



Funcionalização de Ligações C—H em Estágio Avançado: Oxidação Alílica do Esteviol

Palavras-Chave: [[LIGAÇÕES C—H]], [[CATÁLISE METÁLICA]], [[OXIDAÇÕES C—H]]

Autores:

**YASMIN NASCIMENTO SALMAZO [Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP]
Prof. Dr. EMILIO CARLOS DE LUCCA JÚNIOR (orientador) [Universidade Estadual de
Campinas - UNICAMP]**

INTRODUÇÃO:

O Esteviol, que é usado como molécula base para as reações de funcionalização em estágio avançado desta pesquisa, é um diterpeno o qual pôde ser obtido do adoçante stevia (Esquema 1). É uma molécula complexa de vinte carbonos e seis centros estereogênicos que possui em sua estrutura um ácido carboxílico, um álcool e uma dupla ligação exocíclica.

As ligações C—H são consideradas pouco reativas devido à alta energia de dissociação (por exemplo, 440 kJ/mol de energia na ligação C—H do CH₄ enquanto a ligação C—I no CH₃I é 232 kJ/mol), baixa acidez (pKa na faixa de 45–60) e padrão orbitalar molecular não reativo. Desta forma, hidrocarbonetos foram tipicamente ignorados como grupo funcional e suas aplicações se limitaram ao uso como combustíveis fósseis.

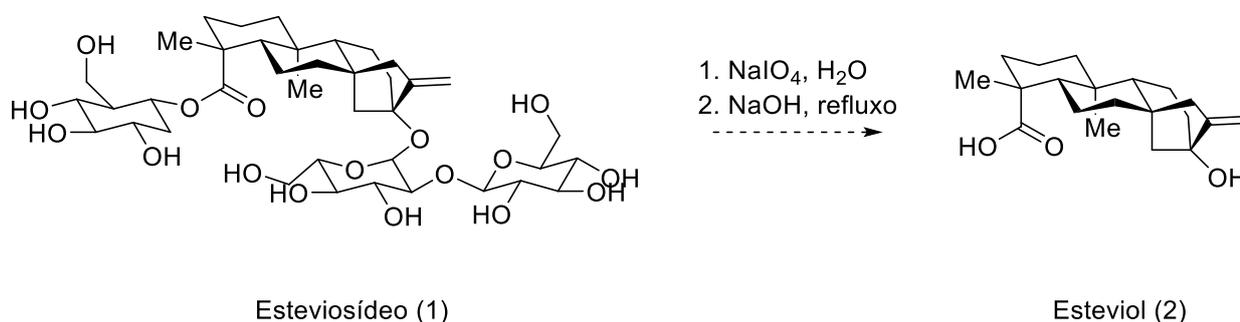
As moléculas orgânicas, em grande maioria, apresentam várias ligações C—H e a capacidade para diferenciá-las é uma característica indispensável para que a estratégia sintética seja viável. Ao utilizar a estratégia de funcionalização de ligações C—H não é necessária a instalação prévia de grupos funcionais em estágios iniciais da síntese, e com isso, não há a necessidade de proteção e desproteção desses grupos funcionais, o que leva a um aumento da eficiência sintética e minimização da geração de resíduos.

Dessa forma, novas metodologias utilizando funcionalização de ligações C—H vêm sendo desenvolvidas com o objetivo de preparar compostos altamente funcionalizados, os quais apresentam em seu esqueleto carbônico diferentes heteroátomos ou grupos funcionais, e sem a necessidade de iniciar uma nova síntese para a inserção da nova funcionalidade, ou seja, ocorre a funcionalização de moléculas complexas em estágio avançado.

METODOLOGIA:

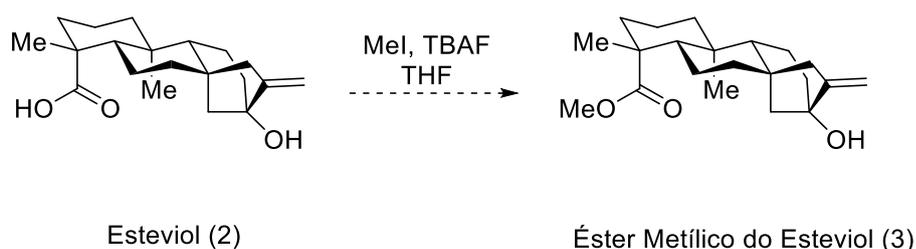
Esta Pesquisa teve como objetivo explorar a reatividade de ligações C—H alílicas do diterpeno Esteviol. Antes de começar de fato realizar o que diz o título desta pesquisa, foi necessário realizar duas etapas de reações antecedentes à funcionalização de ligações C—H alílicas que serão descritas abaixo.

A primeira reação foi a de obtenção do Esteviol, a molécula complexa que deu origem aos estudos realizados neste trabalho. Essa foi a parte que demandou mais tempo, por conta da dificuldade de encontrar um *work up* adequado para a reação. Foi feita a hidrólise do esteviosídeo encontrado no adoçante stévia (Esquema 1), realizou-se uma reação com periodato de sódio em água, seguida por uma hidrólise básica.



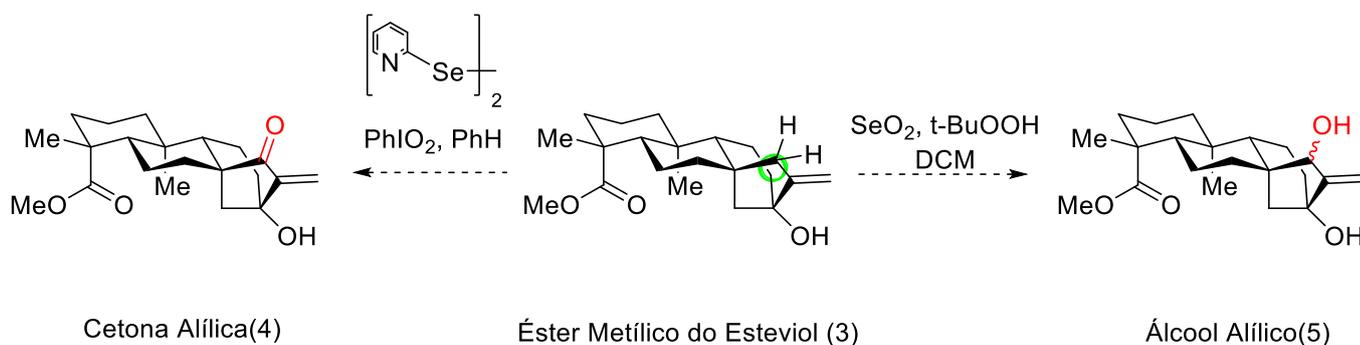
Esquema 1. Obtenção do Esteviol.

A segunda reação foi a de esterificação do Esteviol para obter o Éster Metílico do Esteviol (Esquema 2). Essa reação foi efetuada, pois os estudos nas ligações C—H alílicas da molécula, poderiam ser prejudicados pelo ácido carboxílico. A reação entre esteviol e Iodeto de Metila e Fluoreto de tetra-n-butilamônio (TBAF) em THF levou à formação do composto **3**.



Esquema 2. Obtenção do Éster Metílico do Esteviol.

A terceira parte da pesquisa deu-se pela realização das funcionalizações de ligações C—H alílicas propriamente ditas, para originar a cetona **4** e o álcool alílico **5**, como mostra o Esquema 3.



Esquema 3. Funcionalização de Ligações C–H Alílicas do Éster Metílico do Esteviol.

Para a obtenção da cetona **4**, adicionou-se ao éster, lodobenzeno e disseleneto de dipiridila com benzeno seco como solvente, a reação foi aquecida a refluxo *overnight*. A reação foi feita em duplicata.

Para a obtenção do álcool **5**, adicionou-se ao éster, dióxido de selênio e solução de hidroperóxido de *tert*-butila com diclorometano como solvente, a reação foi de 100 min e também foi feita em duplicata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Todos os resultados foram analisados por Ressonância Nuclear Magnética (RMN).

Para a reação de obtenção do Esteviol, os melhores rendimentos obtidos foram de 49 e 55%, no entanto considerando todos os rendimentos, não tiveram uma boa repetibilidade. Para a esterificação, os melhores rendimentos obtidos foram de 26 e 32%, essa reação teve uma boa reprodutibilidade, pois outros integrantes do grupo também a efetuaram nas mesmas condições e chegaram em rendimentos próximos. As reações de funcionalização foram feitas em duplicatas, e tiveram rendimentos para a cetona de 32 e 34% e para o álcool de 70 e 71%.

A cetona alílica já havia sido preparada anteriormente, por Lou, H. e colaboradores, no entanto foi utilizado uma abordagem em que se partia do álcool alílico para a cetona, compondo três etapas e nesta pesquisa, chegou-se no mesmo produto com a utilização de apenas duas etapas.

O álcool alílico tem duas possíveis configurações, no entanto a preparação desta molécula é inédita e experimentos adicionais de Ressonância Nuclear Magnética estão em desenvolvimento para determinar a configuração correta.

CONCLUSÕES:

Essa pesquisa demonstrou que a funcionalização de ligações C—H em estágio avançado na posição alílica para a molécula complexa, Esteviol, é possível e possui rendimentos reprodutíveis.

A funcionalização seletiva de ligações C—H de uma molécula que já apresenta outros grupos funcionais em sua estrutura apresenta uma série de vantagens como, por exemplo, a diminuição do número de etapas reacionais, a redução da geração de resíduos e o aumento da eficiência sintética, já que moléculas mais complexas podem ser preparadas em menor tempo. Ao modificar uma estrutura de um hidrocarboneto comum em novos compostos com perfis oxidativos distintos, diversas áreas da química e biologia podem ser impactadas. Por isso essa abordagem tem sido altamente investigada para descoberta de novos fármacos, ou, até mesmo, metabólitos de alta relevância farmacêutica.

BIBLIOGRAFIA

Ogawa, Tomoya. Total synthesis of stevioside. **Tetrahedron**, Saitama, v. 36, p. 2641-2648, 1980.

Wu, Xiao-Ming. Efficient Synthesis of Novel Jolkinolides and Related Derivatives Starting from Stevioside Synthesis of Novel Jolkinolides and Related Derivatives. **Synthesis**, Nova York, v. 23, p. 3807-3814, 2011.

Glorius, Frank. C—H bond activation enables the rapid construction and late-stage diversification of functional molecules. **Nat. Chem.**, Münster, v. 5, p. 369-375, 2013.

Baran, Phil S. A Unified Approach to ent-Atisane Diterpenes and Related Alkaloids: Synthesis of (–)-Methyl Atisenoate, (–)-Isoatisine, and the Hetidine Skeleton. **J. Am. Chem. Soc.**, California, v. 136, p. 12592-12595, 2014.

Lou, Hongxiang. Ent-Kaurane Diterpenoids from Chinese Liverworts and Their Antitumor Activities through Michael Addition As Detected in Situ by a Fluorescence Probe. **J. Med. Chem.**, Jinan, 2015.

Yu, Jin-Quan. Palladium-Catalyzed Transformations of Alkyl C—H Bonds. **Chem. Rev.**, v. 117, p. 8754-8786, 2017