

# Funcionalização de Ligações C—H em Estágio Avançado: Utilizando a Posição C13 do Esteviol como Grupo Dirigente

Palavras-Chave: Ligações C—H, Catálise Metálica, Oxidações C—H.

Autores:

César Augusto Denadai Zaragoza [IQ - Unicamp]

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

## INTRODUÇÃO:

O esteviol é um diterpeno obtido a partir da planta *Stevia rebaudiana*, esse composto é comercializado em sua forma glicosilada como adoçante.<sup>1</sup> Em sua estrutura o esteviol apresenta diversos grupos funcionais que podem ser utilizados como grupos dirigentes, como a hidroxila na posição C13, o ácido carboxílico na posição C4 e a ligação  $\pi$  entre os carbonos 16 e 17.

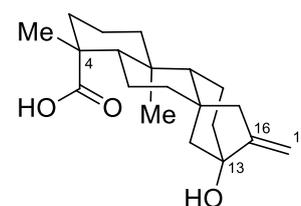


Figura 1 - Esteviol

Como o esteviol é um produto natural é interessante estudá-lo e estruturas similares também, sendo assim é possível utilizar a técnica de funcionalização de ligações C—H em estágio avançado para obtermos derivatizações que podem ser de interesse para as indústrias química e farmacêutica.

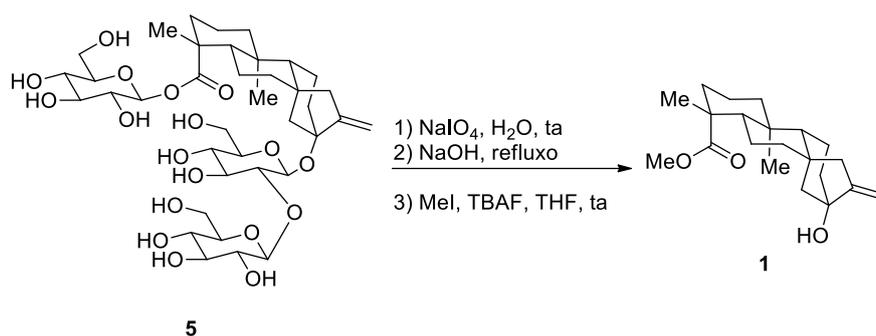
## OBJETIVOS:

Testar condições para funcionalização C—H em sistemas complexos utilizando a hidroxila da posição C13 do esteviol como grupo dirigente, além de sintetizar compostos com possíveis atividades biológicas que possam ser de interesse industrial.

## METODOLOGIA:

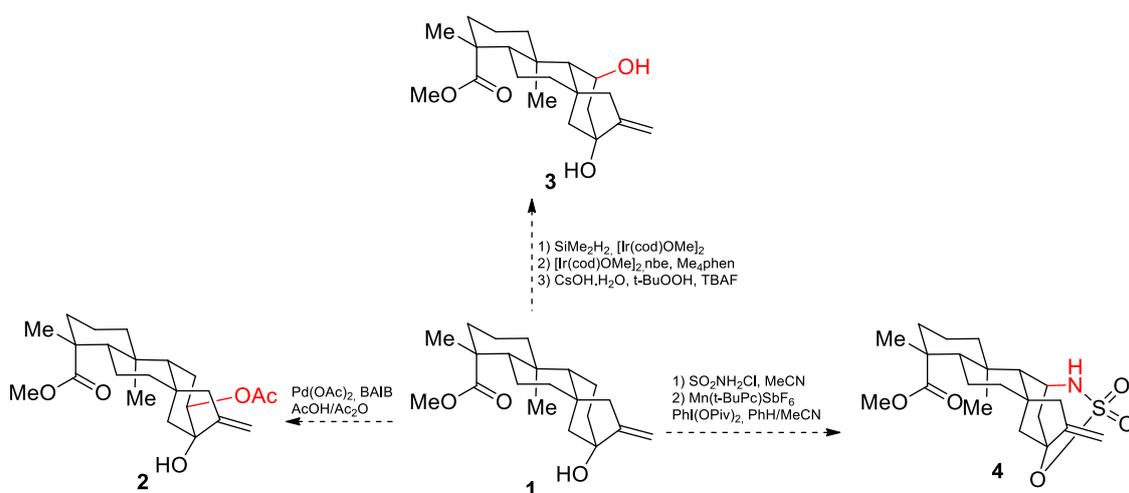
Os estudos de funcionalização C—H foram feitos no éster metílico do esteviol, tanto para facilitar o manuseio do composto, quanto para impedir que reações que seriam dirigidas pela hidroxila em C13 fossem afetadas pelo ácido em C4.

Com isso foi feita a clivagem das ligações glicosídicas do esteviosídeo, seguida de sua esterificação para a obtenção do éster metílico do esteviol, o nosso objeto de estudo.



Esquema 1: Hidrólise e esterificação do esteviosídeo.

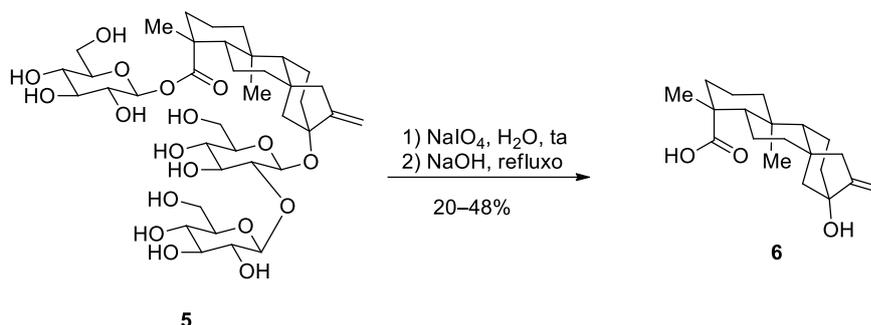
Com o éster **1** em mãos as tentativas de funcionalização C—H utilizando a hidroxila na posição C13 como grupo dirigente seguintes foram propostas. O tratamento do composto **1** com  $\text{Ac}_2\text{O}$ , na presença de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e BAIB, fornecerá o acetato **2**.<sup>2</sup> Já a inserção de silício na ligação C—H catalisada por um complexo de irídio após a silição da hidroxila em **1**, seguida por oxidação de Tamao–Fleming, fornecerá o diol **3**.<sup>3</sup> Por fim, a reação de aminação do éster **1** com um catalisador de manganês após a adição de um grupo sulfonamida à hidroxila gerará o composto **4**.<sup>4</sup>



Esquema 2: Propostas de funcionalização C—H em estágio avançado do éster **1**.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO:

### Hidrólise do Esteviosídeo:



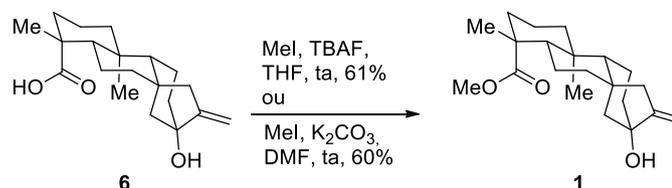
Esquema 3: Hidrólise do esteviosídeo.

A hidrólise do esteviosídeo (**5**), disponível comercialmente, com periodato de sódio seguida de refluxo em meio básico levou à formação do esteviol. Apesar de ser descrita como simples na literatura,<sup>5,6</sup> foi uma etapa que, até o momento não pôde ser executada com grandes rendimentos e reprodutibilidade, os rendimentos variaram entre 20% e 48%, esse último após uma modificação no procedimento onde a primeira etapa foi feita sob aquecimento de 50 °C *overnight*. Vale a pena destacar que essa transformação foi executada por sete diferentes alunos.

Com essa mesma fonte de esteviosídeo foi possível obter 75% de rendimento no isolamento do isoesteviol, um produto obtido a partir da isomerização do esteviol em meio ácido, por outro membro do grupo, o que nos mostra que a fonte de esteviosídeo contém pelo menos 75% do diterpeno desejado.

Outro fator que foi variado no procedimento foi a composição da fase orgânica para a extração, entre o uso de éter etílico e uma mistura de acetato de etila e hexano na proporção 1:1 não foi observada muita diferença na quantidade de material extraído, enquanto ao se utilizar somente acetato de etila ao invés da formação de cristais incolores foram obtidos cristais amarelados o que poderia ser indicação de impurezas.

### Esterificação do Esteviol:

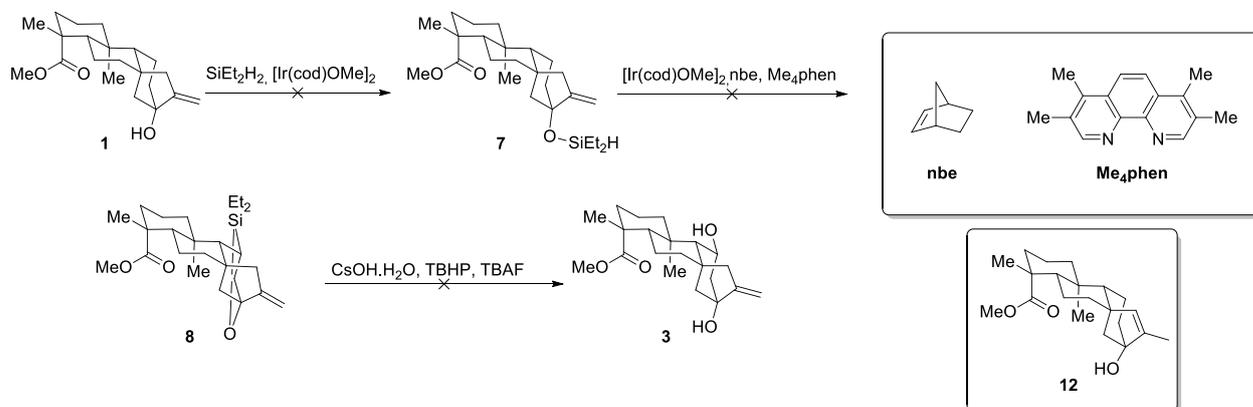


Esquema 4: Esterificação do esteviol.

A esterificação do esteviol com iodometano e TBAF em THF levou à formação do éster (**1**) com rendimento de 61%, a esterificação também foi feita com carbonato de potássio e iodometano em DMF com um rendimento de 60%.

Essa esterificação foi feita tanto para proteger o ácido carboxílico, impedindo com que reações que deviam ser dirigidas pela hidroxila na posição C13 pudessem ser dirigidas pelo ácido carboxílico da posição C19 do esteviol, quanto para diminuir a polaridade do composto, facilitando assim sua extração e purificação.

### **Funcionalização em estágio avançado utilizando catálise por irídio:**

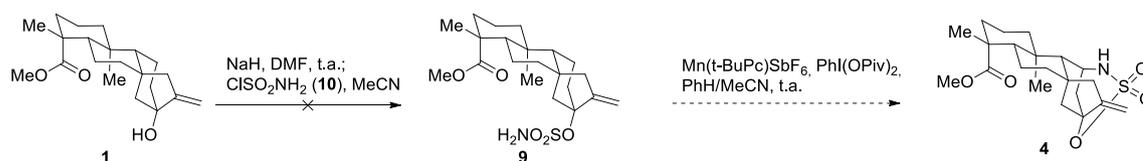


Esquema 5: Funcionalização por catálise de Ir.

A primeira funcionalização proposta foi a formação de uma ligação C—O na posição C11. Para isso, o éster do esteviol **1** foi tratado com  $\text{Et}_2\text{SiH}_2$  na presença de  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$  para a formação do composto **7** que, em seguida, foi tratado com norborneno, tetrametilfenantrolina e  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{OMe}]_2$  para a formação do composto **8** a 60 °C. O composto **8** foi por fim oxidado nas condições de Tamao–Fleming com  $\text{CsOH}$ , TBHP e TBAF a 80 °C o que, após purificação por cromatografia em sílica *flash*, mostrou a formação de 20 mg de um cristal branco que quando analisado por RMN não se mostrou ser o material de partida **1** nem o produto esperado **3**. Foi possível identificar a formação do composto **12** em aproximadamente 22% de rendimento, obtido a partir da isomerização da ligação dupla.

A reação foi repetida então alterando a fonte de silício para difenilsilano e foi feita em um tubo selado, o que nos permitiu realizar a segunda etapa a 120 °C, com essa tentativa foi formado 37 mg de um óleo amarelado após a purificação por cromatografia em sílica *flash*. Após análise de RMN também se verificou que o produto obtido não era material de partida **1** nem o produto esperado **3**.

### **Funcionalização em estágio avançado utilizando catálise por manganês:**



Esquema 6: Funcionalização por catálise de Mn.

A proteção da hidroxila em C13 do composto **1** foi feita com hidreto de sódio em DMF seguido da adição de cloreto de sulfamoíla (**10**) em acetonitrila. Foi obtido 20 mg de um cristal branco que esperávamos ser o composto **9**, mas que, após análise de RMN de  $^1\text{H}$ , foi constatado ser o material de partida **1**, que foi recuperado em 68%. Além disso foi obtido 9 mg de um composto não identificado.

A partir de uma correspondência particular, um dos autores do trabalho metodológico original mencionou que a tentativa de realizar essa proteção em álcoois terciários causava a eliminação do álcool. Acreditamos que, pelo fato de a hidroxila estar em uma cabeça de ponto, a eliminação não foi favorecida.

## CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:

Até o momento, as reações propostas se mostraram incompatíveis com o sistema estudado, a reação catalisada pelo complexo de manganês necessitava de uma etapa incompatível com álcoois terciários, enquanto a reação catalisada pelo complexo de irídio se mostrou incompatível com olefinas, algo não mencionado no trabalho original.

A reação catalisada por paládio para a formação do composto **2** ainda será estudada no futuro.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> CEUNEN, Stijn; GEUNS, Jan M. C., Steviol Glycosides: Chemical Diversity, Metabolism, and Function, **Journal of Natural Products**, v. 76, n. 6, p. 1201–1228, 2013.
- <sup>2</sup> REN, Zhi; MO, Fanyang; DONG, Guangbin, Catalytic Functionalization of Unactivated  $\text{sp}^3$  C–H Bonds via *exo*-Directing Groups: Synthesis of Chemically Differentiated 1,2-Diols, **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 41, p. 16991–16994, 2012.
- <sup>3</sup> LI, Bijie; DRIESS, Matthias; HARTWIG, John F., Iridium-Catalyzed Regioselective Silylation of Secondary Alkyl C–H Bonds for the Synthesis of 1,3-Diols, **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, n. 18, p. 6586–6589, 2014.
- <sup>4</sup> PARADINE, Shauna M. *et al*, A manganese catalyst for highly reactive yet chemoselective intramolecular C(sp<sup>3</sup>)–H amination, **Nature Chemistry**, v. 7, n. 12, p. 987–994, 2015.
- <sup>5</sup> NOZAKI, Mkhio; MATSUI, Masanao, TOTAL SYNTHESIS OF STEVIOSIDE\*\*b, p. 8, .
- <sup>6</sup> KOBAYASHI, Shoji *et al*, Syntheses of (–)-Tripterifordin and (–)-Neotripterifordin from Stevioside, **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 3, p. 1606–1613, 2018.