



Funcionalização de Ligações C—H em Estágio Avançado: Utilizando a Posição C19 do Esteviol como Grupo Dirigente

Palavras-Chave: Ligações C—H, Catálise metálica, Oxidação C—H

Autores:

Eduardo Crespi Souza Rocha [UNICAMP]

Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior (orientador) [UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

O Esteviol, um diterpeno tetracíclico constituído por 20 átomos de carbono, é um produto natural que pode ser obtido a partir dos glicosídeos de esteviol (esteviosídeo), um composto presente nas plantas da espécie *Stevia rebaudiana* que possui característica doce, sendo comumente utilizado com adoçante.

Inspeções na estrutura molecular do esteviol revelam a presença de sítios reativos como: ácido carboxílico (C19), dupla ligação alílica (C16-C17) e álcool terciário (C13). Por isso, o esteviol é um substrato interessante para desenvolver novos compostos com bioatividades desconhecidas.

Pesquisas com o esteviol e seus derivados já concluíram que estes possuem atividades biológicas como inibir a absorção de glucose, agente diurético, anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória, bactericida, entre outras.

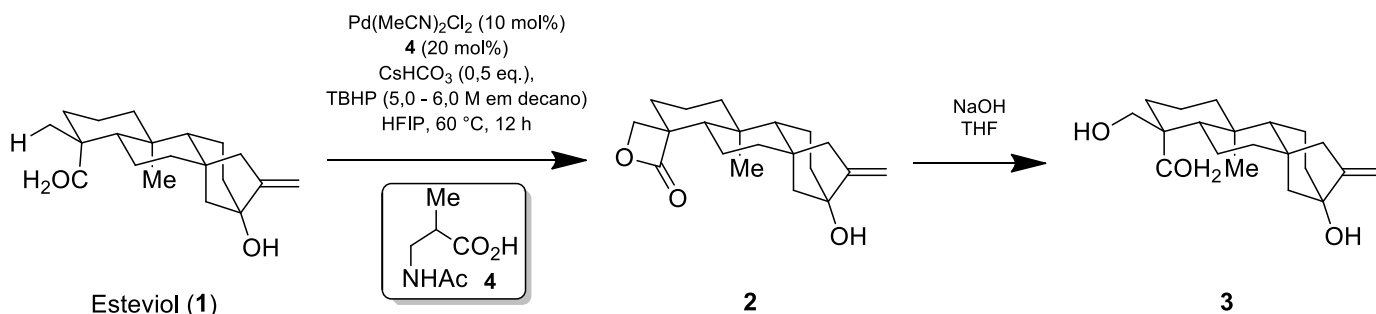
A funcionalização seletiva de ligações C—H no esteviol frente a presença dos grupos funcionais já mencionados é promissora, pois possibilita a obtenção de novos compostos com diferentes perfis oxidativos, novas ações farmacológicas, bioativas e estudo de novas metodologias sintéticas, junto a diminuição de etapas reacionais, redução da geração de resíduos e aumento da eficiência sintética.

METODOLOGIA:

Yu e Zhang reportaram a lactonização de ligações C(sp³)—H em posição β a ácidos carboxílicos alifáticos. A lactona formada pode ser em seguida clivada por diversos nucleófilos para formar diferentes ácidos carboxílicos β substituídos.

Desta forma, tentou-se realizar o mesmo procedimento no esteviol (1), ao utilizar seu ácido carboxílico na posição C19 como grupo dirigente para a obter primeiramente a β lactona 2 a partir

da reação de **1** catalisada por $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ na presença do ligante **4**, seguida da clivagem do ciclo com OH^- como nucleófilo em uma reação de $\text{S}_\text{N}2$, fornecendo o esteviol oxidado na posição β ao ácido **3** (esquema 1).

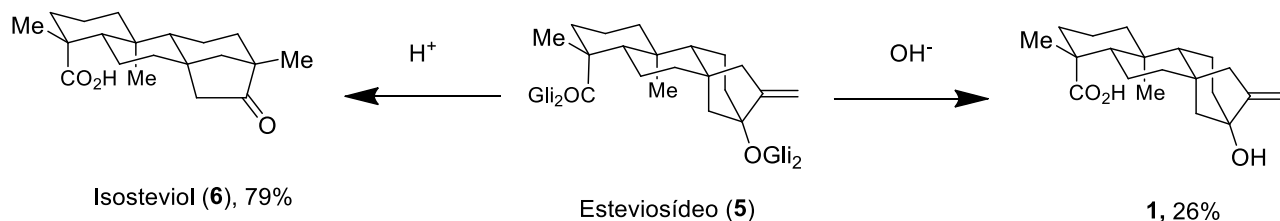


Esquema 1: Funcionalização de ligação β $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ do Esteviol (**1**)

Os compostos obtidos foram purificados através de colunas cromatográficas de sílica gel e caracterizados através da técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

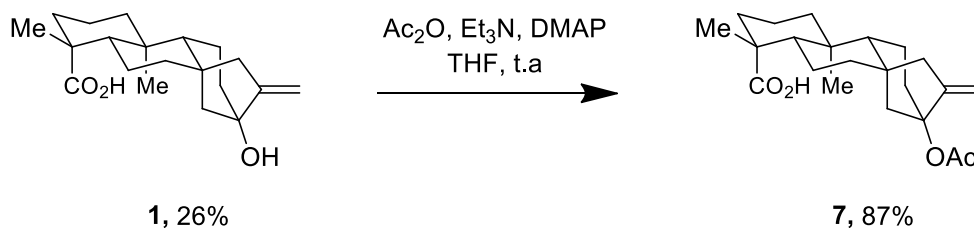
RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Isolou-se **1** a partir de uma amostra comercial de esteviosídeo (**5**), através de uma clivagem oxidativa com NaIO_4 em meio básico, seguido de um *work up* ácido e purificação através de coluna cromatográfica com rendimento de 26%. Sob condições ácidas ($\text{pH} < 4$) o esteviol pode ser protonado na ligação dupla e sofrer o rearranjo de Wagner-Meerwein para gerar o isosteviol (**6**), por isso o controle do pH foi de extrema importância (esquema 2).



Esquema 2: Produtos obtidos pelo tratamento do esteviol em meio ácido e básico

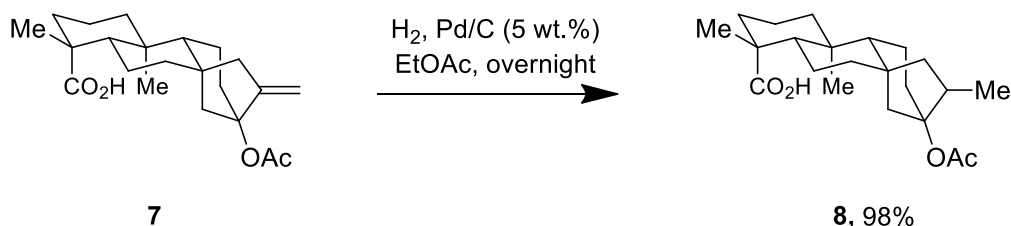
Com o esteviol em mãos realizou-se sua acetilação com Ac_2O em THF (esquema 3), com o intuito de proteger o álcool terciário frente a reação de funcionalização C—H . O acetato de esteviol (**7**) foi purificado através de coluna cromatográfica, com rendimento de 87%.



Esquema 3: Acetilação do esteviol com anidrido acético

Com o acetato de esteviol em mãos realizou-se a reação de funcionalização C—H com o uso do catalisador Pd(MeCN)₂Cl₂ e o ligante **4** para a formação da lactona **2**, seguida da adição de NaOH para a síntese de **3**. A análise por RMN do bruto reacional revelou que a reação não foi sucedida já que o espectro de RMN de ¹H obtido não correspondeu ao produto esperado. Notou-se que houve o desaparecimento dos sinais dos hidrogênios da olefina, o que levantou a hipótese de que esta pode coordenar com o catalisador de paládio, que impede a formação da lactona e promove reações indesejadas.

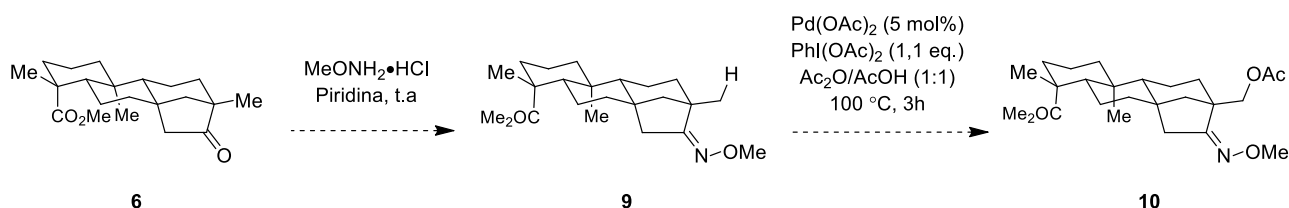
Sendo assim, a estratégia utilizada foi converter a olefina em um grupo menos reativo. Realizou-se uma hidrogenação catalítica com H₂ e Pd/C (5 wt.%) e filtrou-se a solução em um *plug* de sílica, obtendo o produto **8** com rendimento de 98% (esquema 4).



Esquema 4: Hidrogenação catalítica do acetato de esteviol

A metodologia proposta por Yu e Zhan também não sucedeu com o composto **8**. Em seu artigo foram realizadas várias funcionalizações C—H em ácidos carboxílicos alifáticos com diferentes grupos funcionais. Como no composto **7** o ácido e o grupo metila estão ligados diretamente a um ciclo-hexano, levantou-se a hipótese de que a metodologia não é compatível com ácidos cíclicos.

As próximas tentativas de funcionalização C—H serão realizadas no isosteviol. A expectativa é de se proteger seu ácido através de uma esterificação (**9**), seguida da conversão da cetona na posição C16 em um éter de oxima (**10**), o qual será utilizado como grupo dirigente para promover uma acetilação C—H em sua posição β , catalisada por Pd(OAc)₂ (esquema 5)



Esquema 5: Perspectivas para funcionalização C—H a partir do isosteviol

CONCLUSÕES:

A metodologia desenvolvida por Yu e Zhang não se mostrou compatível aos derivados do esteviol estudados. No artigo de referência não foram funcionalizados ácidos cíclicos ou ácidos que

apresentam olefinas em sua estrutura, logo, pode-se considerar que estes são uma limitação para a metodologia empregada.

BIBLIOGRAFIA

Ogawa, T.; Nozaki, Michio.; Matsui, M.; *Total synthesis of stevioside. Tetrahedron*, v. 36, p. 2641-2648, 1980.

Kobayashi, S.; Shibukawa, K.; Hamada, Y.; Kuruma, T.; Kawabata, A.; Masuyama, A.; *Syntheses of (-)-Tripterifordin and (-)-Neotripterifordin from Stevioside. J. Nat. Chem.*, v. 83, p. 1606-1613, 2018.

Lin, S.-J.; Su, T.-C.; Chu, C.-N.; Chang, Y.-C.; Yang, L.-M.; Kuo, Y.-C.; Huang, T.-J.; *Synthesis of C-4-Substituted Steviol Derivatives and Their Inhibitory Effects against Hepatitis B Virus. J. Nat. Prod.*, v. 79, p. 3057-3064, 2016.

Li, J.; Zhang, D.; Wu, X.; *Synthesis and biological evaluation of novel exo-methylene cyclopentanone tetracyclic diterpenoids as antitumor agentes. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, v. 21, p. 130-132, 2011.

Zhuang, Z.; Yu, J.-Q.; *Lactonization as a general route to β -C(sp³)-H functionalization. Nature*, v. 577, p. 656-659, 2020.

Naturale, G.; Lamblin, M.; Commandeur, C.; Felpin, F.-X.; Dessolin, J.; *Direct C–H Alkylation of Naphthoquinones with Amino Acids Through a Revisited Kochi–Anderson Radical Decarboxylation: Trends in Reactivity and Applications. Eur. J. Org. Chem.*, v. 2012, p. 5774-5788, 2012.

Dessai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S.; *Palladium-Catalyzed Oxygenation of Unactivated sp³ C–H Bonds. J. Am. Chem. Soc.*, vol. 126, p. 9542-9543, 2004.