

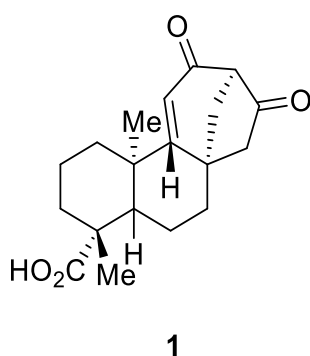
# Utilizando a Lógica da Funcionalização de Ligações C—H: Estudos para a síntese da Wedelienona

**Palavras-Chave:** Wedelienona, Ativação C-H, Síntese total

Isadora Cappuccelli [IQ/Unicamp]

Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior (orientador) [IQ/Unicamp]

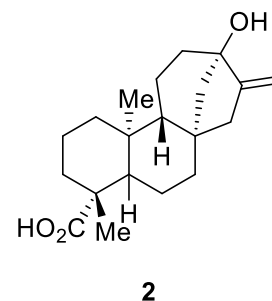
## INTRODUÇÃO



**Figura 1 – Estrutura proposta para a wedelienona (1)**

Em 2020, Kato-Noguchi e colaboradores isolaram a wedelienona (1), um produto natural derivado dos caurenos, a partir da planta *Wedelia chinensis*.<sup>1</sup> Esta planta apresenta uma longa história na medicina tradicional e seu extrato apresenta propriedades hepatoprotetiva, antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e capacidade de cura de ferimentos. O projeto visava investigar uma rota sintética para a obtenção da wedelienona, utilizando como etapa chave a técnica de funcionalização de ligação C—H, através de uma oxidação catalisada por cobre. A utilização dessa abordagem apresenta uma série de vantagens como, por exemplo, o aumento na capacidade de diversificação estrutural, além do aumento da eficiência sintética. As moléculas orgânicas, em grande maioria, apresentam várias ligações C—H e a capacidade para diferenciá-las é uma característica indispensável para que a estratégia sintética seja viável.<sup>2</sup> Uma das maneiras de solucionar este tipo de desafio está relacionada com a utilização de grupos dirigentes, isto é, grupos funcionais que interagem com o catalisador de tal maneira que o centro metálico pode interagir com um número reduzido de ligações C—H.

Em 2020, Kato-Noguchi e colaboradores isolaram a wedelienona (1), um produto natural derivado dos caurenos, a partir da planta *Wedelia chinensis*.<sup>1</sup> Esta planta apresenta uma longa história na medicina tradicional e seu extrato apresenta propriedades hepatoprotetiva, antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória e capacidade de cura de ferimentos. O projeto visava investigar uma rota sintética para a obtenção da wedelienona, utilizando como etapa chave a técnica de funcionalização de ligação C—H, através de uma oxidação catalisada por cobre. A utilização dessa abordagem apresenta uma série de vantagens como, por exemplo, o aumento na capacidade de diversificação estrutural, além do aumento da eficiência sintética. As moléculas orgânicas, em grande maioria, apresentam várias ligações C—H e a capacidade para diferenciá-las é uma característica indispensável para que a estratégia sintética seja viável.<sup>2</sup> Uma das maneiras de solucionar este tipo de desafio está relacionada com a utilização de grupos dirigentes, isto é, grupos funcionais que interagem com o catalisador de tal maneira que o centro metálico pode interagir com um número reduzido de ligações C—H.



**Figura 2 – Estrutura do esteviol (2)**

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do esteviosídeo **2**, presente em adoçantes naturais obtidos da stevia, realizou-se a hidrólise básica com NaOH, obtendo-se o esteviol **3** com 55% de rendimento. Essa reação se mostrou desafiadora, como observado pelo baixo rendimento. Foram dispendidos vários meses na otimização da reação, através do estudo na variação de temperatura, pH, extração; e o estudo de outras possibilidades para melhoria do rendimento ainda é requerido. A partir do esteviol, testou-se duas possibilidades de rota sintética, visando verificar qual apresentaria melhores resultados. A primeira possibilidade, buscava evitar uma etapa de proteção do grupo carboxílico ao início da síntese. Dessa forma, o esteviol (**3**) foi utilizado como reagente para as próximas etapas, enquanto na segunda possibilidade verificou-se a utilização do éster do esteviol (**4**) como reagente. A formação de **4** foi realizada a partir de **2**, MeI e TBAF em THF por 26 h, obtendo-se **4** com 45% de rendimento. A posterior proteção de **2** e **4** foi necessária pois, a oxidação a ser realizada na presença de ósmio poderia converter o grupo hidroxila, inviabilizando a continuidade da síntese. Para a proteção utilizou-se DMAP, anidrido acético e TEA em temperatura ambiente por 48 horas, obtendo-se 42% na formação de **5**.

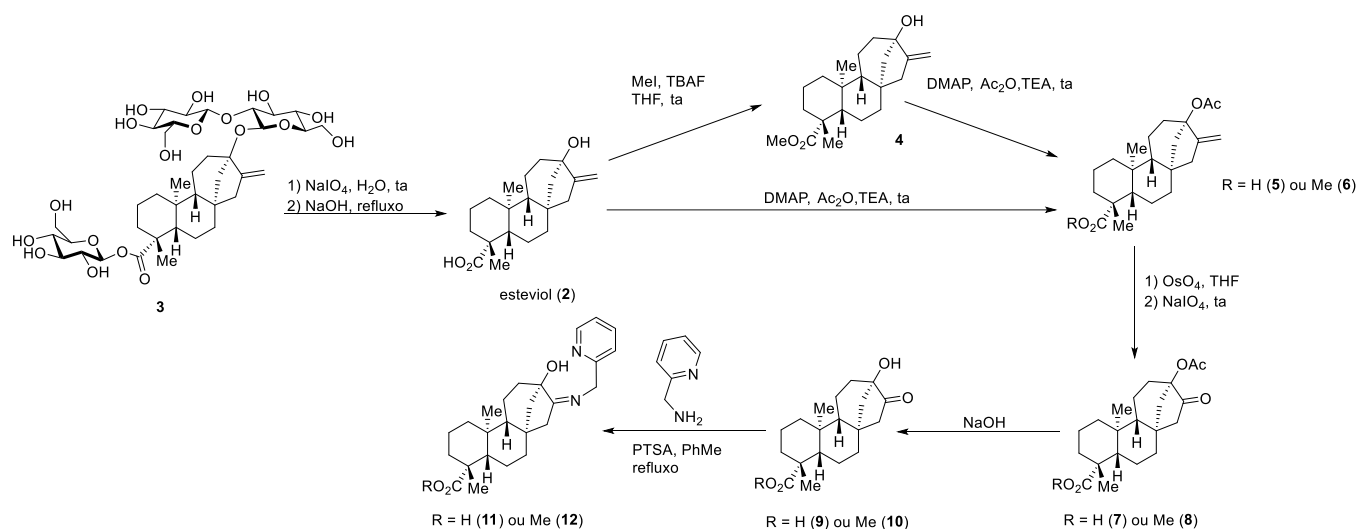


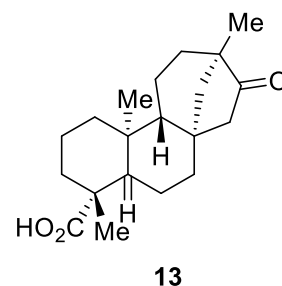
Figura 3 - Reações realizadas visando a síntese da wedelienona

Em seguida realizou-se a oxidação através do uso de uma solução aquosa de  $\text{OsO}_4$  4% em THF e  $\text{NaIO}_4$  por 24 horas em temperatura ambiente, cujos rendimentos foram de 20% e 35% para formação de **7** e **8**. Posteriormente, ocorreu a desproteção através da hidrólise básica com o uso de NaOH, cujos rendimentos foram de 38% para formação de **9** e 48% para formar **10**. Posteriormente, **9** e **10** foram reagidos com picolilamina a fim de gerar a imina necessária à oxidação da ligação C—H em  $\beta$  ao grupo carbonílico. Entretanto, verificou-se a não formação das iminas **11** e **12**. Foi considerado que tal reação ainda não foi

observada devido a necessidade de ajustes finos para obtenção da imina, que foram impossibilitados de serem realizados pela falta de substrato.

Devido ao fato de a síntese partir de um produto natural, como já mencionado, apresenta um elevado desafio. Além da variação das condições reacionais, estudou-se também o escalonamento da reação nas condições até então testadas. Entretanto, tal estratégia foi impedida pois o rendimento verificado é menor do que o obtido na proporção padrão.

O substrato base da síntese também apresenta elevada sensibilidade frente a variação de pH, visto que o rearranjo do esteviol é observado na etapa de *work-up* da hidrólise do esteviosídeo (2), onde o meio é acidificado. Tal rearranjo forma o isoesteviol (Figura 4), composto não interessante para a síntese.



**Figura 4 - Estrutura do isoesteviol (13)**

## CONCLUSÃO

Devido a pandemia, as sínteses iniciaram-se em março de 2021. O cronograma previsto para o projeto demonstrava a dificuldade de obter a imina necessária para a etapa chave da síntese, o que se concretizou. Devido ao tempo hábil disponível, foi possível iniciar os estudos da formação da imina, mas se faz necessária a continuidade do projeto visando terminar a síntese.

## AGRADECIMENTOS

Esse projeto foi apoiado pelo CNPq através do programa PIBIC voluntária, FAPESP e FAEPEX.

## BIBLIOGRAFIA

1 - Das, K. R.; Iwasaki, A.; Suenaga, K.; Kato-Noguchi, H. **2020**, *61*, 151600.

2 a) Schonecker, B.; Zheldakova, T.; Liu, Y.; Kotteritzsch, M.; Gunther, W.; Gorls, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3240. b) Schonecker, B.; Zheldakova, T.; Lange, C.; Gunther, W.; Gorls, H.; Bohl, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6029. c) Schonecker, B.; Lange, C.; Zheldakova, T.; Gunther, W.; Gorls, H.; Vaughan, G. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 103. d) See, Y. Y.; Herrmann, A. T.; Aihara, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776. e) Trammell, R.; See, Y. Y.; Herrmann, A. T.; Xie, N.; Díaz, D. E.; Siegler, M. A.; Baran, P. S.; Garcia-Bosch, I. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7887.

3 a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. b) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277.