

Universidade Federal do ABC



Trabalho de Conclusão de Curso
Bacharelado em Química

Síntese de um novo ligante para receptores nucleares de
hormônios tireoidianos

Aluno: Guilherme Vieira de Castro

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Mirela Inês de Sairre

Santo André, SP

2013

Sumário

I. Resumo.....	3
II. Introdução	4
III. Objetivos	7
IV. Metodologia	7
V. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos	8
VI. Conclusões	14
VII. Parte Experimental.....	15
VIII. Referências Bibliográficas	22

I. Resumo

Neste trabalho foram realizados estudos para a síntese de análogos de hormônios tireoidianos (HTs) que possam, futuramente, ser utilizados como alternativas de tratamento de diversas doenças reguladas pela ação da glândula tireóide.

Na rota sintética proposta parte-se inicialmente de dois materiais de partida comerciais, a vanilina e o *p*-bromobenzaldeído, que sofrem diferentes reações de proteção. Estes compostos foram então acoplados em um processo mediado pela base *n*-butil lítio para fornecer o intermediário chave da síntese, o [4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-[3-metoxi-4-(triisopropilsililoxi)fenil]-metanol. Este composto foi então oxidado à cetona correspondente e, em seguida, as proteções realizadas nas primeiras etapas foram removidas, resultando em 22% de rendimento do produto desejado. O ligante inédito 4-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)benzaldeído foi obtido com sucesso e será submetido aos estudos de cristalografia com o receptor nuclear do hormônio tireoidiano e ensaios biológicos, avaliando sua atividade.

II. Introdução

Os hormônios tireoidianos (HTs) são importantes em diversos processos fisiológicos, sendo necessários para diferenciação, crescimento e metabolismo de diversos tecidos de vertebrados. As formas dos HTs secretadas pela glândula tireóide são a tiroxina (**T₄**) e, em menor quantidade, a tironina (**T₃**), a forma ativa do hormônio, mostrados na figura 1. No interior da célula, o **T₃** (**1**) liga-se a receptores nucleares específicos (**TRs**), que regulam a captação e o efluxo do hormônio ao agirem como fatores de transcrição modulares, que se ligam em seqüências específicas do DNA promovendo a transcrição de genes que resultam na resposta do hormônio no organismo.^{1,2}

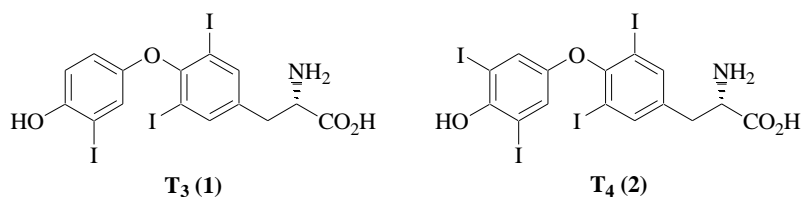


Figura 1. Estruturas dos hormônios tireoidianos **T₃** e **T₄**.

Muitos dos efeitos farmacológicos dos HTs poderiam ser utilizados no tratamento de diferentes patologias como a arteroesclerose, obesidade e diabetes tipo 2. No entanto, os efeitos benéficos são acompanhados de efeitos colaterais indesejados, tais como taquicardia, arritmias atriais, atrofia muscular, osteoporose, fadiga, dentre outros sintomas. Nesse contexto, estudos estão sendo realizados atualmente para desenvolver novos ligantes de receptores nucleares específicos (análogos dos HTs), que promovam os efeitos desejáveis sem induzir as ações deletérias. Vários estudos sobre a relação estrutura–atividade característica do hormônio **T₃** podem ser encontrados na literatura, entretanto, a química dos compostos análogos de **T₃** ainda é relativamente pouco explorada.^{2,3}

Alguns análogos de T_3 já estudados exibiram atividade agonista e outros exibiram atividade antagonista com relação as duas isoformas dos TRs (α e β). Estudos realizados na última década acerca da estrutura dos receptores demonstraram que, dentre as duas isoformas da proteína presente nas células, ligantes mais seletivos na interação com a isoforma β são os melhores candidatos a fármacos. Isto se deve à observação de pacientes com a síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano. Esta síndrome é descrita por mutações nos genes que codificam a isoforma $TR\beta$, diminuindo a afinidade dessa proteína ao T_3 . Nestes pacientes nota-se um aumento da frequência cardíaca devido à secreção em excesso do hormônio na corrente sanguínea e, através de estudos mais específicos dessas mutações, percebeu-se que a isoforma $TR\alpha$ tem maior participação no controle da frequência cardíaca, enquanto que a isoforma $TR\beta$ regula os níveis de colesterol e o controle da secreção do hormônio. Assim, ligantes mais seletivos na interação com a isoforma $TR\beta$ são capazes de promover os efeitos benéficos sem alterações deletérias na frequência cardíaca.³

Um análogo a T_3 conhecido como **GC-1 (3)**, cuja estrutura está mostrada na figura 2, foi sintetizado^{4a,b} e exibiu uma maior seletividade para a isoforma β . Em tratamento de ratos com hipotireoidismo, o **GC-1** reduziu os níveis de colesterol e de TSH sem modificar a frequência cardíaca.⁵ Altas doses de **GC-1** reduziram o colesterol de ratos em 90%.⁶ Atualmente, o composto **GC-1** encontra-se em fase de testes clínicos com humanos.

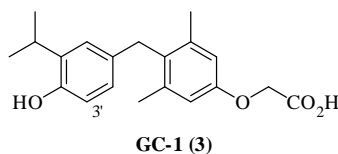


Figura 2. Estrutura do **GC-1**, um agonista de T_3 .

O desenvolvimento de antagonistas de TRs também pode ser de grande utilidade para o tratamento, por exemplo, do hipertireoidismo. Entre os antagonistas de receptores

nucleares específicos preparados e estudados até o momento, destacam-se os compostos **GC-14 (4)**⁷ e **NH-3 (5)**,⁸ cujas estruturas podem ser visualizadas na figura 3. Estudos de relação estrutura-atividade indicaram que a propriedade antagonista destes ligantes está diretamente relacionada com a presença do grupo nitro aromático na extensão da posição 3'. Como o **NH-3** exibiu maior afinidade pelo receptor e mostrou-se mais efetivo que o **GC-14**, tanto em ensaios *in vitro* como nos ensaios *in vivo*, a sua utilidade clínica vem sendo bastante explorada para o tratamento de hipertireoidismo.⁹

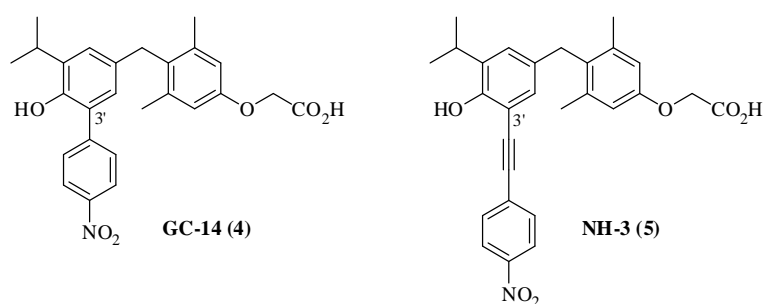


Figura 3. Estruturas de dois antagonistas de **T₃**.

Apesar do campo de pesquisa dos receptores nucleares ter se expandido enormemente nos últimos anos, a proporção de pesquisas nesta área ainda é relativamente pequena quando comparada a sua importância, uma vez que, os receptores nucleares compreendem um dos mais importantes alvos a serem explorados na terapia de doenças. Além disso, a busca por moléculas que possam atuar como futuros fármacos (novos agonistas e antagonistas) é de extrema importância, pois os tratamentos hoje utilizados para disfunções na regulação dos HTs possuem efeitos colaterais graves e podem levar a serias consequências, como a extração da glândula tireóide e o aparecimento de taquicardia, entre outras.

III. Objetivos

III. 1. Objetivo geral

Sintetizar um novo ligante para receptores nucleares de hormônios tireoidianos e, futuramente, verificar sua viabilidade como fármaco no tratamento de diferentes patologias.

III. 2. Objetivos específicos

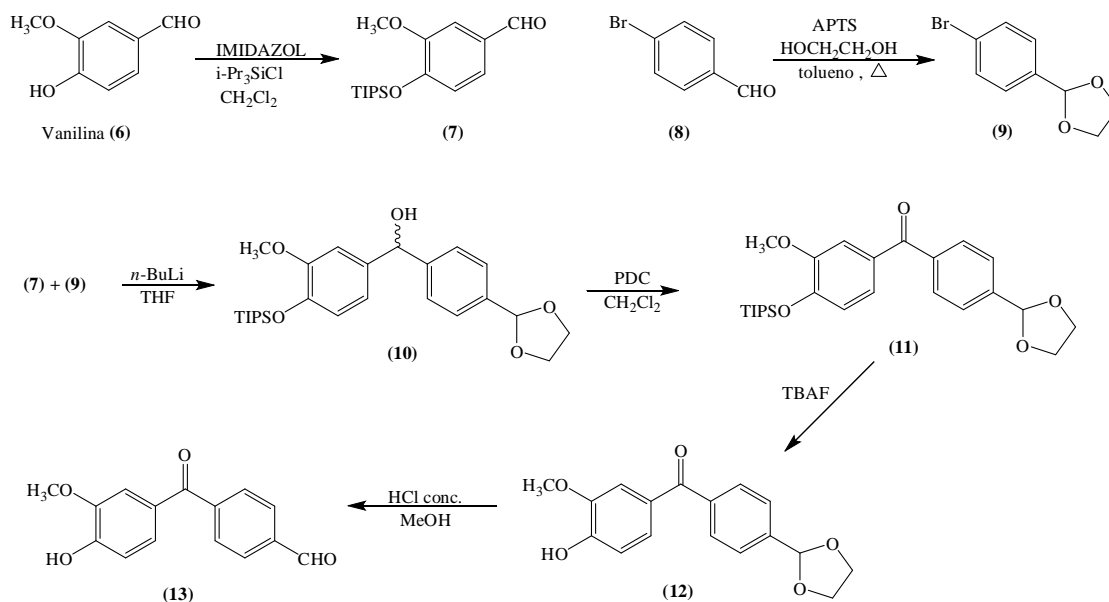
- Estudar cada etapa reacional da proposta sintética a fim de encontrar condições apropriadas para a preparação dos compostos intermediários e, conseqüentemente, sintetizar com sucesso o composto de interesse, o 4-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)benzaldeído (**13**);
- Otimizar as etapas reacionais e caracterizar devidamente todos os compostos obtidos;

IV. Metodologia

Para a síntese do 4-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)benzaldeído (**13**) foi proposta a rota sintética mostrada no esquema 1. Parte-se da vanilina (**6**) como primeiro material de partida, tendo sua hidroxila protegida para produzir o sililéter correspondente **7**. O segundo material de partida, o *p*-bromo-benzaldeído comercial (**8**) daria origem ao acetal **9**, após a proteção da carbonila com etilenoglicol. Em seguida, a reação de condensação dos compostos **7** e **9**, mediada pela base *n*-butil lítio (*n*-BuLi) a baixa temperatura, levaria à formação do intermediário **10**.¹⁰

A hidroxila livre do composto **10** seria então oxidada com dicromato de piridínio (PDC) para produzir a cetona **11** que, após a desproteção seletiva da carbonila do aldeído e da hidroxila, levaria à formação do produto final, o composto **13**.

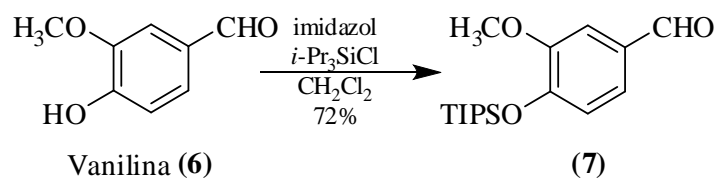
Esquema 1



V. Atividades Realizadas e Resultados Obtidos

Primeiramente, foi realizada uma reação de proteção da vanilina (**6**), representada abaixo no esquema 2, onde misturou-se o composto **6**, o cloreto de triisopropilsilila e a base imidazol em diclorometano, resultando no produto **7** após 3 horas de reação, observado utilizando-se cromatografia em camada delgada para acompanhar a conversão.

Esquema 2

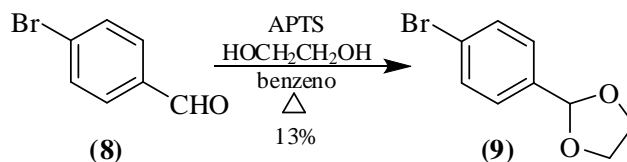


A reação se processa por meio de um mecanismo típico de substituição nucleofílica, onde a base imidazol desprotona a hidroxila livre da vanilina, permitindo que o oxigênio (agora com uma carga negativa) efetue o ataque ao átomo de silício no cloreto de triisopropilsilila.¹¹

O composto **7** obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando-se como fase móvel uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (8:2), obtendo-se 72% de rendimento. O produto foi então caracterizado utilizando-se as técnicas de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H RMN) e carbono (¹³C RMN), confirmando a estrutura.

O segundo composto preparado foi o acetal **9**, obtido a partir da reação do aldeído **8** com etilenoglicol, utilizando-se benzeno como solvente e o ácido *p*-toluenosulfônico (APTS) como catalisador do processo (Esquema 3).

Esquema 3



A proteção de aldeídos e cetonas utilizando etilenoglicol é um método bem descrito em artigos e na literatura básica de muitos cursos de química orgânica. A reação é catalisada por pequenas quantidades de ácido, onde um próton inicia o processo ao ser atacado pelo oxigênio da carbonila a ser protegida, facilitando o ataque nucleofílico do etilenoglicol ao carbono. Durante o processo, ocorre a eliminação de água e recuperação do próton na última etapa.¹¹

Foi utilizado um sistema de refluxo acoplado a um Dean-Stark, com a finalidade de remover a água produzida durante a reação e promover o deslocamento do equilíbrio químico no sentido de formação do produto de interesse. O sistema manteve-se sob aquecimento por, aproximadamente, 20 horas e a purificação da mistura reacional foi

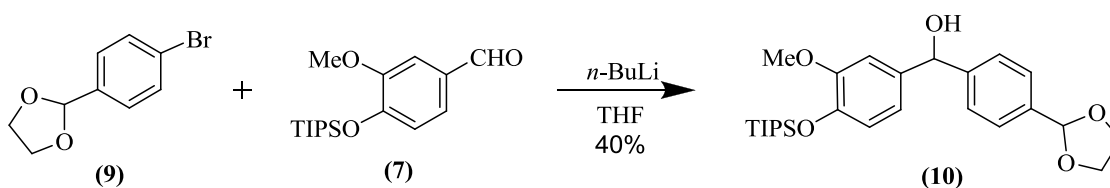
feita através de cromatografia em coluna de sílica-gel, utilizando-se como eluente a mistura *n*-hexano – acetato de etila – trietilamina (9:0,9:0,1).

A base trietilamina foi adicionada em virtude do composto **9** ser facilmente convertido no composto **8** em ambientes ácidos, assim a dopagem da sílica (que apresenta sítios ácidos em sua estrutura) com uma base impede que essa reação indesejada ocorra durante a separação.

O baixo rendimento observado se deve, provavelmente, a perdas durante o processo de purificação, pois se observou na cromatografia em camada delgada que, tanto o produto **9** como o material de partida **8**, apresentam fatores de retenção (R_f) muito próximos, sendo necessária a realização de várias separações dos extratos impuros, o que diminuiu a massa total de produto final. Também não foi feito nenhum tipo de tratamento prévio do etilenoglicol utilizado na reação, podendo haver um teor considerável de água neste reagente. É de interesse do grupo de pesquisa encontrar condições melhores de reação e de purificação para obter o produto **9** com maior rendimento, empregando métodos instrumentais de separação como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

O produto **9** foi então caracterizado utilizando-se a técnica de RMN de ^1H , confirmando a estrutura. Com os compostos **7** e **9** preparados, foi feita a reação de acoplamento entre eles na presença da base *n*-BuLi (Esquema 4), sob atmosfera de nitrogênio e utilizando tetrahidrofurano (THF) como solvente.

Esquema 4



A reação se processa em duas etapas distintas, sendo a primeira uma reação de troca halogênio-lítio e depois o acoplamento dos dois anéis aromáticos resultando no

produto **10**. Inicialmente o composto **9** é misturado com o *n*-BuLi (sob agitação e a -78°C) para haver a reação de troca do átomo de bromo com o átomo de lítio, uma reação favorável por uma questão de estabilidade da base formada após a troca (Figura 4).¹⁰

Dada a diferença de eletronegatividade entre os átomos de lítio e carbono, pode-se dizer que a ligação formada entre eles tem alto caráter iônico, havendo uma alta densidade de carga negativa no átomo de carbono. A troca é então possível, pois na ligação com o anel aromático a carga negativa é deslocalizada na estrutura, garantindo uma maior estabilidade da base em relação ao *n*-BuLi, com uma carga altamente concentrada em um único átomo carbono. Abaixo se tem a relação dos valores de pK_{aH} típicos de duas bases organo-lítio, mostrando que a base formada com o anel aromático é mais fraca, sendo conseqüentemente mais estável.¹¹

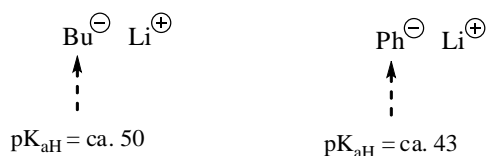


Figura 4. Valores típicos de pK_{aH} para as bases butil lítio (BuLi) e fenil lítio (PhLi).

Após a formação da ligação do átomo de lítio com o anel aromático há então a adição do composto **7** ao meio reacional. Dada a alta densidade de carga negativa no composto **9** após a troca halogênio-lítio, este age como um forte nucleófilo, atacando a carbonila do aldeído no composto **7**, resultando então no composto **10**.

Em uma primeira tentativa de realizar o acoplamento com os reagentes disponíveis no laboratório não se obteve sucesso, não sendo observada quase nenhuma conversão dos materiais de partida ao produto desejado. Isto se deve provavelmente à utilização de uma solução já muito desgastada de *n*-BuLi com grandes quantidades de hidróxido de lítio formadas, além do solvente empregado, que poderia conter grandes quantidades de água, consumindo parte do *n*-BuLi que seria utilizado na reação.

Para contornar estes problemas, primeiramente foi adquirida uma nova solução de *n*-BuLi com concentração conhecida. Em seguida, foi empregado um procedimento de secagem de THF por meio de métodos bem descritos na literatura utilizando um sistema de refluxo com sódio metálico e benzofenona.¹² Com estas condições foi então possível observar a formação do produto da reação por cromatografia em camada delgada após um dia de reação.

A purificação foi feita utilizando cromatografia em coluna de sílica-gel, tendo como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila – trietilamina (7,0;2,9;0,1), havendo novamente a dopagem da sílica com a base para impedir que a proteção do acetal fosse eliminada.

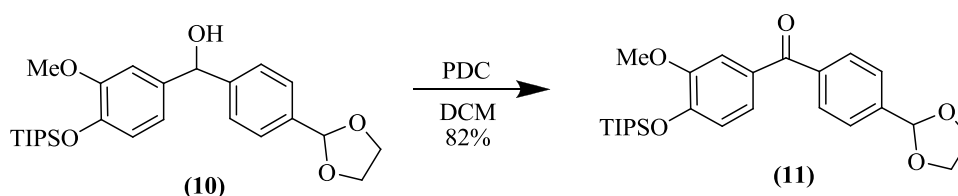
Durante as tentativas de purificação do resíduo bruto obtido na reação, geralmente armazenado sob refrigeração por alguns dias, observou-se o surgimento de subprodutos através de várias análises de cromatografia em camada delgada, indicando que o produto **10** e/ou os demais subprodutos sofrem degradação. Este fato dificultou consideravelmente a interpretação de espectros de RMN de maneira conclusiva quanto à estrutura do composto **10**, já que as análises não eram feitas imediatamente após a purificação dos compostos.

Para contornar os problemas encontrados, a reação foi feita utilizando as condições adequadas já empregadas anteriormente (solução com concentração alta e conhecida de *n*-BuLi e o solvente THF previamente tratado/anidro) e, no dia seguinte, quando a reação foi interrompida, foi realizada a purificação pelo mesmo procedimento descrito anteriormente, mas coletando frações de volume reduzido para garantir a pureza da maioria dos compostos em uma única separação. Na mesma semana, os compostos foram enviados para a obtenção de espectros de RMN de ¹H, confirmando a estrutura e, conseqüentemente, o sucesso na obtenção do composto **10** com 40% de

rendimento. Pretende-se futuramente realizar a caracterização dos demais subprodutos obtidos, estudando os possíveis mecanismos que levam à sua formação e, assim, encontrar as condições reacionais apropriadas para a uma maior conversão dos reagentes ao composto **10**.

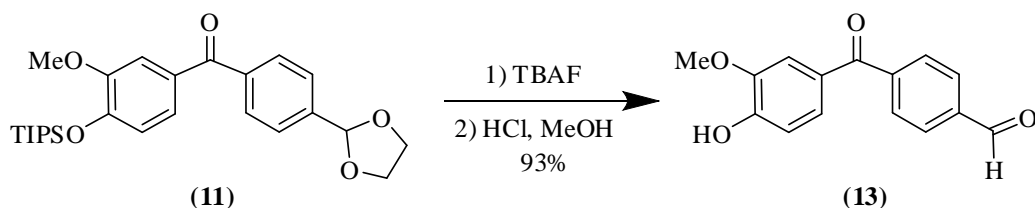
Na etapa seguinte, o composto **10** foi submetido a uma reação de oxidação (Esquema 5), convertendo o grupo álcool secundário entre os anéis aromáticos a um grupo funcional cetona, resultando no composto **11**. Para isso, foi empregado um procedimento utilizando o agente oxidante dicromato de piridínio (PDC) em presença de peneira molecular 3A ativada, um método com altas taxas de conversão com compostos similares ao composto **10**, como o difenilmetanol.^{13,14}

Esquema 5



Após um período de duas horas sob agitação realizou-se uma filtração em funil de vidro sinterizado com Celite[®] e, então, o resíduo bruto obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila:triethylamina na proporção de 9:0,9:0,1. O produto **11** foi obtido com 82% de rendimento e teve sua estrutura confirmada através de experimentos de RMN de ¹H e ¹³C.

Por fim, foram removidas as duas proteções realizadas nos materiais de partida (Esquema 6). A proteção de triisopropilsilila foi removida adicionando-se uma solução de fluoreto de *t*-butilamônio (TBAF), realizando-se assim uma clivagem seletiva da proteção do grupo fenol pela alta estabilidade da formação da ligação entre os átomos de flúor e silício.¹¹

Esquema 6

Em sequência, após extração e evaporação do solvente sob pressão reduzida, foi realizada a hidrólise do grupo acetal presente na molécula, adicionando metanol e cem gotas de ácido clorídrico concentrado, ao resíduo bruto obtido anteriormente. A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas. O resíduo bruto foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano e acetato de etila na proporção de 8:2. O composto **13** foi obtido na forma de um óleo de coloração amarelada com 93% de rendimento (2 etapas) e sua estrutura foi confirmada pelo espectro de RMN de ^1H e ^{13}C .

Uma vez obtido o novo ligante, este será submetido a experimentos associado aos receptores nucleares (TRs) envolvendo estudos cristalográficos, os quais serão realizados em colaboração com o Prof. Dr. Igor Polikarpov do Instituto de Física de São Carlos (Universidade de São Paulo). A comparação entre as estruturas cristalográficas dos compostos sintetizados diferentemente ligados as isoformas TR α e TR β , possibilitará estudar as propriedades seletivas de tais compostos, que podem estar fortemente relacionadas com a presença de determinados grupos funcionais em posições específicas nas estruturas dos ligantes.

VI. Conclusões

O projeto foi desenvolvido com sucesso obtendo-se o composto **13** de maneira satisfatória com rendimento global de 22% a partir da vanilina, onde os estudos

sintéticos realizados envolveram uma série de etapas reacionais e de purificação que ainda serão otimizadas de modo a chegar ao composto de interesse com rendimentos maiores. Este ligante para receptor tireoidiano, alvo do nosso trabalho, é um importante candidato para o tratamento de diversas doenças e disfunções reguladas pela secreção do hormônio tireoidiano. Os estudos futuros por diferentes rotas sintéticas, associados aos estudos cristalográficos com os ligantes já sintetizados, podem trazer avanços importantíssimos na química destes compostos, ainda pouco explorada, mas de grande importância na medicina.

VII. Parte Experimental

Os compostos mostrados a seguir foram nomeados conforme recomendações da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) para nomenclatura de compostos orgânicos.

Pelo fato dos aparelhos de ressonância magnética nuclear da Universidade Federal do ABC ainda encontrarem-se em fase de instalação, as análises foram realizadas nos equipamentos disponíveis na Universidade de São Paulo (*Campus Ribeirão Preto*). Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (^1H -RMN) foram obtidos em espectrômetros de 400 ou 500MHz (Bruker DRX-500 ou DRX-400). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, q = quadrupeto, m = multipeto, etc.), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz) e o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa.

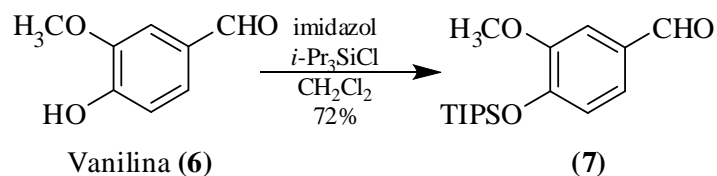
Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^{13}C (^{13}C -RMN) foram obtidos a 125 MHz em espectrômetros Bruker DRX-500. Esses espectros foram traçados

utilizando-se a seguinte técnica: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ – Carbono Totalmente Desacoplado de Hidrogênio.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica gel da Sigma-Aldrich[®] e as purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60 (0,063-0,200) da Merck[®].

Para concentrar as soluções orgânicas foram utilizados rotaevaporadores do tipo Büchi e bombas a vácuo para operar sob variadas pressões reduzidas.

VII. 1. Preparação do 3-Metoxi-4-(triisopropilsiloxi)benzaldeído (7):



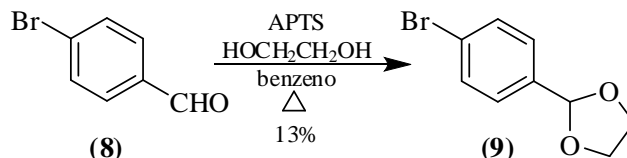
Em um balão de 50 mL, mantido sob atmosfera de nitrogênio, uma mistura de vanilina (6) (2,1229 g; 13,9 mmoles), imidazol (2,0445 g; 30,0 mmoles) e cloreto de triisopropilsilila (2,3632 g; 12,3 mmoles; 2,60 mL) em diclorometano (25 mL), foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Após o período, adicionou-se água e a fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio. Em seguida, a fase orgânica foi novamente separada, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida fornecendo um óleo amarelado, o qual foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano – acetato de etila (8:2).

Rendimento: 2,7170g; 8,81 mmoles (72%)

^1H -RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ : 1,09 (d, 18H, $J = 7,6$ Hz); 1,27 (m, 3H, $J = 7,6$ Hz); 3,85 (s, 3H); 6,97 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 7,35 (dd, 1H, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz); 7,38 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz); 9,85 (s, 1H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 12,8 (CH); 17,6 (CH_3); 55,1 (CH_3); 110,1 (CH); 120,0 (CH); 125,7 (CH); 130,6 (C); 151,4 (C); 151,5 (C); 190,3 (C).

VII. 2. Preparação do 2-(4-Bromofenil)-1,3-dioxolano (9):



Uma mistura de *p*-bromobenzaldeído (8) (2,5040 g; 13,5 mmoles), etilenoglicol (0,936 g; 15,1 mmoles; 8,26 mL) e ácido *p*-toluenossulfônico (0,074 g), dissolvidos em benzeno (53 mL), foi mantida sob agitação e refluxo em um sistema munido de um Dean-Stark durante 20 horas. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com éter etílico, a fase orgânica foi lavada com água, secada com sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi eliminado sob pressão reduzida, obtendo-se um resíduo que foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano - acetato de etila - trietilamina (9:0,9:0,1).

Rendimento: 0,6244 g; 2,73 mmoles (13%)

^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4,03 (m, 2H); 4,11 (m, 2H); 5,75 (s, 1H); 7,35 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz); 7,51 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz).

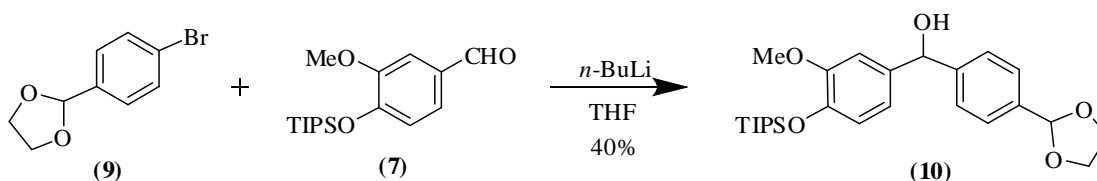
VII. 3. Tratamento do Tetrahidrofurano (THF): ¹¹

Cerca de um litro de THF foi transferido para um erlenmeyer de quatro litros, adicionando-se algumas pastilhas de KOH ao solvente e deixando-o em repouso por três dias, sendo evidenciada uma coloração amarelada da solução por conta da reação com os resíduos presentes. Foi feita uma destilação simples da mistura e o THF coletado foi

mantido vedado com um tubo secante em um balão contendo alguns pedaços de sódio metálico.

Em um sistema de refluxo contendo um reservatório para coleta do material condensado adicionou-se cerca de 200 mL do THF pré-tratado, alguns pedaços de sódio metálico e algumas gramas de benzofenona. O sistema manteve-se em aquecimento e refluxo até que a solução se tornasse azulada, indicando a completa ausência de água pela formação do ânion radical da reação entre o sódio metálico e a benzofenona. Foi realizada então a coleta do THF no reservatório para sua utilização nas reações de acoplamento.

VII. 4. Preparação do composto [4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-[3-metoxi-4-(triisopropilsililoxi)fenil]-metanol (10):



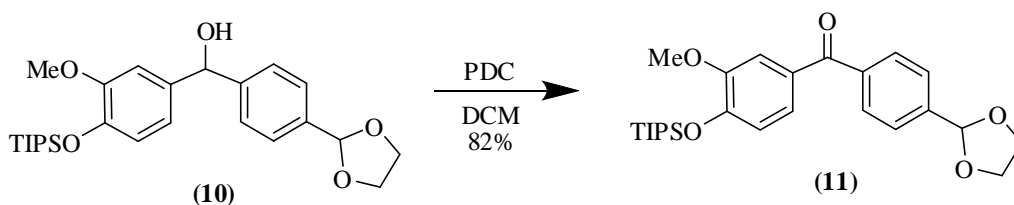
Em um balão de 50 mL sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o composto 9 (0,5995 g; 2,62 mmoles), dissolvido em THF anidro (15,0 mL). O meio reacional sob agitação foi então resfriado a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando-se um banho de etanol e gelo seco, e a base *n*-BuLi 1,3M (3,93 mmoles; 3,0 mL) foi adicionada, mantendo-se a agitação por alguns minutos. Em seguida, adicionou-se o composto 7 (0,8083 g; 2,62 mmoles), previamente dissolvido em THF anidro (10,0 mL) sob atmosfera de nitrogênio, e manteve-se a agitação na mesma temperatura durante 2 horas. Após este período, a temperatura foi elevada naturalmente a ambiente e a agitação foi mantida “overnight”.

Então, adicionou-se água e a fase orgânica foi extraída com éter etílico, lavada com solução saturada de cloreto de sódio, secada com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano - acetato de etila - trietilamina na proporção de 7,0: 2,9: 0,1.

Rendimento: 0,4798 g; 1,05 mmoles (40%)

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,09 (d, 18H, *J* = 7,1 Hz); 1,25 (hept, 3H, *J* = 7,1 Hz); 2,24 (sl, 1H); 3,76 (s, 3H); 4,09 (m, 4H); 5,77 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 6,73 (dd, 1H, *J*₁ = 8,1 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz); 6,81 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 6,85 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 7,37 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,44 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz).

VII. 5. Preparação do composto [4-(1,3-Dioxolan-2-il)fenil]-[3-metoxi-4-(triisopropilsilil oxo)fenil]-metanona (11):



Em balão de fundo redondo de 10 mL, adicionou-se sob atmosfera de nitrogênio 0,80 g de peneira molecular 3 Å ativada, 5 mL de diclorometano, o composto **10** (0,1085 g, 0,22 mmol) e o agente oxidante PDC (0,4890 g, 1,3 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura ambiente por 2 horas. Após esse período, filtrou-se a mistura reacional em funil de vidro sinterizado, utilizando Celite®. O resíduo bruto obtido foi secado com sulfato de magnésio e, posteriormente, foi filtrado com papel de filtro preguado. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e, em seguida, realizou-se a purificação do produto através de uma coluna

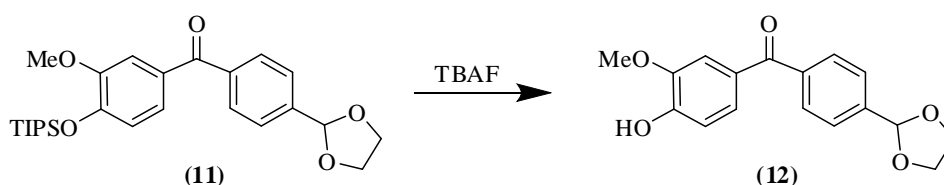
cromatográfica de sílica gel, utilizando-se como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila:triethylamina (7,0:2,9:0,1). O produto **11** foi obtido na forma de um óleo amarelado.

Rendimento: 0,0828 g, 0,18 mmol (82%).

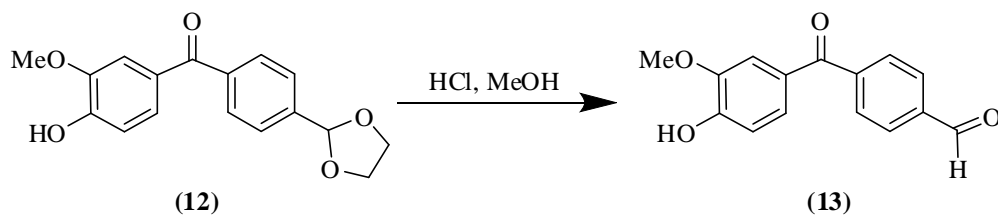
¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 1,04 (d, 18H, *J* = 7,2 Hz); 1,19 (hept, 3H, *J* = 7,1 Hz); 3,78 (s, 3H); 4,05 (m, 4H); 5,82 (s, 1H); 6,81 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); 7,19 (dd, 1H, *J*₁ = 2,0 Hz, *J*₂ = 8,3 Hz); 7,38 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 7,52 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,70 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz)

¹³C{¹H}-RMN (125 MHz) δ: 12,9 (CH); 17,8 (CH₃); 55,5 (CH₃); 65,4 (CH₂); 103,1 (CH); 113,1 (CH); 119,4 (CH); 125,2 (CH); 126,2 (CH); 129,8 (CH); 130,6 (C); 141,5 (C); 150,3 (C); 150,9 (C); 195,3 (C).

VII. 6. Preparação do composto [4-(1,3-dioxolan-2-il)fenil](4-hidroxi-3-metoxifenil)metanona (**12**):



Em um balão de fundo redondo de 25 mL, o composto **11** (0,0501 g; 0,11 mmol) foi dissolvido em 2 mL de THF. Adicionou-se então uma solução de TBAF (0,5 mL; 1,0 mol/L) e o balão foi agitado manualmente por alguns minutos. Através de cromatografia em camada delgada verificou-se a conversão praticamente completa do composto **11** ao produto **12**. A mistura foi então extraída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de sódio. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio anidro e concentrada em rotaevaporador.

VII. 7. Preparação do composto 4-(4-hidroxi-3-metoxibenzoil)benzaldeído (13):

Em balão de fundo redondo de 5 mL, adicionou-se o composto **12** (obtido na etapa anterior, sem purificação prévia), 2 mL de metanol e 5 gotas de ácido clorídrico concentrado. O meio reacional foi mantido sob agitação magnética a temperatura ambiente durante 3 horas. Após esse período, o metanol foi eliminado sob pressão reduzida e, então, separou-se a fase orgânica da aquosa por meio de um funil de separação, utilizando-se o solvente acetato de etila. A porção orgânica foi colocada em um balão de 25 mL, lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio, bicarbonato de sódio e secada com sulfato de magnésio anidro. Após filtração com papel de filtro, o acetato de etila foi eliminado em um rotaevaporador e o material bruto obtido foi purificado através de uma coluna cromatográfica de sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de *n*-hexano:acetato de etila (8:2). Após a purificação, obteve-se o composto **13** na forma de óleo de cor amarela.

Rendimento: 0,0260g, 0,10 mmol (92%, rendimento das duas etapas)

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ: 3,26 (sl, 1H); 3,99 (s, 3H); 6,97 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 7,29 (dd, 1H, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 8,1 Hz); 7,53 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz); 7,87 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 8,00 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 10,13 (s, 1H)

¹³C{¹H}-RMN (125 MHz) δ: 56,1 (CH₃); 111,5 (CH); 113,8 (CH); 126,5 (CH); 129,0 (CH); 129,4 (CH); 129,9 (C); 138,0 (C); 143,5 (C); 146,9 (C); 150,9 (C); 191,7 (CH); 194,6 (C).

VIII. Referências Bibliográficas

- ¹ Ribeiro, R. C. J.; Apriletti, J. W.; Wagner, R. L.; *et. al. Recent Prog. Horm. Res.* **1998**, 53, 351.
- ² Barra, G. B.; Polikarpov, I.; *et. al. Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2004**, 48, 25.
- ³ Baxter, J. D.; Webb, P.; *Nature* **2009**, 8, 308.
- ⁴ (a) Chiellini, G.; Nguyen, N-H.; Yoshihara, H. A. I; *et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 2607; (b) Trivella, D. B. B.; Sairre, M. I.; Polikarpov, I.; *et. al. J. Struct. Biol.* **2011**, 173, 323.
- ⁵ Trost, S. U.; Swanson, E.; Gloss, B.; Wang-Iverson, D. B.; *et al. Endocrinology* **2000**, 141, 3057.
- ⁶ Grover, G. J.; Egan, D. M.; Sleph, P. G.; Beehler, B. C.; *et. al. Endocrinology* **2004**, 145, 1656.
- ⁷ Chiellini, G.; Nguyen, N-H.; Apriletti, J. W.; *et. al. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 333.
- ⁸ Webb, P.; Nguyen, N-H.; Chiellini, G.; *et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2003**, 83, 59.
- ⁹ Ocasio, C. A.; Scanlan, T. S.; *Current Opinion in Endocrin. Diabetes* **2005**, 12, 363.
- ¹⁰ Smith, M. B. *Organic Synthesis* **1994** McGraw-Hill: New York.
- ¹¹ Clayden, J.; Greevs, N.; Warren, S.; Wothers, P.; “*Organic Chemistry*”, Oxford University Press, New York, 2001.
- ¹² Perrin, D. D., Armarego, W. L., Perrin, D. R. “*Purification of Laboratory Chemicals*”, Pergamon Press LTD: Oxford, 2^a edição, 1980.
- ¹³ Herscovici, J.; Antonakis, K. *J. C. S. Chem. Comm.* **1980**, 561.
- ¹⁴ Czemieki, S *et al. Tetrahedron Letters* **1984**, 26, 1699-1702.