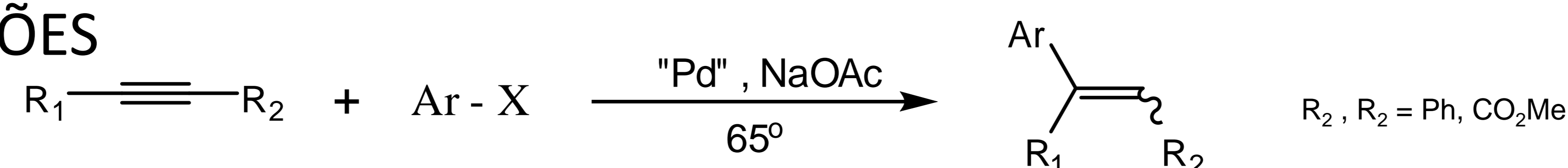
## INTRODUÇÃO

A hidroarilação de alcinos catalisada por paládio vem sendo muito estudada na última década para a formação de alcenos arilados. Entre os agentes arilantes mais comuns estão os haletos de arila.<sup>1</sup> Por motivos econômicos e de simplificação experimental, são buscadas outras espécies que possam atuar como agentes arilantes de maneira eficiente. Neste contexto, o uso de sais de diazônio<sup>2</sup> e heteroaromáticos<sup>3</sup> são descritos na literatura. Este estudo tem por objetivo buscar uma rota sintética eficiente para produção de alcenos trissubstituídos, que são precursores de moléculas bioativas. Neste caso, os alvos sintéticos são os potenciais análogos de combretastatinas.

## METODOLOGIA

Os experimentos deste estudo foram feitos misturando-se 1 equivalente de alcino, 1,5 equivalente do agente arilante, 3 equivalentes de base, fonte de paládio a 2 mol % e solvente. A otimização da condição reacional foi baseada na mudança da estequiometria entre alcino e agente arilante, solvente, temperatura e fonte de paládio, sendo uma variável alterada por vez. Foram empregados os alcinos: dimetil acetilenodicarboxilato (DMAD), difenilacetileno e fenilpropiolato de metila. Variou-se da mesma forma os grupos dos sais de diazônio: tetrafluoroborato de *p*-metoxifenildiazônio, *p*-metoxifenildiazônio e trimetóxfenildiazônio. Além dos sais de diazônio, o indol também foi testado como agente arilante.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES



Alcino	Ar-X	Solvente	"Pd"/mol %	Alcino:Ar-X	Tempo	Rendimento
		MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2	1 : 1,5	6h	35%
		tBuOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 4	1 : 1,5	1h30min	14%
		MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2	1 : 1,5	2h	traços
		MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2	1 : 1,5	2h	15%
		MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2	1 : 1,5	1h	0%
		MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 2	1 : 1,5	3h	0%
		AcOH	Pd(OAc) <sub>2</sub> / 5	1 : 2	3h	71%

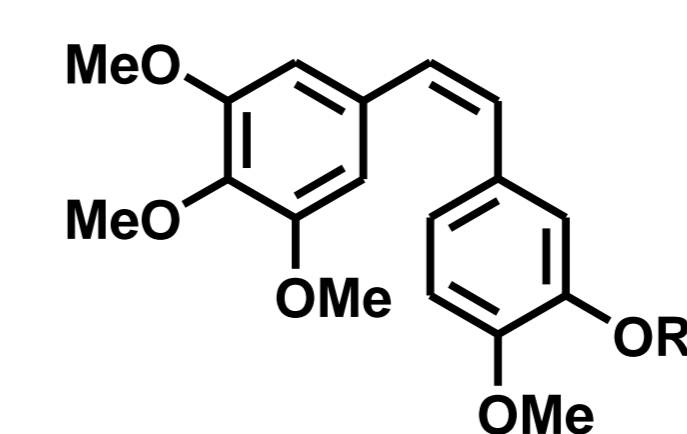
## CONCLUSÃO

As reações de hidroarilação de alcinos com sais de diazônio mostraram ser pouco efetivas. Devido à estes resultados, foram testados anéis heteroaromáticos como agentes arilantes. Estes proveram melhores resultados e a otimização desta metodologia segue em estudo em nosso grupo de pesquisa.

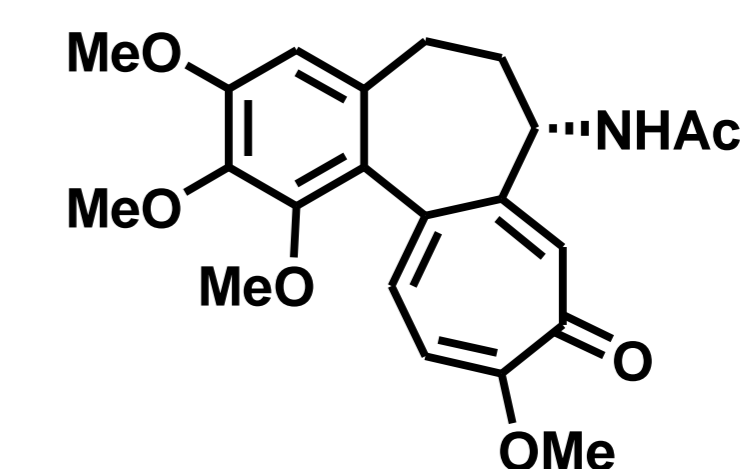
## Referências:

- Namyslo, J. C.; Storsberg J.; Klinge J.; Gärtner C.; Yao M.; Ocal N.; Kaufmann D. E., *Molecules* **2010**, *15*, 3402.
- Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Persiani, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1597
- Fujiwara, Y.; Kitamura, T.; Jia, C.; Lu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2927-2930

**Combretastatinas** são um grupo de agentes antimitóticos. Elas inibem a polimerização da proteína tubulina, importante na formação de microtúbulos, atuando no mesmo sítio ativo que a colchicina.



Combretastatina A4, R = H  
Combretastatina A4P, R = OPO<sub>3</sub><sup>2-</sup>



Conchicina

Como os resultados com sais de diazônio não foram satisfatórios, começou-se a investigar o uso de heteroaromáticos (hidroarilação de Fujiwara), na ausência de base e sob temperatura ambiente. Os testes iniciais com heteroaromáticos apresentaram melhores resultados: rendimento de 71% e seletividade E:Z = 3:1.