

Síntese total do dimatairesinol

Palavras-Chave: Síntese total, produtos naturais, funcionalização C—H

Autores/as:

Ana Carolina Gonzales Richieri [Unicamp]

Me. Marcio Hayashi [USP]

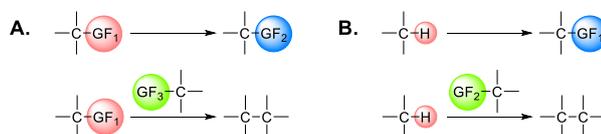
Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior [Unicamp]

INTRODUÇÃO:

As lignanas, classe de metabólitos secundários amplamente presentes em plantas e fontes alimentares, possuem funções ecológicas nas plantas, proporcionando proteção contra herbívoros e microrganismos, além de, em geral, exibem diversas propriedades relevantes para a indústria farmacêutica, como antibacterianas, antivirais, antitumorais, antiplaquetárias, antioxidante, imunossupressora, entre outras.^{1, 2, 3}

Recentemente, Yang e colaboradores isolaram uma série de novos dímeros de lignanas, entre eles, o dimatairesinol (1). Estes compostos foram isolados a partir da extração de raízes secas de *Forsythia viridissima*, uma planta ornamental com ocorrência no leste da Ásia, com uma solução de metanol:água (80:20). Através de análises de HRESIMS e RMN realizadas nos produtos obtidos, o chamado dimatairesinol, uma goma incolor, foi caracterizado como um dímero do matairesinol.⁴

Os métodos tradicionalmente aplicados para a construção e aumento da complexidade de moléculas orgânicas baseiam-se, em sua maioria, na manipulação de grupos funcionais considerados reativos como, por exemplo, carbonilas, álcoois, aminas e grupos halogenados (Esquema 1A).⁵



Esquema 1: Abordagem tradicionalmente utilizada na síntese orgânica vs. funcionalização de ligações C—H.

Fazendo uso desta lógica, a instalação de uma nova ligação ou grupo funcional requer a presença de, pelo menos, um outro grupo funcional e, conseqüentemente, estas incorporações são

realizadas através de várias etapas, incluindo a eventual necessidade de utilizar grupos protetores para mascarar reatividades indesejadas diminuindo, assim, a eficiência sintética a partir do aumento do número de etapas e da geração de resíduos.¹

Em contraste, a natureza usa rotineiramente métodos para oxidar diretamente ligações C—H a partir de enzimas heme e não-heme, instalando funcionalidades oxidadas diretamente no esqueleto carbônico de moléculas complexas sem a necessidade de pré-funcionalizações (Esquema 1B).⁶

Devido à alta energia de dissociação da ligação C—H (por exemplo, 440 KJ mol⁻¹ para a ligação C—H no CH₄ versus 232 KJ mol⁻¹ para a ligação C—I no CH₃I), baixa acidez (*pK_a* entre 45–60) e um perfil de orbital molecular não reativo, hidrocarbonetos foram tradicionalmente vistos apenas como combustíveis fósseis, somente após os anos 2000 que esta estratégia passou a ser considerada como uma opção retrosintética poderosa em síntese orgânica, apresentando diversas vantagens como, por exemplo, o aumento na capacidade de diversificação estrutural, além do aumento da eficiência sintética.^{8, 9, 10, 11}

A presença de fenóis acoplados em produtos naturais, assim como sua importância na química de materiais, faz da pesquisa sobre sua biogênese, além do desenvolvimento de métodos cada vez mais seletivos para este tipo de acoplamento, uma área muito fértil.¹²

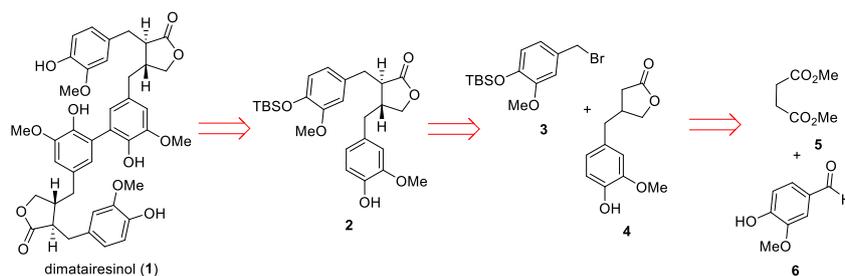
O acoplamento oxidativo de fenóis oferece, geralmente, uma grande tolerância a diversos grupos funcionais, tornando este método uma alternativa viável a outros tipos de reação como, por exemplo, acoplamento de Suzuki, Negishi e Kumada; também permite a funcionalização de posições não funcionalizadas, o que elimina a necessidade de materiais de partida pré-funcionalizados como, por exemplo, haletos e ácidos borônicos.¹⁵

Uma consequência dessa ausência de funcionalização, entretanto, é a perda de regioseletividade mencionada anteriormente. Acoplamentos oxidativos de fenóis são, em geral, controlados pelo substrato sendo que a escolha do sistema catalítico pode exercer alguma influência. Apesar de muitos catalisadores terem sido desenvolvidos nos últimos anos, ainda há muito a se fazer em sistemas com múltiplos sítios reativos.¹²

METODOLOGIA:

A análise retrosintética para o dimatairesinol (**1**) está apresentada no esquema 2.¹⁶ Visualiza-se inicialmente que o dimatairesinol poderia ser obtido a partir do homo acoplamento oxidativo de fenol envolvendo dois equivalentes do monômero **2**. O composto **2** é visto como proveniente de uma alquilação entre a lactona **3** e o haleto **4**. Por fim, o composto **3** poderia ser

preparado a partir da ciclização do produto entre a condensação do succinato de dimetila (**5**) com a vanilina (**6**).



Esquema 2 Análise retróssintética para o dimatairesinol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

O refluxo ácido em metanol do ácido succínico (**7**) forneceu o seu equivalente diéster, succinato de dimetila (**5**) em 57% de rendimento. A reação ocorreu sem maiores inconvenientes, com adaptação do workup. O rendimento se mostrou relativamente baixo para este tipo de reação, sendo esta atribuída à alta volatilidade do produto.

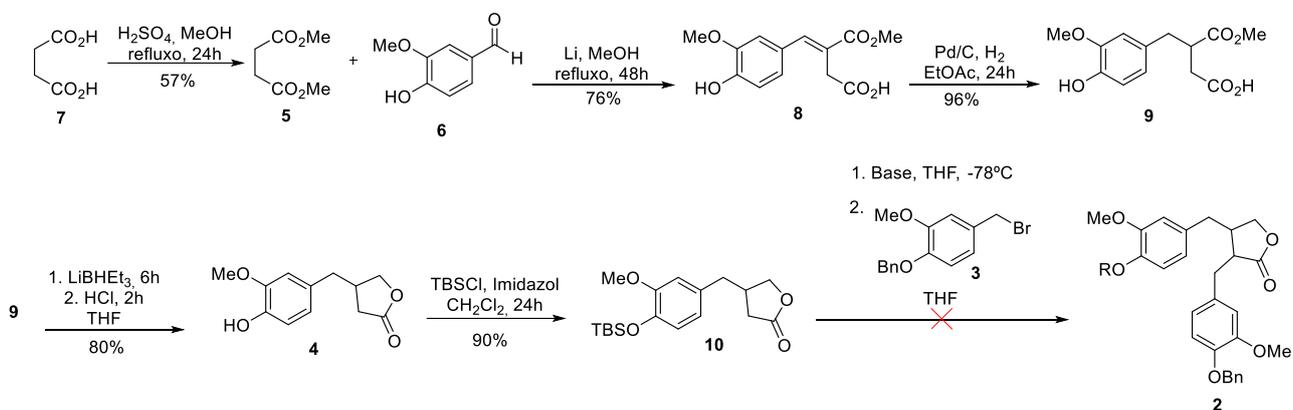
O composto **8** foi formado em 76% de rendimento através da condensação de Stobbe entre a vanilina (**6**) e o succinato de dimetila (**5**) na presença de LiOMe gerado in situ com lítio metálico em refluxo de metanol. Houve uma tentativa prévia desta condensação utilizando-se sódio metálico, na qual não foi observada a conversão no produto de interesse. Foi encontrada dificuldade na etapa de purificação da reação, uma vez que existe uma tendência de coeluição entre a vanilina (**6**) e o produto de interesse, sendo assim, foi calculada a pureza do composto através do espectro de RMN de ^1H , sendo reportado 92% de pureza.

O composto **8** foi submetido a condições de hidrogenação catalítica na presença de Pd/C e atmosfera de hidrogênio, levando à formação do composto **9**, em rendimento de 96%. Não foi observada influência advinda da vanilina (**6**) remanescente, que foi facilmente removida na purificação desta. O rendimento foi calculado através da pureza calculada do material de partida.

O composto **9** reagiu com uma solução de LiBHET_3 para redução do éster e, em seguida, tratado com ácido para a formação da lactona **4** com rendimento de 80%. Esta etapa se mostrou um grande desafio na síntese, sendo testados diferentes agentes redutores (DIBAL-H; CaBH_4 gerado in situ; e LiBH_4), procedimentos e solventes (tolueno, THF e CH_2Cl_2) sem ou com pouca conversão observada. Uma alternativa proposta para o contorno desta problemática foi a proteção com o grupo TBS- da hidroxila fenólica (conversão de 70%), composto com o qual também não se obteve resultados positivos na redução. O obstáculo foi contornado através da utilização de LiBHET_3 ,

comercializado como super-hydride®. Ao todo, foram realizadas dez tentativas frustradas desta reação antes que se encontrasse condições propícias para tal.

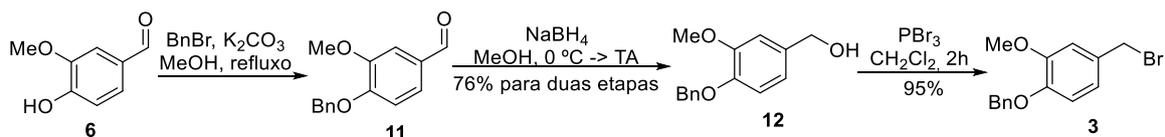
A lactona **4** foi tratada com TBSCl e imidazol para a proteção da hidroxila fenólica. O composto **10** foi obtido em 90% de rendimento. Nas primeiras tentativas de preparação deste composto, não foi observada a conversão no produto desejado. Este problema foi facilmente solucionado pela troca do solvente por um que havia sido seco recentemente.



Esquema 3: Reações para obtenção do monômero **2**.

Para a obtenção do brometo **3**, vanilina (**6**) foi tratada com BnBr e K₂CO₃ em refluxo de metanol para proteção da hidroxila fenólica. Em seguida, o bruto reacional **11** foi tratado com NaBH₄ para redução do aldeído, fornecendo o composto **12** com 76% de rendimento para duas etapas.

Em seguida, o composto **12**, foi tratado com PBr₃ para fornecer o brometo **3** com rendimento de 95%, como indicado no esquema **3**. As reações ocorreram sem maiores adversidades com bons rendimentos. O brometo foi utilizado na próxima etapa sempre no mesmo dia de sua síntese para evitar sua degradação.



Esquema 4: Reações para obtenção do brometo (**3**).

Para a reação de alquilação, primeiro deve haver a formação do enolato do composto **10** e, posteriormente, seria adicionada uma solução do brometo **3**. Ambos **3** e **10** adicionados ao balão através de uma cânula.

Esta reação tem se mostrado um desafio, não tendo esta sido bem-sucedida até o presente momento. Para contornar este problema já foram testadas diferentes bases (LiHMDS e LDA, sendo o segundo preparado *in situ*) e grupos protetores (TBS- e MOM-), por ter sido observada a remoção do grupo protetor fenólico após as tentativas realizadas com TBS. Atualmente, estão sendo testadas

condições utilizando o cosolvente hexametilfosforamida (HMPA) como forma de promover a formação e aumento na reatividade do enolato.

CONCLUSÕES:

Devido à natureza complexa de uma síntese total de um produto natural, e aos desafios aqui relatados, não foi possível seguir o cronograma proposto inicialmente, porém houve um grande progresso e, neste momento, esforços estão sendo dedicados para que esta seja concluída em breve.

Os avanços alcançados até o momento permitiram a caracterização de compostos, contribuindo para a biblioteca de compostos e possibilitando o avanço na síntese total do dimatairesinol (**1**), molécula alvo deste projeto.

As perspectivas para o projeto são a realização da reação de alquilação e posteriormente, o acoplamento fenólico para obtenção do dimatairesinol (**1**), este de forma racêmica; a caracterização dos compostos sintetizados e a resolução cinética dos enantiômeros obtidos na condensação de Stobbe para a obtenção do dimatairesinol (**1**) enantiomericamente puro.

BIBLIOGRAFIA

- ¹Harworth, R. D. *J. Chem. Soc.* **1942**, 448.
- ²Yamauchi, S.; Taniguchi, E. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 3075.
- ³Fang, X.; Hu, X. *Molecules* **2018**, *23*, 3385.
- ⁴Huh, J.; Song, J. H.; Kim, S. R.; Cho, H. M.; Ko, H.-J.; Yang, H.; Sung, S. H. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 232.
- ⁵Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
- ⁶Clardy, J.; Walsh, C. *Nature* **2004**, *432*, 829.
- ⁷Luo, Y. R. *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, CRC Press, Boca Raton, FL, 2007.
- ⁸He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
- ⁹Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170.
- ¹⁰Barton, D. H. R.; Doller, D. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 504.
- ¹¹a) Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2. b) Hartwig, J. F.; Larsen, M. A. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 281.
- ¹²a) Whiting, D. A. Oxidative Coupling of Phenols and Phenol Ethers. Em *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Pattenden, G., Eds., Pergamon: Oxford, 1991; Vol 3, p 659. b) Grzybowski, M.; Skonieczny, K.; Butenschön, H.; Gryko, D. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9900. c) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozłowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.
- ¹³Löwe, J. *Z. Chemie* **1868**, *4*, 603. O rendimento não foi mencionado neste trabalho.
- ¹⁴Waldvogel, S. R.; Mirk, D. *Handbook of CH-Transformations, Vol. 1*; Dyker, G. Ed., Wiley-VCH: Weinheim, 2005, pp. 251–261.
- ¹⁵a) Sainsbury, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3327. b) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, *29*, 977. c) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- ¹⁶Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, 1995.
- ¹⁷Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- ¹⁸Brown, E.; Daugan, A. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1169
- ¹⁹Williams, D. B. G.; Lawton, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8351