

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.</b> Tempos de vida para alguns arinos em solução.....	6
<b>Tabela 2.</b> Preparo de iodofenóis obtidos por meio da reação entre fenóis e iodo na presença de peróxido de hidrogênio utilizando água como solvente.....	30
<b>Tabela 3.</b> Otimização da síntese de 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno.....	35
<b>Tabela 4.</b> Preparo de ariloxi-halobenzenos por meio da reação entre halofenóis e precursores de arinos na presença de CsF.....	39

## Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Orbitais do benzino.....	3
<b>Figura 2.</b> Híbridos de ressonância do benzino.....	3
<b>Figura 3.</b> Espectro de infravermelho do benzino (6) isolado em matriz de argônio a partir da fotólise de benzociclobutadiona (7).....	4
<b>Figura 4.</b> Energia dos orbitais de fronteira do 2-butino, dos 2-butinos distorcidos e do benzino (6).....	5
<b>Figura 5.</b> Espectros de ultravioleta sugerindo a formação de benzino (6) e sua subsequente dimerização para formação do bifenileno (9) .....	7
<b>Figura 6.</b> Espectro de massas obtido após fotólise <i>flash</i> do benzenodiazônio-2-carboxilato (8).....	8
<b>Figura 7.</b> Estruturas de alguns sililaril triflatos usados como precursores de arinos.....	13
<b>Figura 8.</b> Ligantes utilizados em reações de arilação catalisadas por paládio.....	19
<b>Figura 9.</b> Exemplos de organometálicos empregados em reações de arilação de fenóis.....	22
<b>Figura 10.</b> Trifenilboroxina formada na reação entre ácidos fenilborônicos.....	23
<b>Figura 11.</b> Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos.....	26
<b>Figura 12.</b> Resíduos de tirosina iodados.....	27
<b>Figura 13.</b> Cromatograma e espectros de massas obtidos após extração da reação de iodação do fenol (21a) fazendo uso de excessos de I <sub>2</sub> (2 equivalentes) e de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (6 equivalentes) em água a temperatura ambiente por 24 horas.....	33
<b>Figura 14.</b> Cromatograma e espectros de massas obtidos após extração da reação de iodação do fenol (21a) fazendo uso de I <sub>2</sub> (1,5 equivalentes) e de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (3,0 equivalentes) em água a 50 °C por 24 horas.....	34
<b>Figura 15.</b> Complexo de éter 18-coroa-6 com uma espécie inorgânica contendo o cátion potássio.....	38
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e ampliação obtido para 46i.....	42
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H e ampliações obtido para o composto 46h.....	44
<b>Figura 18.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C e ampliações obtido do 46h.....	45
<b>Figura 19.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H 300 MHz (CDCl <sub>3</sub> , ppm) obtido do composto <b>46a</b> .....	67
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN de <sup>13</sup> C 75 MHz (CDCl <sub>3</sub> , ppm) obtido do composto <b>46a</b> .....	68
<b>Figura 21.</b> Espectro de RMN de <sup>1</sup> H 500 MHz (CDCl <sub>3</sub> , ppm) obtido do composto <b>46b</b> .....	69

<b>Figura 22.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 125 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46b</b> .....	70
<b>Figura 23.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46c</b> .....	71
<b>Figura 24.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46c</b> .....	72
<b>Figura 25.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46d</b> .....	73
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46d</b> .....	74
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46e</b> .....	75
<b>Figura 28.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46e</b> .....	76
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46f</b> .....	77
<b>Figura 30.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46f</b> .....	78
<b>Figura 31.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46g</b> .....	79
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46g</b> .....	80
<b>Figura 33.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46h</b> .....	81
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 75 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46h</b> .....	82
<b>Figura 35.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46i</b> .....	83
<b>Figura 36.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ 300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , <i>ppm</i> ) obtido do composto <b>46i</b> .....	84
<b>Figura 37.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46a</b> em hexano.....	86
<b>Figura 38.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46b</b> em hexano.....	87
<b>Figura 39.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46c</b> em hexano. ....	88
<b>Figura 40.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46d</b> em hexano. ....	89
<b>Figura 41.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46e</b> em hexano. ....	90
<b>Figura 42.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46f</b> em hexano.....	91

<b>Figura 43.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46g</b> em hexano. ....	92
<b>Figura 44.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46h</b> em hexano.....	93
<b>Figura 45.</b> Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto <b>46i</b> em hexano.....	94
<b>Figura 46.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46a</b> em pastilha de KBr.....	96
<b>Figura 47.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46b</b> em pastilha de KBr.....	97
<b>Figura 48.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46c</b> em pastilha de KBr.....	98
<b>Figura 49.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46d</b> em pastilha de KBr.....	99
<b>Figura 50.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46e</b> em pastilha de KBr.....	100
<b>Figura 51.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46f</b> em pastilha de KBr.....	101
<b>Figura 52.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46g</b> em pastilha de KBr.....	102
<b>Figura 53.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46h</b> em pastilha de KBr.....	103
<b>Figura 54.</b> Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto <b>46i</b> em pastilha de KBr.....	104

## Lista de Abreviaturas

<b>Bu<sub>4</sub>NF</b>	Fluoreto de tetrabutilamônio
<b>CD<sub>3</sub>OD</b>	Metanol deuterado
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado
<b>CG/EM</b>	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
<b>d</b>	Dubleto
<b>dd</b>	Duplo dubleto
<b>ddd</b>	Duplo duplo dubleto
<b>DBU</b>	1,8-Diazobiciclo undeceno
<b>DIT</b>	Diodotirosina
<b>DMSO-<i>d</i>6</b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>EMAR</b>	Espectrometria de massas de alta resolução
<b>EMBR</b>	Espectrometria de massas de baixa resolução
<b>F</b>	Forte
<b>f</b>	Fraco
<b>HMDS</b>	Hexametildisilano
<b>HOMO</b>	Highest occupied molecular orbital
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>LDA</b>	Diisopropilamida de lítio
<b>LUMO</b>	Lowest unoccupied molecular orbital
<b>m</b>	Médio
<b><i>m/z</i></b>	Razão massa/carga
<b>MID</b>	Monoiodotirosina
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -Butil-lítio
<b>°C</b>	grau Celsius
<b>p.f.</b>	Ponto de fusão
<b>q<sub>AP</sub></b>	Quarteto aparente
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância magnética nuclear de carbono-13

<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância magnética nuclear de próton
<b>RNA</b>	Ácido ribonucléico
<b>s</b>	Singleto
<b>t</b>	Tripleto
<b>tt</b>	Triplo tripleto
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>T<sub>3</sub></b>	Triiodotironina
<b>T<sub>4</sub></b>	Tiroxina
<b>TBAF</b>	Fluoreto de tetrabutílamônio
<b>TBS</b>	<i>t</i> -Butildimetilsilila
<b>TBSOTf</b>	Triflato de <i>t</i> -butildimetilsilila
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMEDA</b>	Tetrametilenodiamida
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>TMSCI</b>	Cloreto de trimetilsilano

## 2-(Trimetilsilil)aril triflatos como precursores de arinos gerados sob condições reacionais brandas na síntese de derivados de hormônios da glândula tireóide

Karimi S. Gebara e Cristiano Raminelli.

### Resumo

Éteres diarílicos são compostos comumente encontrados em uma variedade de substâncias biologicamente ativas, em produtos naturais, em agroquímicos e em compostos empregados em ciência de materiais. Esses compostos atuam como intermediários versáteis em química orgânica sintética e podem ser obtidos por reação de *O*-arilação de fenóis. Tradicionalmente, as reações de *O*-arilação são realizadas nas condições de Ullmann, ou seja, por reações que envolvem o acoplamento de fenóis com haletos de arila promovidas por cobre. Esse tipo de reação geralmente requer condições drásticas, como elevadas temperaturas e quantidades estequiométricas de cobre. Buchwald e Hartwig tem trabalhado com reações de *O*-arilação de fenóis por haletos de arila utilizando paládio como catalisador. Evans e Chan desenvolveram a *O*-arilação para a formação de éteres diarílicos por acoplamento de fenóis com ácidos arilborônicos promovida por cobre. Com exceção desta última reação que faz uso de reagentes de boro, as demais transformações mencionadas são incompatíveis quando realizadas entre dois substratos halogenados. Nesse contexto, sililaril triflatos têm se destacado em reações de *O*-arilação, via formação de arinos, as quais podem ser formalmente considerada como reações de inserção de tais espécies reativas em ligações sigma oxigênio-hidrogênio. A metodologia de formação de arinos envolve condições reacionais relativamente brandas e procedimentos simples para a obtenção dos materiais de interesse, quando comparados a trabalhos de mesmo enfoque. Nesta pesquisa, 2,6-dihalofenóis foram submetidos à reação de arilação, utilizando-se de sililaril triflatos sob condições reacionais que envolvem uma fonte de íons fluoreto, um solvente polar aprótico e temperatura próxima da ambiente, objetivando a formação de derivados dos hormônios T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>, potenciais candidatos ao tratamento de hipotireoidismo. Foram preparados nove derivados dos hormônios tireoidianos, contendo grupos eletrodadores e eletroretiradores do anel aromático, com rendimentos que variaram de 65% a quantitativos. Os compostos preparados, além de serem obtidos por metodologia sintética que emprega condições relativamente brandas, representam avanços significativos para a área de química medicinal.

**Palavras-chave:** química de benzino; sililaril triflatos; condições reacionais brandas; *O*-arilação de fenóis; derivados de hormônios da glândula tireóide.

## 2-(Trimethylsilyl)aryl triflate as aryne precursor generated under mild reaction conditions to the synthesis of thyroid hormones

Karimi S. Gebara and Cristiano Raminelli.

### Abstract

Diaryl ether are compounds commonly found in a variety of biologically active substances, in natural products, in agrochemicals and compounds of interest in materials science. This way they act as versatile intermediates in synthetic organic chemistry and can be obtained by *O*-arylation reaction of phenols which is an area of rising interest in organic synthesis. Traditionally, those reactions have been performed using the Ullmann conditions, for example, reactions that involve the coupling of phenols with aryl halides promoted by copper. The last reaction usually requires drastic conditions such as high temperatures and stoichiometric amounts of copper. Buchwald and Hartwig have worked with the *O*-arylation reaction using copper or palladium as catalysts. Other arylation reaction that leads to the formation of aryl ethers can be promoted by copper in the presence of arylboronic acids. With the exception of the reaction which uses boron compounds, all transformations mentioned cannot be carried out between two halogenated substrates. In this context, silylaryl triflates have been extensively used in *O*-arylation reactions by arynes, which can be formally considered as insertion reaction of this reactive species in oxygen-hydrogen sigma bonds. The methodology employed involves the formation of arynes in relatively mild conditions by simple procedures for obtaining the materials of interest when compared with the same approach works. Accordingly, 2,6-dihalophenols were submitted to the arylation reaction using silylaryl triflates under reaction conditions involving a fluoride ions source, an aprotic polar solvent and temperature close to the ambient in order to obtain compounds that are derivatives of the thyroid gland hormones T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub>, potential candidates for the treatment of hypothyroidism. Nine derivatives of thyroid hormones, containing electron-withdrawing and electron donating groups, were prepared in yields ranging from 65% to quantitative. In addition, the compounds prepared, besides obtained by synthetic methodology that represents significant progress for the organic synthesis area, should find application in the medicinal chemistry field.

**Keywords:** benzyne chemistry; silylaryl triflates; mild reaction conditions; *O*-arylation of phenols; derivatives of thyroid hormones.

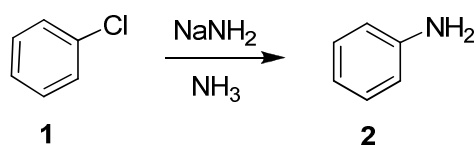


# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. O benzino

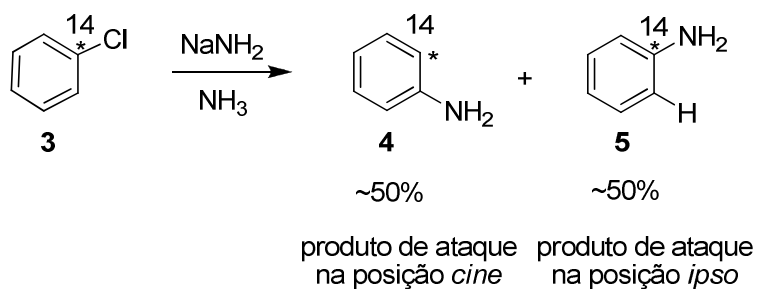
Até a metade do século passado, o mecanismo para as reações de substituição nucleofílicas aromáticas que envolviam, por exemplo, clorobenzeno (**1**) e amideto de sódio em amônia líquida para obtenção de anilina (**2**), não era bem compreendido. Interessantemente, essas transformações ocorriam na presença de bases extremamente fortes e na ausência de grupos eletroretiradores no anel aromático<sup>1,2</sup> (**Esquema 1**).

**Esquema 1.** Reação de formação da anilina a partir de clorobenzeno na presença de amideto de sódio e amônia líquida.



Na tentativa de propor um mecanismo para a reação apresentada no **Esquema 1**, Roberts e colaboradores, em 1965, realizaram um estudo de marcação isotópica com  $^{14}\text{C}$  empregando clorobenzeno marcado (**3**) e amideto de sódio em amônia líquida, ocorrendo a formação das anilinas **4** e **5** em quantidades praticamente equivalentes (**Esquema 2**).<sup>1</sup>

### Esquema 2

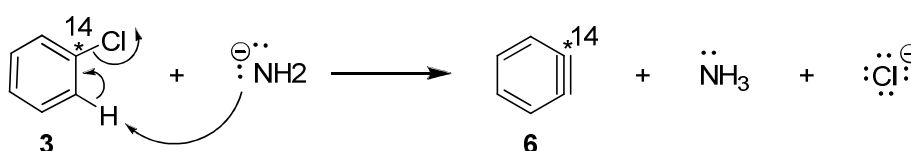


Como pode ser visto no **Esquema 2**, a formação da anilina **4** se deve à entrada do íon amideto na posição adjacente ao carbono marcado (posição *cine*) e a formação da anilina **5** se deve à entrada do íon amideto na posição do carbono marcado (posição *ipso*).

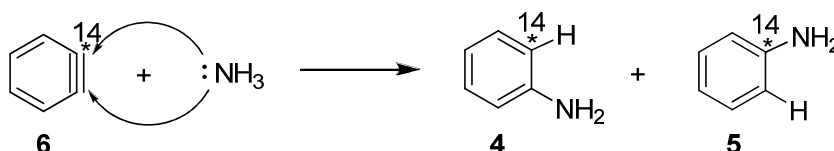
Fazendo uso dos resultados obtidos (**Esquema 2**), Roberts e colaboradores propuseram um mecanismo para a reação delineada no **Esquema 1**, que envolve uma etapa de eliminação seguida de uma etapa de adição (**Esquema 3**).<sup>1,2</sup>

### Esquema 3

Etapa 1



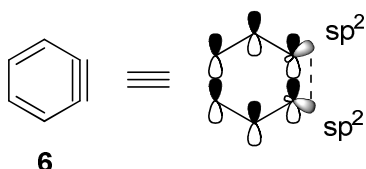
Etapa 2



A etapa 1 consiste em uma reação de eliminação, onde o íon amideto abstrai o próton *orto* em relação ao halogênio presente no composto **3**, ocorrendo a eliminação do íon cloreto, com a formação do intermediário reativo **6**, mais tarde chamado de 1,2-desidrobenceno ou simplesmente benzino. A etapa 2 do mecanismo proposto envolve o ataque de amônia (NH<sub>3</sub>) a um dos carbonos da ligação tripla do benzino (**6**),<sup>2,3</sup> resultando nas anilinas **4** e **5** (**Esquema 3**).<sup>3</sup>

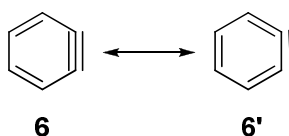
O benzino, portanto, é um intermediário reativo, obtido pela remoção de dois hidrogênios do anel benzênico<sup>4</sup>, ou seja, pode ser considerado um alcino cuja ligação tripla

está presente em anel aromático. Uma das ligações  $\pi$  da ligação tripla é formada pela sobreposição de dois orbitais  $sp^2$  perpendiculares ao plano do anel. Essa ligação  $\pi$  é muito fraca, razão pela qual o benzino (**6**) é um intermediário muito instável<sup>3</sup> (**Figura 1**).



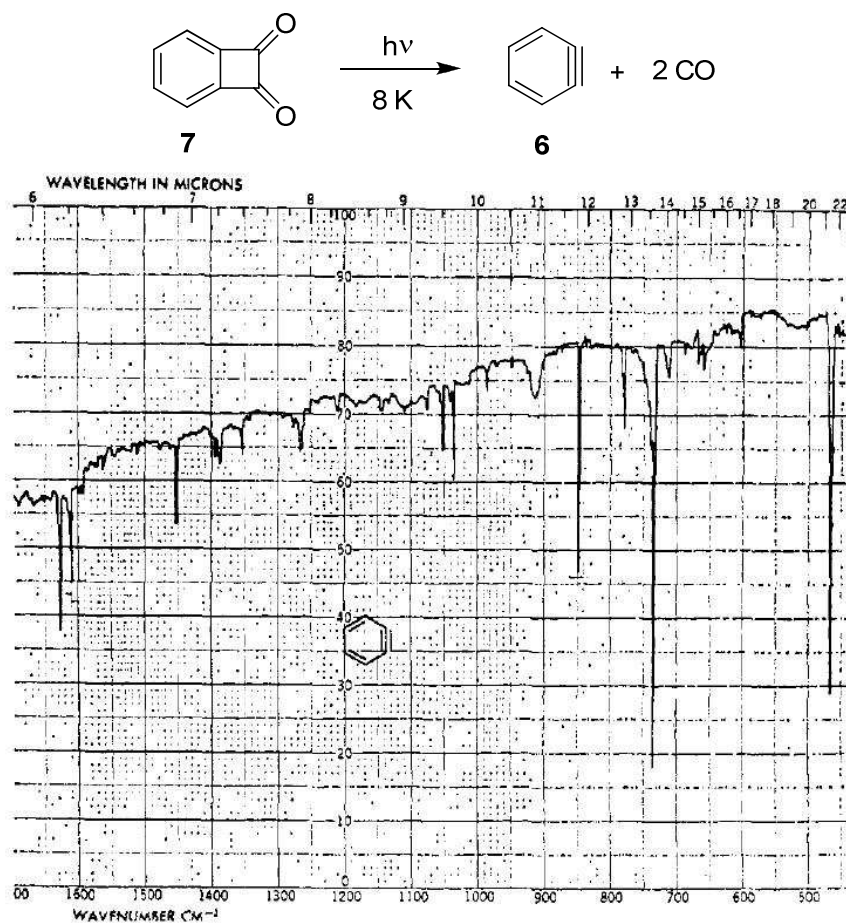
**Figura 1.** Orbitais do benzino.

É importante destacar que essa ligação tripla não faz parte do sistema aromático e seus orbitais são perpendiculares ao sistema  $\pi$  do anel benzênico. Além disso, essa ligação não pode ser considerada uma tripla formal, uma vez que existem duas formas canônicas que contribuem para o híbrido de ressonância<sup>1</sup> (**Figura 2**).



**Figura 2.** Híbridos de ressonância do benzino.

Chapman e colaboradores<sup>5</sup> permitiram a fotólise de benzociclobutadiona (**7**) produzindo benzino (**6**), em matriz de argônio a 8 K, na tentativa de comprovar a estrutura proposta para tal intermediário, por meio da determinação de seu espectro de infravermelho (**Figura 3**).

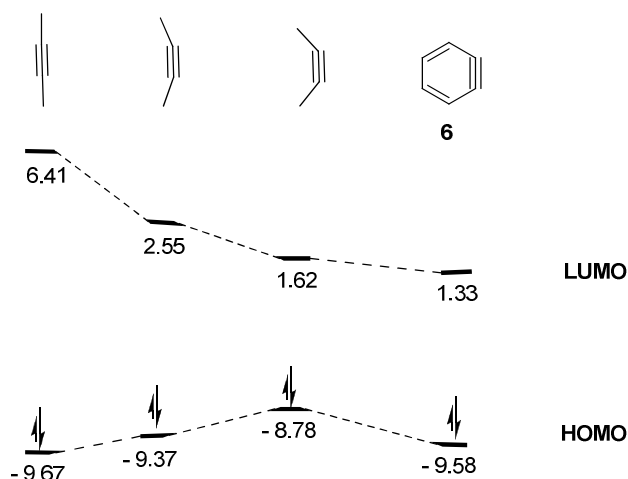


**Figura 3.** Espectro de infravermelho do benzino (6) isolado em matriz de argônio a partir da fotólise de benzociclobutadiona (7).

De acordo com os autores, as bandas de absorção produzidas pelo benzino (6) aparecem em 1627, 1607, 1451, 1053, 1038, 849, 736 e 469  $\text{cm}^{-1}$ . A comparação dos espectros de infravermelho do benzino (6), com os de outros sistemas benzenóides que apresentam quatro hidrogênios adjacentes, como ocorre no composto 7 (Figura 3), mostra certa similaridade entre as deformações fora do plano, sendo tais bandas de absorção deslocadas para frequências mais baixas no espectro do benzino (6). Presumivelmente, tal deslocamento para frequências mais baixas se refere a uma espécie com estrutura menos rígida com respeito a distorções fora do plano. Além disso, frequências de 1627, 1607 e 1451  $\text{cm}^{-1}$  indicam ligações carbono-carbono simples e duplas, sugerindo um pronunciado

caráter de ciclo-hexatrieno para o sistema  $\pi$  conjugado da espécie **6**. Esta proposição pode ser justificada pela presença da ligação tripla mais curta no benzino (**6**), que desfavorece a aromaticidade em sua estrutura. Desta maneira, pela teoria de ligação de valência propõe-se que a estrutura **6** seja mais estável e energeticamente favorecida quando comparada com a estrutura **6'** (Figura 2).<sup>5</sup>

Rondan e colaboradores<sup>6</sup> realizaram um estudo computacional sobre a estrutura e a energia dos orbitais da molécula de benzino (**6**) e os resultados obtidos refletem a alta eletrofilicidade de tal espécie. A comparação das energias dos orbitais de fronteira do 2-butino, dos 2-butinos distorcidos e do benzino (**6**) mostra uma redução considerável na energia do LUMO quando passamos da estrutura do 2-butino para a estrutura do benzino (**6**), enquanto seus HOMOs permanecem praticamente com a mesma energia. Desta maneira, a diferença de energia entre os orbitais HOMO e LUMO no benzino (**6**) pode ser considerada relativamente baixa, quando comparada a de um alcino linear, explicando sua alta eletrofilicidade (Figura 4).


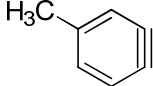
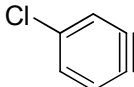
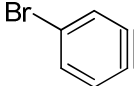
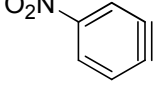


**Figura 4.** Energia dos orbitais de fronteira do 2-butino, dos 2-butinos distorcidos e do benzino (**6**).

O termo arino se refere tanto ao benzino (1,2-desidrobenceno) como a seus derivados.<sup>4</sup> De maneira geral, o caráter eletrofílico dos arinos é atribuído aos seus orbitais LUMOs de baixas energias. As energias desses orbitais estão, portanto, muito mais próximas da energia do orbital HOMO de um determinado nucleófilo, facilitando, assim, a ocorrência de ataques nucleofílicos.<sup>6</sup>

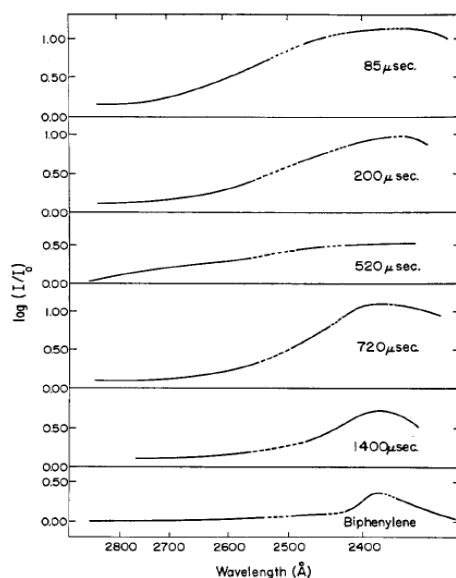
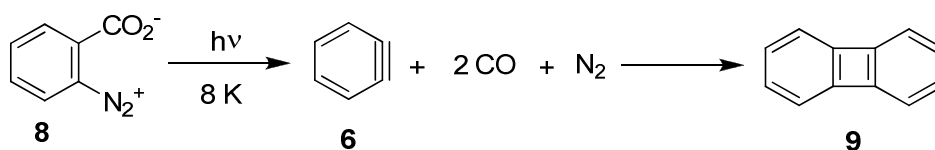
Os tempos de vida do benzino e de alguns arinos monossustituídos foram determinados em solução pelo teste de três fases em reator dinâmico polifásico a 185°C.<sup>7</sup> Para o benzino (**6**), o tempo de vida máximo determinado foi de  $5,0 \pm 0,3$ s. A **Tabela 1** apresenta os tempos de vida para os derivados 4-metil-1,2-benzino (**6a**), 4-cloro-1,2-benzino (**6b**), 4-bromo-1,2-benzino (**6c**) e 4-nitro-1,2-benzino (**6d**).

**Tabela 1.** Tempos de vida para alguns arinos em solução.

Arino	Tempo de vida (s)
 <b>6</b>	$5,5 \pm 0,3$
 <b>6a</b>	$< 3,3$
 <b>6b</b>	$6,7 \pm 0,3$
 <b>6c</b>	$5,4 \pm 0,3$
 <b>6d</b>	$7,2 \pm 0,3$

Os arinos se comportam como intermediários ricos em elétrons e, desta maneira, grupos eletroretiradores (**6b-d**) estabilizam essas espécies, enquanto grupos eletrodoadores (**6a**) as tornam mais reativas quando comparadas ao benzino (**6**).<sup>7</sup>

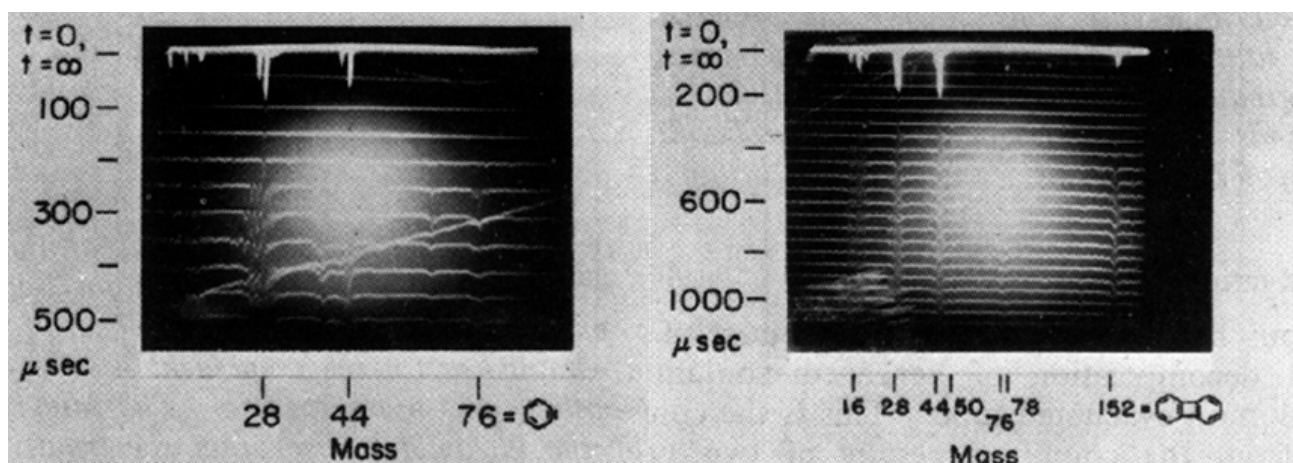
Devido as suas altas reatividades, que benzino e seus derivados nunca foram isolados sob condições triviais. A existência do benzino (**6**), por exemplo, foi comprovada pelos seus espectros de infravermelho, conforme apresentado anteriormente,<sup>4,8</sup> de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, obtidos em solução após confinamento da espécie em uma matriz molecular,<sup>4,9</sup> pelo seu espectro no ultravioleta<sup>4,10</sup> e pelo seu espectro de massas de baixa resolução.<sup>10</sup> A obtenção dos espectros no ultravioleta e de massas para benzino (**6**), no estado gasoso, foi possível por meio da fotólise *flash* de benzenodiazônio-2-carboxilato (**8**), como pode ser visto nas **Figuras 5 e 6**.<sup>4,10,11</sup>



**Figura 5.** Espectros de ultravioleta sugerindo a formação de benzino (**6**) e sua subsequente dimerização para formação do bifenileno (**9**).

Nos espectros de ultravioleta obtidos após fotólise *flash* do benzenodiazônio-2-carboxilato (8) observamos durante os primeiros 500  $\mu\text{s}$  absorbâncias sugeridas para o benzino (6). Por volta dos 500  $\mu\text{s}$  notamos a redução da banda de absorção referente ao intermediário (6) e observamos uma crescente banda de absorção referente ao bifenileno (9), que é o produto da dimerização do benzino (6). A Figura 5 apresenta os espectros representativos selecionados pelos autores do estudo.<sup>11</sup>

Os picos observados nos espectros de massas sugerem a presença de benzino (6) após fotólise *flash* do benzenodiazônio-2-carboxilato (8) (Figura 6).



**Figura 6.** Espectros de massas obtido após fotólise *flash* do benzenodiazônio-2-carboxilato (8).

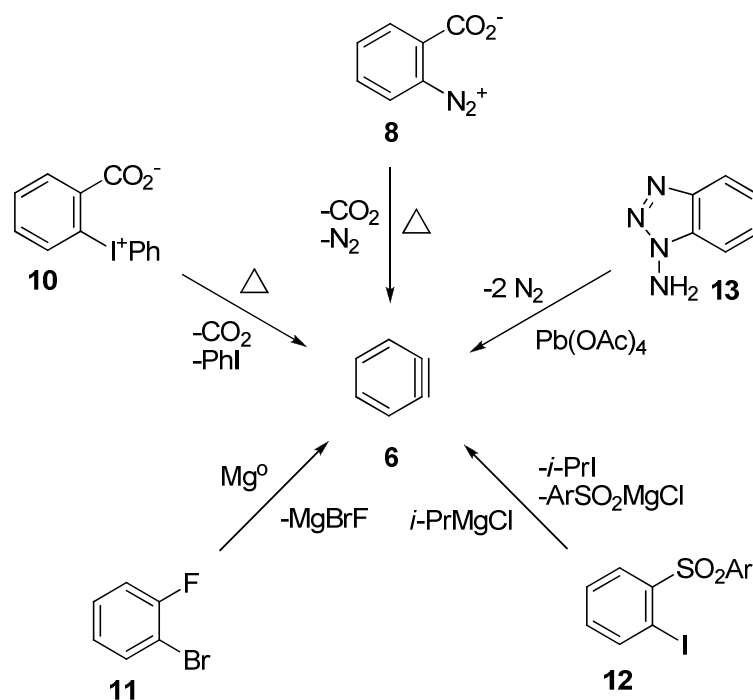
O aparecimento do pico de  $m/z$  76 referente à molécula de benzino (6) ocorre nos espectros obtidos em aproximadamente 200  $\mu\text{s}$  após a fotólise do benzenodiazônio-2-carboxilato (8). À medida que benzino (6) desaparece em aproximadamente 500  $\mu\text{s}$ , observa-se o aparecimento do pico de  $m/z$  152 referente à molécula de bifenileno (9), ou seja, o produto de dimerização da espécie 6. Os picos de  $m/z$  28 e 44 apresentados nos espectros são referentes, respectivamente, ao  $\text{N}_2$  e ao  $\text{CO}_2$ , liberados após a decomposição do composto 8 (Figura 6).



## 1.2. Química de benzino

Devido à grande importância de benzino (**6**) como intermediário altamente reativo em química orgânica, com aplicação em sínteses totais<sup>12</sup> e preparações de materiais funcionais,<sup>13</sup> um amplo arsenal de métodos empregados na sua formação encontra-se à disposição na literatura.<sup>4,14</sup> Destacam-se, dentre tais métodos, as decomposições térmicas de benzenodiazônio-2-carboxilato (**8**)<sup>4,15</sup> e de difeniliodônio-2-carboxilato (**10**),<sup>4,16</sup> a reação de eliminação resultante da adição oxidativa de magnésio em 2-bromofluorobenzeno (**11**),<sup>4,17</sup> a reação de troca iodo-magnésio seguida por eliminação ocorrida em 2-iodofenil-4-clorobenzenossulfonato (**12**)<sup>4,18</sup> e a reação de oxidação de 1-aminobenzotriazol na presença de tetraacetato de chumbo (**13**)<sup>4,15</sup> (**Esquema 4**).

**Esquema 4**



Embora as metodologias para geração de benzino apresentadas no **Esquema 4** estejam em posição de destaque no contexto da química de benzino,<sup>4,15</sup> elas utilizam

condições reacionais drásticas, envolvendo altas temperaturas, reagentes extremamente básicos ou fortemente oxidantes.

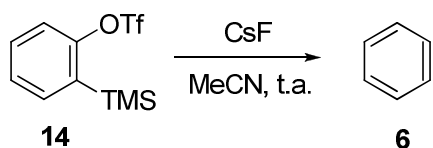
No início da década de 80, foi publicado um trabalho que apresenta uma rota sintética para obtenção de 2-(trimetilsilil)fenil triflato, que é utilizado na formação de benzino (**6**) sob condições reacionais brandas.<sup>20</sup>

### 1.2.1. 2-(Trimetilsilil)fenil triflato na geração de benzino

O uso de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14**) foi considerado um avanço para a química de benzino. No entanto, somente no final do século XX tal reagente foi utilizado na formação de benzino (**6**) para a preparação de benzo[ $\alpha$ ]pireno.<sup>19</sup>

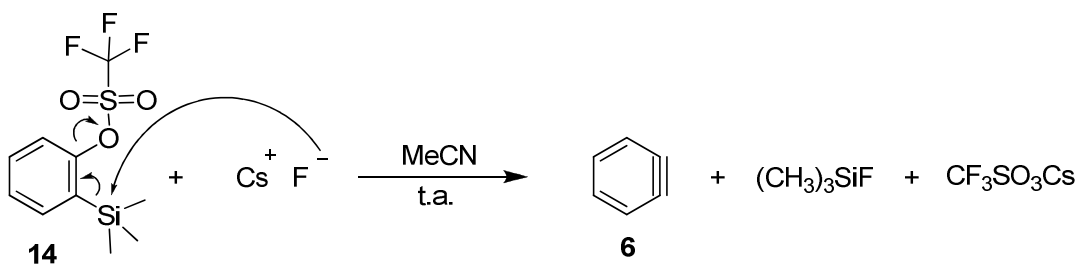
Atualmente, 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14**) é comercialmente disponível e, como já mencionado, leva à formação de benzino sob condições reacionais relativamente brandas, que podem envolver o uso de CsF em acetonitrila a temperatura ambiente<sup>20</sup> (**Esquema 5**).

#### Esquema 5



O mecanismo proposto para a reação apresentada no **Esquema 5** pode ser representado conforme o **Esquema 6**.

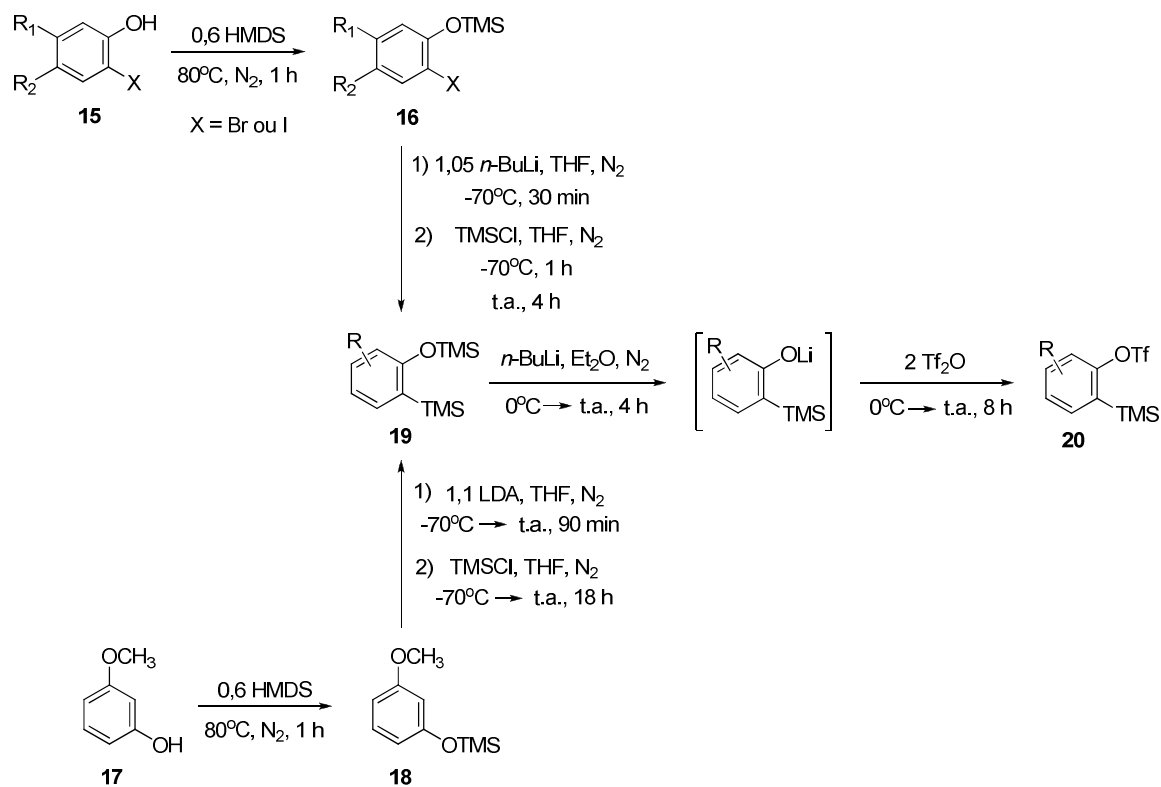
## Esquema 6



De acordo com o **Esquema 6**, o íon fluoreto presente no meio reacional ataca o silício da molécula do sililaril triflato **14** e ocorre liberação dos compostos  $(\text{CH}_3)_3\text{SiF}$  e  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Cs}$  com a formação do benzino (**6**).

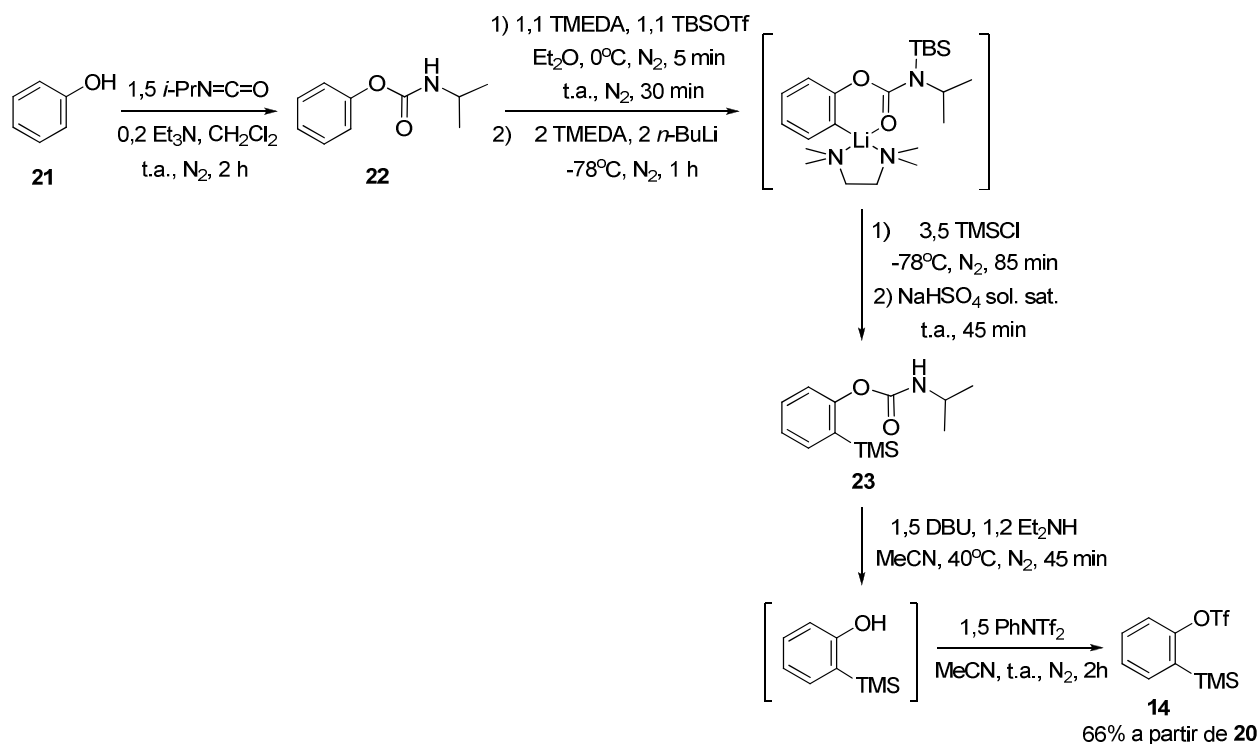
Precusores de arinos derivados do triflato **14** (**Esquemas 5 e 6**) podem ser eficientemente preparados a partir de seus correspondentes fenóis,<sup>20,21</sup> de acordo com as seqüências reacionais apresentadas no **Esquema 7**.

## Esquema 7



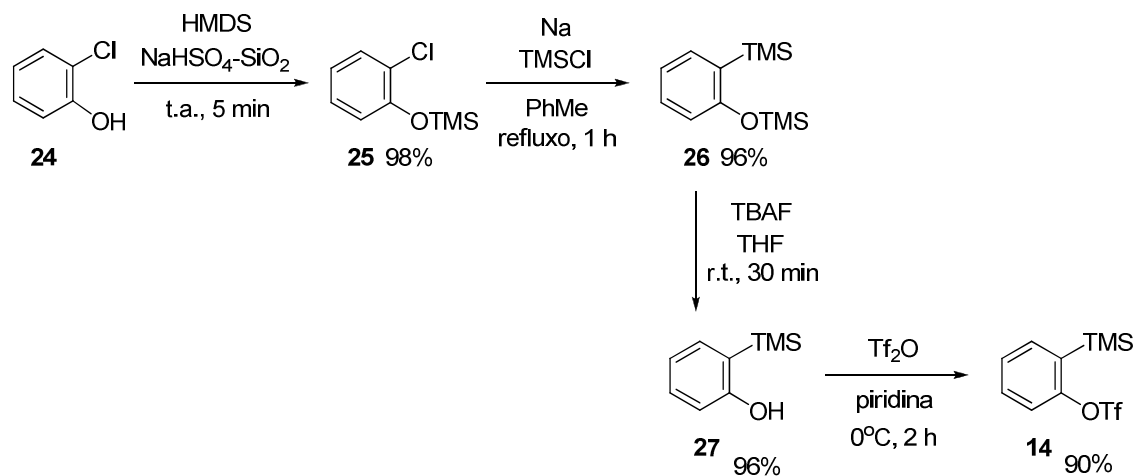
Posteriormente, outra seqüência reacional de três etapas, que utiliza o fenol como material de partida e envolve apenas uma separação por cromatografia em coluna, foi desenvolvida para a preparação do sililaril triflato **14**<sup>22</sup> (Esquema 8).

### Esquema 8

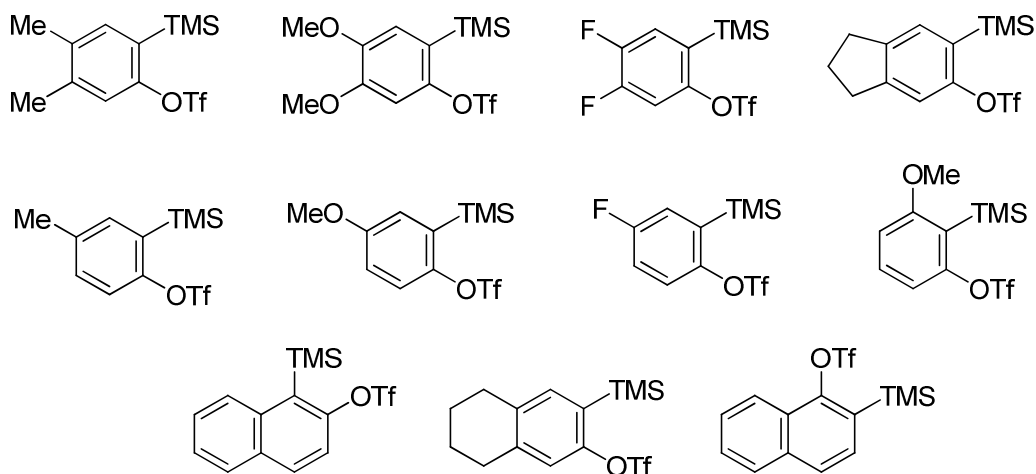


Todavia, vale destacar que apenas recentemente uma rota sintética simples, que não emprega *n*-butilítio e baixas temperaturas, foi desenvolvida para a preparação do sililaril triflato **14**<sup>23</sup> (Esquema 9).

## Esquema 9



Por meio das rotas apresentadas nos **Esquemas 7, 8 e 9**, precursores de arinos simétricos e não-simétricos, contendo grupos eletroretiradores e eletrodoadores, podem ser preparados com sucesso<sup>21,22,23</sup> (**Figura 7**).



**Figura 7.** Estruturas de alguns sililaril triflatos usados como precursores de arinos.

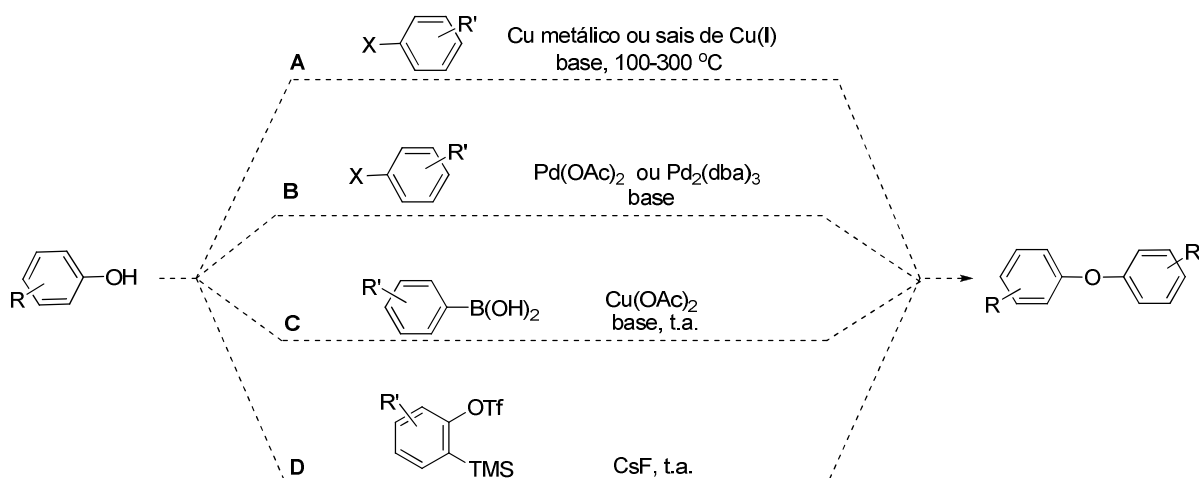
Devido às extremas reatividades, benzino e seus derivados participam de diversas reações como, por exemplo, reações pericíclicas,<sup>24,25</sup> reações catalisadas por metais de transição<sup>26,27</sup> e reações de adição nucleofílicas como *N*-arilação de aminas e sulfonamidas e *O*-arilação de ácidos carboxílicos e fenóis.<sup>28,29</sup>

### 1.3. Reações de *O*-arilação de fenóis

A reação de *O*-arilação de fenóis e ácidos carboxílicos é uma área de grande importância em síntese orgânica. Alguns éteres diarílicos apresentam atividades biológicas como, por exemplo, os compostos derivados da iodotirosina, alguns antibióticos e alguns antitumorais, além de constituírem as estruturas de vários polímeros e outros compostos utilizados na ciência de materiais.<sup>30,31</sup>

A maioria das reações que levam à obtenção de éteres diarílicos é promovida por cobre e paládio. Neste contexto, destacaremos as seguintes transformações: **(A)** reações de Ullmann, que envolvem o acoplamento de fenóis com haletos de arila utilizando quantidades estequiométricas de cobre; **(B)** reações de Buchwald–Hartwig, que envolvem o acoplamento de fenóis com haletos de arila e utilizam paládio como catalisador; **(C)** reações de Evans-Chan, que envolvem o acoplamento de fenóis com ácidos arilborônicos promovidas ou catalisadas por cobre e **(D)** reações de inserção de arinos formados a partir de sililaril triflatos na presença de uma fonte de íons fluoreto, em ligações sigma oxigênio-hidrogênio (**Esquema 10**).

**Esquema 10**



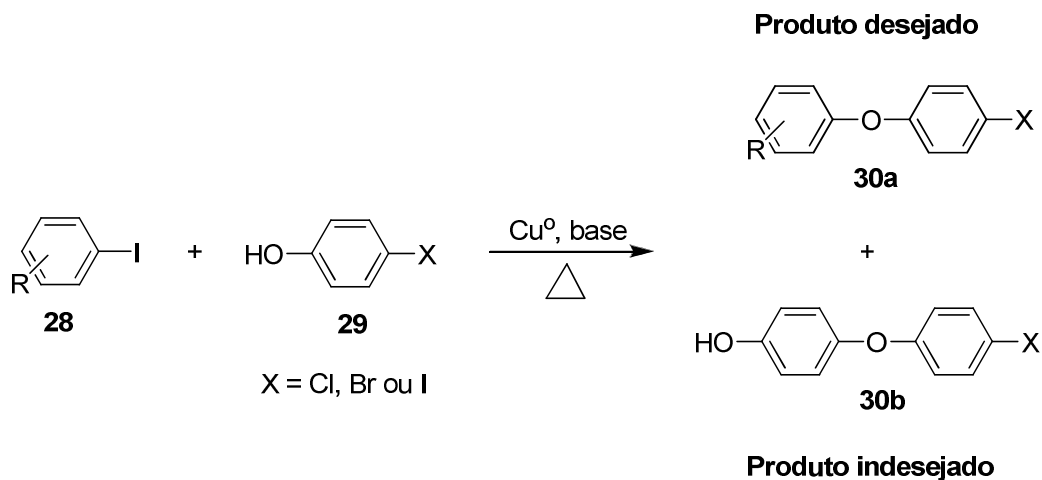
### 1.3.1. Condensação de Ullmann para O-arilação de alcoóis e fenóis

As reações tipo Ullmann para O-arilação de alcoóis e fenóis consistem em reações entre tais compostos hidroxilados e haletos de arila mediadas por cobre. Muitas vezes elas aparecem como método de escolha em reações de arilação. No entanto, tradicionalmente, são realizadas sob condições relativamente drásticas, tendo em vista o uso de temperaturas elevadas, bases fortes e cobre em quantidades estequiométricas, em razão da baixa nucleofilicidade de alcoóis e fenóis, bem como da baixa reatividade dos haletos de arila envolvidos.<sup>32</sup>

A temperatura reacional pode variar de 100 a 300 °C, na presença de cobre como catalisador, com ou sem o uso de solventes. A maioria dos solventes utilizados na reação apresenta um heteroátomo com um par de elétrons livres que auxilia na solubilização do complexo de cobre, empregado para catalisar a transformação, por meio de complexação, contribuindo, assim, para o aumento do rendimento do produto de interesse. A reatividade dos haletos de arila segue a ordem: I > Br > Cl >> F. Fluoretos de arila geralmente não reagem sob as condições de Ullmann.<sup>30,33,34</sup>

Apesar de sua importância, existem incompatibilidades de grupos funcionais para a obtenção de compostos arilados quando se utilizam as condições de Ullmann.<sup>2,32</sup> Por exemplo, podemos prever que a reação hipotética de acoplamento entre um iodeto de arila (**28**) e um halofenol (**29**), mediada por cobre, levaria à formação dos produtos **30a** e **30b**, sendo este último, resultado do acoplamento de duas moléculas do halofenol **29**. O produto **30b** poderia participar de sucessivos acoplamentos no meio reacional (**Esquema 11**).

## Esquema 11

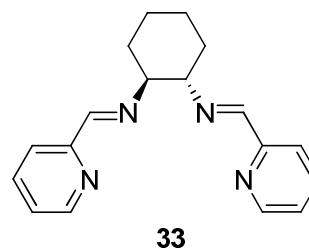
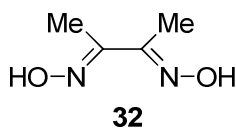
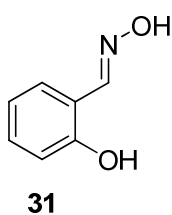
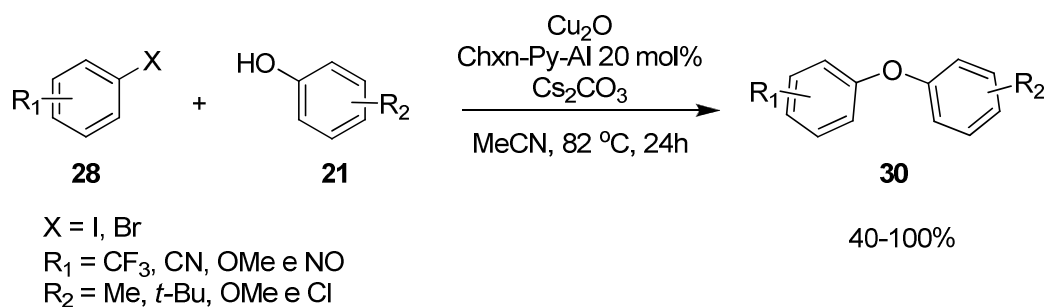


Alguns ligantes<sup>35</sup> como fosfinas e glicina<sup>30</sup> são necessários para acelerar as reações de arilação de fenóis por haletos de arila na presença de cobre. Com a adição desses ligantes na presença de cobre e geralmente usando carbonato de céscio como base, ocorre um aumento da solubilidade de íons cobre e conseqüentemente um aumento da eficiência catalítica, quando comparada às condições clássicas da reação.<sup>30,32</sup>

Importantes ligantes para a síntese de éteres diarílicos mediada por cobre foram descritos por Cristau e colaboradores,<sup>30</sup> dentre os quais, podemos destacar os seguintes: salicilaldoxina (**31**), dimetilglioxina (**32**) e Chxn-Py-Al (**33**). Para ilustrar, tais autores reagiram os haletos de arila **28** com os fenóis **21** para obter os éteres diarílicos **30**, em rendimentos que variaram de bons a quantitativos (40-100%), fazendo uso de cobre e do ligante polidentado **33** (**Esquema 12**).



## Esquema 12

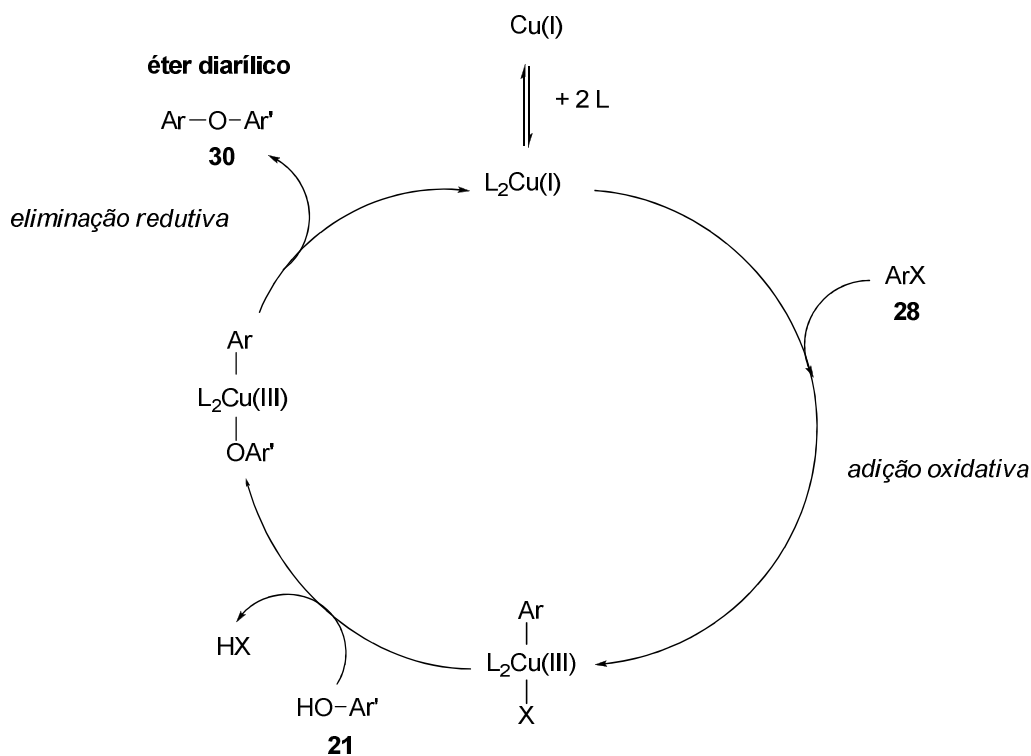


Vale mencionar que a reação delineada no **Esquema 12** ocorreu a 82°C em acetonitrila, sendo esta uma das temperaturas mais baixas já empregadas para as condições de Ullmann em reações de arilação.<sup>30</sup>

Em linhas gerais, os avanços mencionados anteriormente não foram suficientes para melhorar as condições drásticas usadas nas reações de acoplamento de Ullmann, que continuam sendo realizadas em temperaturas relativamente altas.

O mecanismo do acoplamento de Ullmann<sup>34</sup> entre o haleto de arila **28** e o fenol **21**, na presença de sal cobre (I), para formação do éter diarílico (**30**), pode ser representado conforme o **Esquema 13**.

### Esquema 13



X = Cl, Br ou I

De acordo com o **Esquema 13**, o complexo de cobre (I) sofre uma adição oxidativa na presença do haleto de arila **28** resultando em um complexo intermediário de cobre (III), L<sub>2</sub>ArCu(III)X. Este complexo, ao perder o íon haleto (X<sup>-</sup>), que sai como HX, após coordenação com o fenol **21**, forma um novo intermediário de cobre (III), L<sub>2</sub>ArCu(III)OAr'. Este último complexo intermediário de cobre (III) sofre eliminação reductiva levando à formação do éter diarílico **30**.

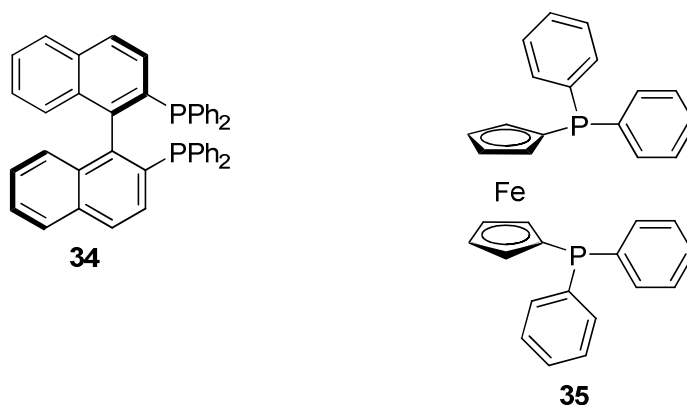
Em meados da década de 1990, Buchwald e Hartwig introduziram paládio na tentativa de permitir reações de acoplamento entre fenóis e haletos de arila em condições mais brandas.

### 1.3.2. Reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig para O-arilação de alcoóis e fenóis

As reações de formação de ligação C-O entre haletos de arila ou triflatos e compostos hidroxilados, que ocorrem na presença de quantidades estequiométricas de uma base forte e de quantidades catalíticas de paládio, são conhecidas como acoplamentos de Buchwald-Hartwig.<sup>32,35,36,37</sup> Tais acoplamentos podem ocorrer inter ou intramolecularmente.<sup>34</sup> A base deve estar presente na reação em quantidades estequiométricas e a temperatura reacional muitas vezes pode ser próxima da temperatura ambiente.<sup>31,38,39</sup>

A síntese de éteres diarílicos catalisada por paládio foi relatada pelos autores Buchwald<sup>40</sup> e Hartwig<sup>36</sup> independentemente. A reação de Buchwald-Hartwig pode ser considerada complementar ao acoplamento de Ullmann, uma vez que faz uso de quantidades catalíticas de paládio na presença de um ligante apropriado.

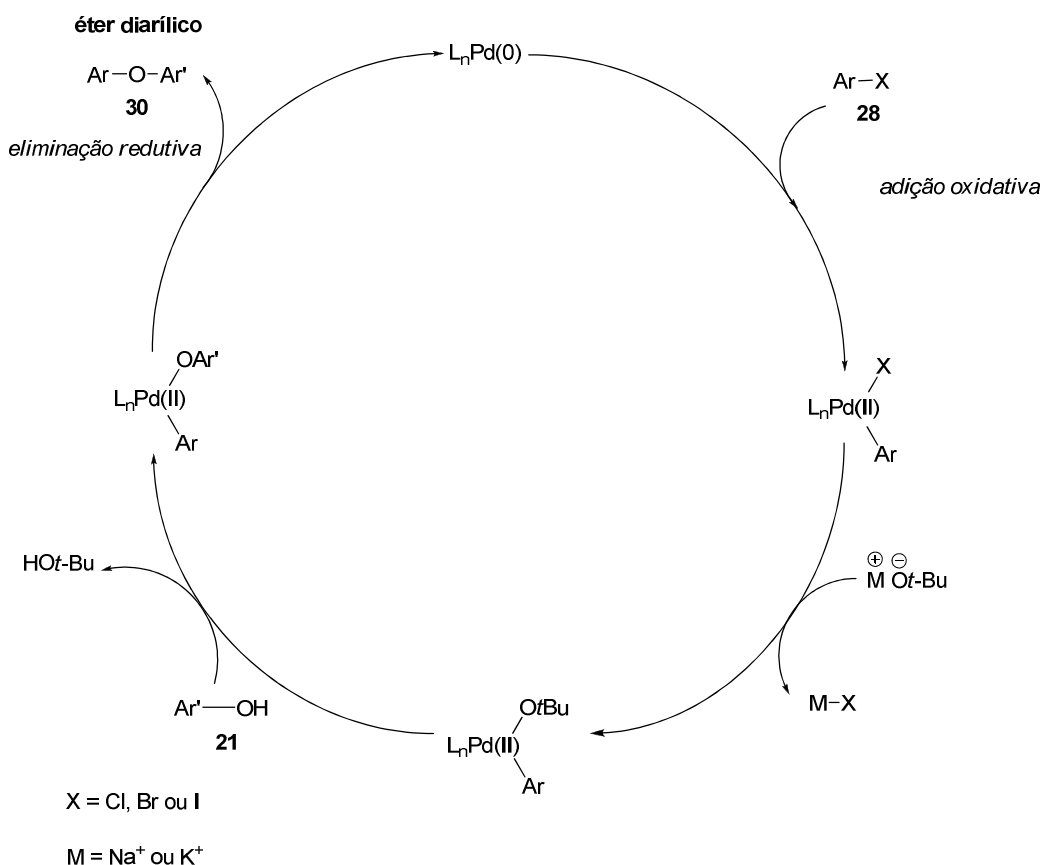
Buchwald e Hartwig estudaram diversos ligantes como (*S*)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil (BINAP, **34**) e 1,1'-bis(bifenilfosfina) ferroceno (DPPF, **35**) para obter éteres diarílicos em rendimentos satisfatórios<sup>32,41</sup> (**Figura 8**).



**Figura 8.** Ligantes utilizados em reações de arilação catalisadas por paládio.

O mecanismo para o acoplamento de Buchwald-Hartwig entre o haleto de arila **28** e o fenol **21**, na presença de base forte (*tert*-butóxido de sódio, por exemplo) e paládio (0) em quantidade catalítica, pode ser representado no **Esquema 14**.<sup>34</sup>

### Esquema 14



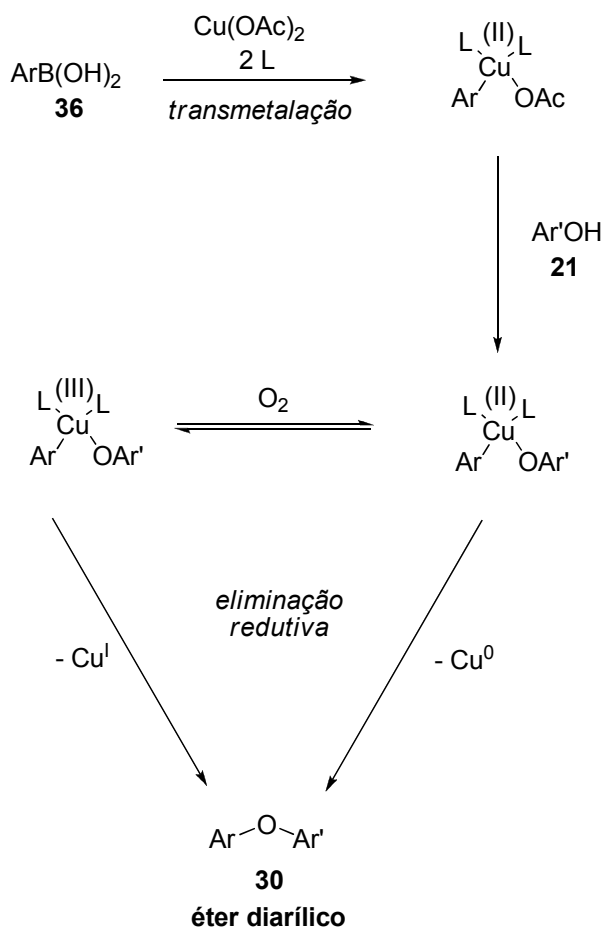
De acordo com o **Esquema 14**, o complexo de paládio (0),  $\text{L}_n\text{Pd}(0)$ , sofre uma adição oxidativa na presença do haleto de arila **28**, resultando no intermediário de paládio (II),  $\text{L}_n\text{ArPd(II)X}$ . Este intermediário perde um íon haleto ( $\text{X}^-$ ), que sai como  $\text{MX}$ , e forma um novo intermediário reacional contendo alcóxido,  $\text{L}_n\text{ArPd(II)Ot-Bu}$ . Na presença do fenol **21** ocorre a formação do terceiro intermediário de paládio (II),  $\text{L}_n\text{ArPd(II)OAr'}$  e, finalmente, este último sofre eliminação redutiva, resultando na formação do éter diarílico **30**.

### 1.3.3. Reação de Evans-Chain para O-arilação de alcoóis e fenóis

Éteres diarílicos também podem ser obtidos em altos rendimentos à temperatura ambiente e na presença de oxigênio em reações de acoplamento promovidas por cobre (II) entre fenóis e ácidos arilborônicos.<sup>42</sup> As vantagens dessa metodologia, quando comparada às reações catalisadas por paládio, são as diversidades de substratos que podem ser usados nas reações e as condições reacionais, que envolvem temperatura ambiente e uso de uma base relativamente fraca.<sup>43</sup> Os rendimentos destas reações costumam ser elevados, especialmente com fenóis ricos em elétrons.

O mecanismo para a reação de O-arilação entre o fenol **21** e o ácido arilborônico **36**, na presença de sal de Cu(II), foi proposto por Evans e colaboradores<sup>42a</sup> (**Esquema 15**).

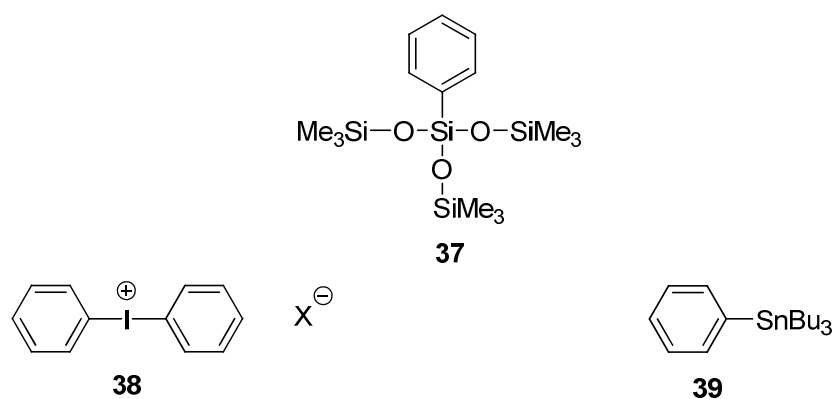
**Esquema 15**



De acordo com o **Esquema 15**, o reagente de boro **36** sofre transmetalização na presença de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , resultando na formação do intermediário de cobre (II),  $\text{L}_2\text{ArCu}(\text{II})\text{OAc}$ . Este intermediário sofre uma troca de ligantes perdendo um íon acetato ( $\text{OAc}$ ), coordenando-se com o fenol **21** para formar um outro intermediário de cobre (II),  $\text{L}_2\text{ArCu}(\text{II})\text{OAr}'$ . Em atmosfera de oxigênio, este segundo intermediário, possivelmente sofre oxidação e se transforma em um intermediário de cobre (III),  $\text{L}_2\text{ArCu}(\text{III})\text{OAr}'$ . Os intermediários  $\text{L}_2\text{ArCu}(\text{II})\text{OAr}'$  e  $\text{L}_2\text{ArCu}(\text{III})\text{OAr}'$  sofrem então eliminação redutiva resultando no éter diarílico **30**.<sup>38</sup>

Vale destacar que a presença de oxigênio na reação é importante para facilitar a oxidação do complexo de Cu(II) a Cu(III). O metal neste complexo de Cu(III) se apresenta com alto estado de oxidação, que facilita a eliminação redutiva para formar a ligação C-O no produto de acoplamento **30**.<sup>42</sup>

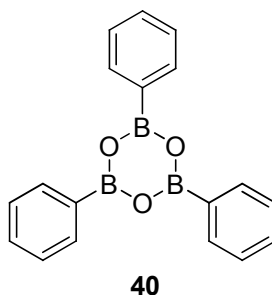
Outros “organometálicos” vêm sendo empregados em reações de arilação de fenóis, a saber: arilsiloxanos (**37**);<sup>44</sup> diarilodônios (**38**)<sup>43</sup> e arilestananas (**39**)<sup>43</sup> (**Figura 9**).



**Figura 9.** Exemplos de “organometálicos” empregados em reações de arilação de fenóis.

No entanto, embora a reação de Evans-Chan não faça uso de altas temperaturas, podemos mencionar três importantes inconvenientes dessa metodologia. O principal deles

é o uso de quantidades estequiométricas de  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  para o acoplamento de reagentes organoboro com a maioria dos substratos que apresentam grupos hidroxila.<sup>42,43</sup> Uma outra desvantagem é a formação de boroxinas (**40**) (**Figura 10**) a partir de ácidos arilborônicos e conseqüentemente liberação de água no meio reacional, que compete com o substrato fenólico, resultando em uma redução do rendimento de formação do produto de interesse. No entanto, este último inconveniente pode ser contornado pela adição de peneira molecular 4Å no meio reacional para mantê-lo anidro.<sup>45</sup> Por fim, alguns reagentes organoboro não são comercialmente disponíveis e devem ser previamente preparados para a realização da reação.<sup>46</sup>

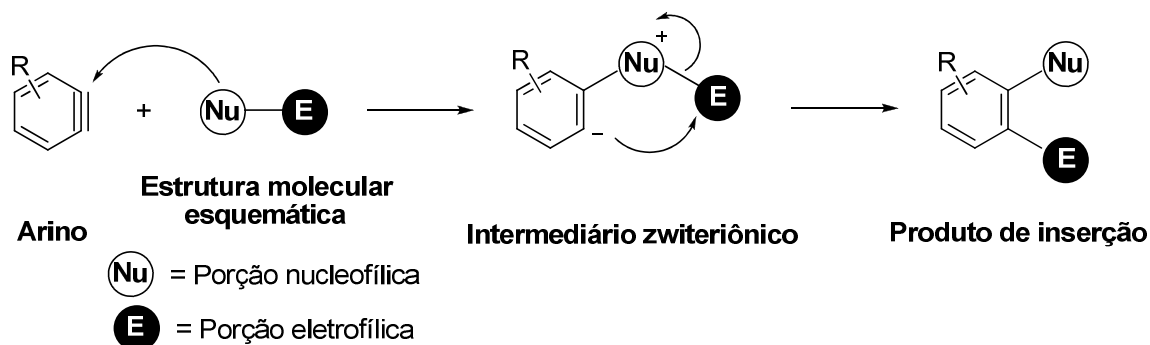


**Figura 10.** Trifenilboroxina formada na reação entre ácidos fenilborônicos.

#### 1.3.4. *Uso de sililaril triflatos em reações de inserção em ligações sigma O-H*

Larock e colaborador<sup>28,29</sup> estudaram extensivamente reação de *O*-arilação de fenóis que empregam sililaril triflatos na formação de arinos sob condições reacionais brandas. Tal reação pode ser formalmente considerada como uma reação de inserção de arinos em ligação sigma heteroátomo-hidrogênio, conforme delineado no **Esquema 16**.<sup>47</sup>

## Esquema 16



Como mencionado, por causa do caráter altamente eletrofílico de arinos, resultado de seus LUMOs de baixa energia, até mesmo nucleófilos de baixa nucleofilicidade atacam facilmente benzino e seus derivados produzindo espécies zwitteriônicas, que atuam como intermediários chaves nas reações de inserção em ligações sigma<sup>36,37,38</sup> (**Esquema 16**).

Para exemplificar, fenóis (**21**) foram submetidos à reação com sililaril triflatos (**14**), que resultaram em éteres diarílicos (**30**) em ótimos rendimentos isolados (**Esquema 17**).<sup>29</sup>

## Esquema 17



A reação delineada no **Esquema 17** ocorre sob condições reacionais brandas e é compatível com uma variedade de grupos funcionais, ou seja, tal reação surge como alternativa atraente, que dispensa o uso de metais de transição, podendo ser aplicada na arilação de fenóis contendo halogênios em suas estruturas.<sup>28,29,48</sup>



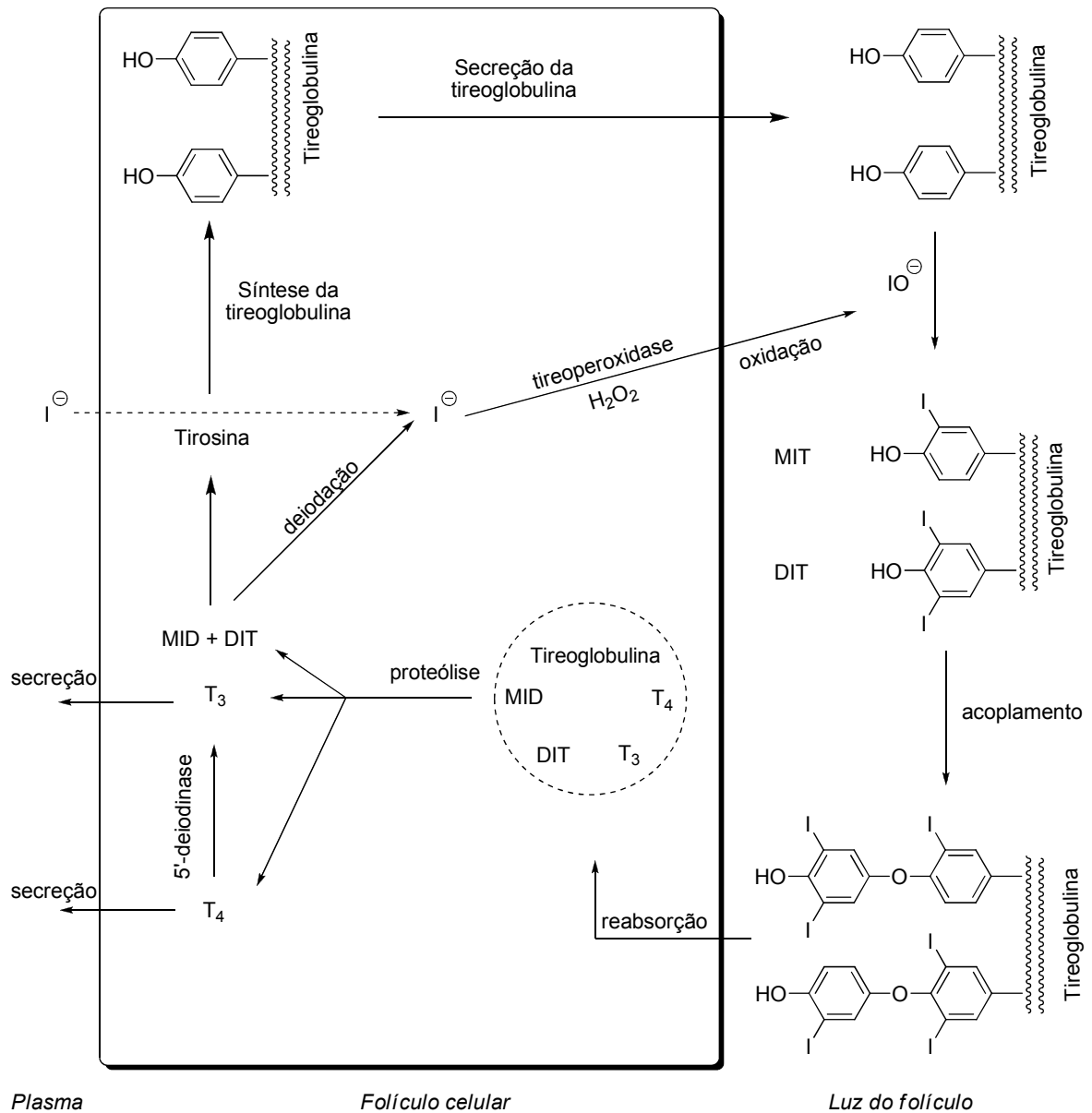
#### 1.4. Hormônios tireoidianos

A tireóide é uma glândula responsável pela secreção dos hormônios tiroxina ( $T_4$ ), triiodotironina ( $T_3$ ) e calcitocina. Os hormônios  $T_4$  e  $T_3$  têm importância crítica no metabolismo de regulação, de crescimento, desenvolvimento e homeostase do organismo humano, enquanto a calcitocina está envolvida no controle do cálcio plasmático.<sup>49</sup> Neste trabalho trataremos apenas dos hormônios  $T_4$  e  $T_3$ .

É importante compreender a estrutura da unidade funcional da tireóide. Tal unidade é chamada de folículo ácino e cada folículo consiste em uma única camada de células epiteliais ao redor de uma cavidade, a luz do folículo. Esta é repleta de um colóide espesso chamado tireoglobulina. A tireoglobulina, por sua vez, consiste em uma molécula composta por cerca de 115 resíduos tirosina. A tirosina é sintetizada, glicosilada e secretada na luz folicular, onde ocorre sua iodação.<sup>50</sup>

As principais etapas da produção desses hormônios são a captação do iodeto plasmático das células foliculares, a oxidação do iodeto e iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina e a secreção do hormônio tireoidiano.<sup>51</sup>

As etapas de síntese e secreção dos hormônios tireoidianos podem ser representadas na **Figura 11**.

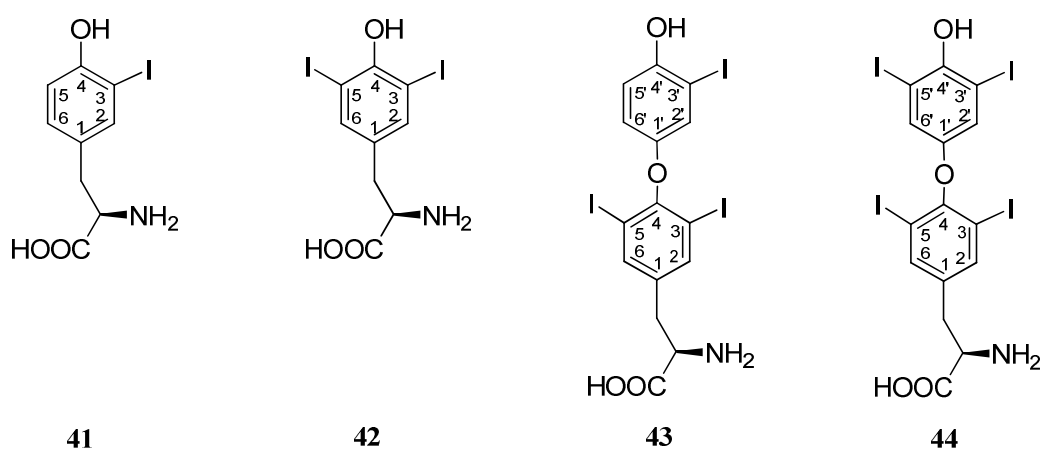


**Figura 11.** Síntese e secreção dos hormônios tireoidianos.

De acordo com a **Figura 11**, o iodeto da corrente sanguínea é captado por transportadores, não representados na figura, que o levam ao interior da luz do foliculo (etapa de captação), onde é incorporado à tireoglobulina, sob influência da tireoperoxidase. Esta enzima é responsável por oxidar o iodeto à hipiodato ( $IO^-$ ) na presença de  $H_2O_2$  para que ocorra a organificação do iodo à tireoglobulina. A organificação do iodo trata-se, então, da incorporação deste à tireoglobulina. A iodação ocorre nos resíduos de tirosina da

tireoglobulina para formar diiodotirosina (DIT) e monoiodotirosina (MID). Na sequência, dois grupos de tirosina iodados acoplam para formar os hormônios  $T_3$  e  $T_4$ , os quais ainda estão ligados à tireoglobulina (etapa de oxidação e acoplamento). A tireoglobulina é reabsorvida no folículo celular, onde ocorre sua proteólise seguida da liberação dos aminoácidos  $T_3$ ,  $T_4$ , MID e DIT. Os hormônios  $T_3$  e  $T_4$  são, então, secretados do folículo celular para o plasma por meio da fusão de lisossomos (etapa de secreção). Ainda dentro do folículo celular,  $T_4$  é desiodado para  $T_3$  pela ação da enzima 5'-desiodase. Os resíduos MID e DIT sofrem deiodação para formação de tirosina livre, que, em seguida, é novamente reciclada para formação de tirosina iodada.<sup>49,50</sup>

A **Figura 12** apresenta as estruturas da monoiodotirosina (**41**), diiodotirosina (**42**), 3,5,3'-triiodotirosina (**43**) e L-tiroxina (**44**), mencionados anteriormente.



**Figura 12.** Resíduos de tirosina iodados.

Os resíduos de tirosina são iodados inicialmente na posição 3 do anel da tirosina originando monoiodotirosina (**41**). Em seguida, em algumas moléculas da monoiodotirosina ocorre a iodação também da posição 5, resultando em diiodotirosina

(42). Essas moléculas ainda são unidas em pares, sendo eles MID e DIT, formando  $T_3$  (43) ou DIT e DIT para formar o  $T_4$  (44).<sup>51</sup>

Esses hormônios atuam no organismo principalmente através de um mecanismo de ocupação de um membro da família TR de receptores nucleares. Dois genes distintos  $TR\alpha$  e  $TR\beta$  codificam isoformas de receptores com diferentes funções.<sup>51</sup> Embora o  $T_4$  seja o principal hormônio secretado pela glândula tireóide, ele é considerado um pró-hormônio, pois quando entra na célula é logo convertido em  $T_3$ , que, em seguida, se liga a um membro da família TR. Quando ocorre essa ligação os receptores alteram sua conformação, o complexo co-receptor é liberado e um complexo co-ativador é recrutado, ativando a prescrição que resultará na geração de RNA e síntese protéica.<sup>52</sup>

A redução dos níveis dos hormônios tireoidianos no organismo é conhecida por hipotireoidismo. As conseqüências desse distúrbio são o bócio, o cretinismo e o mixedema. O bócio consiste em uma deficiência do hormônio liberado na glândula tireóide e tem como conseqüência o hipertrofismo da glândula. A principal causa é a dieta deficiente de iodo. O cretinismo é caracterizado por um defeito do desenvolvimento físico e mental do indivíduo e ocorre quando o hormônio tireoidiano não está disponível na infância. O mixedema é um termo usado para descrever a infiltração de mucopolissacarídeo no espaço intercelular da pele e músculos.<sup>49</sup> Um sinal característico do hipotireoidismo é o decréscimo da taxa metabólica, com redução do efeito calorigênico e defeito na termoregulação.<sup>53</sup>

A reposição hormonal é utilizada como terapia para os casos de hipotireoidismo citados. Entre os fármacos utilizados no tratamento dos distúrbios tireoidianos são a levotiroxina ( $T_4$ ), a liotironina ( $T_3$ )<sup>49,50,53</sup> e a mistura de  $T_3$  e  $T_4$  conhecida como Liotrix.<sup>50,51</sup>

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Empregar sililaril triflato, como precursores de arinos, fazendo uso de condições reacionais brandas, em reação de *O*-arilação de 2,6-dihalofenóis visando à formação de derivados dos hormônios T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> da glândula tireóide.

### 2.2 Objetivos específicos

Preparar compostos fenólicos 2,6-dihalossustituídos como materiais de partida por meio de reação de halogenação.

Otimizar as condições para a reação entre 2,6-diiodofenol e 2-(trimetilsilil)fenil triflato, visando à obtenção de 2-fenóxi-1,6-diiodobenzeno, utilizando-se de diferentes fontes de íons fluoreto, solventes, temperaturas e tempos.

Avaliar a abrangência e as limitações da reação entre 2,6-dihalofenóis e 2-(trimetilsilil)aril triflato, com o objetivo de formar 2-arilóxi-1,6-dihaloarenos, potenciais derivados de hormônios da glândula tireóide.

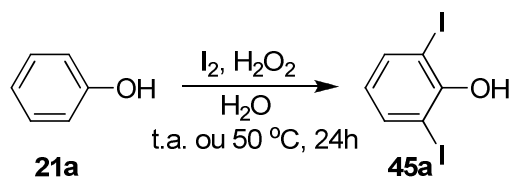
Caracterizar os potenciais derivados de hormônios da glândula tireóide preparados pelos valores de ponto de fusão, espectros de massas de baixa resolução (CG/EM), infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de próton e carbono (RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C), além de obter para as substâncias inéditas análises em espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR).

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Preparação dos compostos halogenados

Os compostos fenólicos (**21a-f**) foram iodados segundo metodologia descrita por Gallo e colaboradores<sup>54</sup> que emprega 1,5 equivalentes de iodo, 3,0 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% e água como solvente a temperatura ambiente ou 50°C (Esquema 18, Tabela 2).

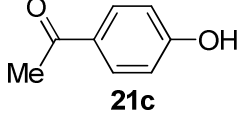
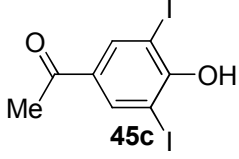
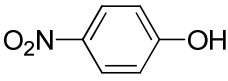
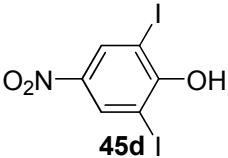
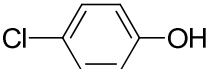
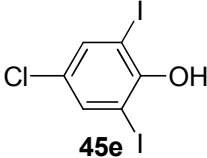
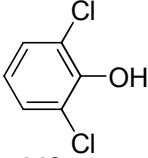
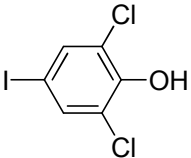
#### Esquema 18



**Tabela 2.** Preparação de iodofenóis (**45**) obtidos por meio da reação entre fenóis (**21**) e iodo na presença de peróxido de hidrogênio utilizando água como solvente.<sup>a</sup>

Experimento	Fenol (21)	Halofenol (45)	Rendimento isolado (%)
1	 <b>21a</b>	 <b>45a</b>	83 <sup>b</sup>
2	 <b>21b</b>	 <b>45b</b>	70 <sup>b</sup>

Continuação da Tabela 2

3	 <b>21c</b>	 <b>45c</b>	92
4	 <b>21d</b>	 <b>45d</b>	80
5	 <b>21e</b>	 <b>45e</b>	93
6	 <b>21f</b>	 <b>45f</b>	95

<sup>a</sup>Condições reacionais: 2 mmol de fenol (**21**), 3 mmol de I<sub>2</sub>, 6 mmol de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% e 10 ml de H<sub>2</sub>O permaneceram sob agitação a 50 °C por 24 h. <sup>b</sup>Esta reação foi realizada a temperatura ambiente por 24 h.

É notável a formação seletiva do 2,6-diiodofenol (**45a**) quando fenol (**21a**) reage com I<sub>2</sub> na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% em água a temperatura ambiente (**Tabela 2**). Vale destacar que a mesma seletividade foi observada para a reação de monoiodação de fenol utilizando as mesmas condições reacionais.<sup>55</sup> Presumivelmente, o mecanismo da reação de iodação de fenol (**21a**) empregando I<sub>2</sub> na presença de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% em água a temperatura

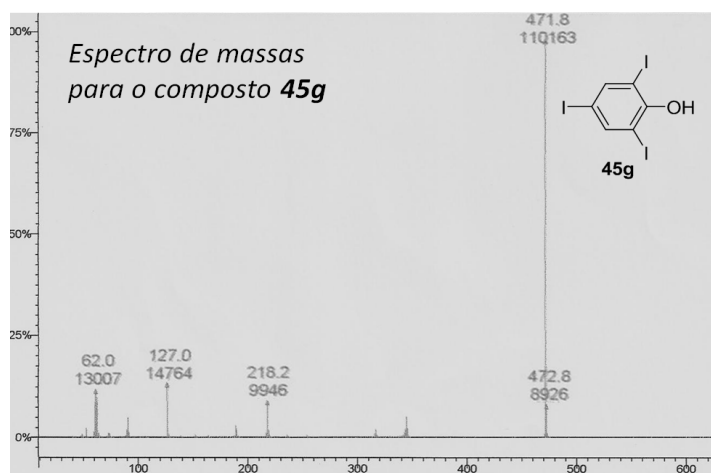
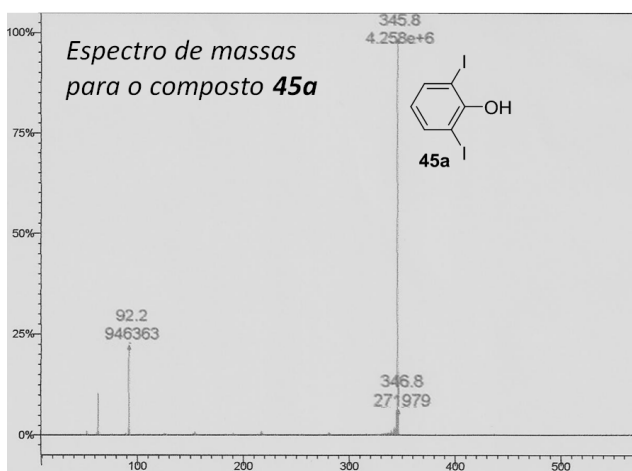
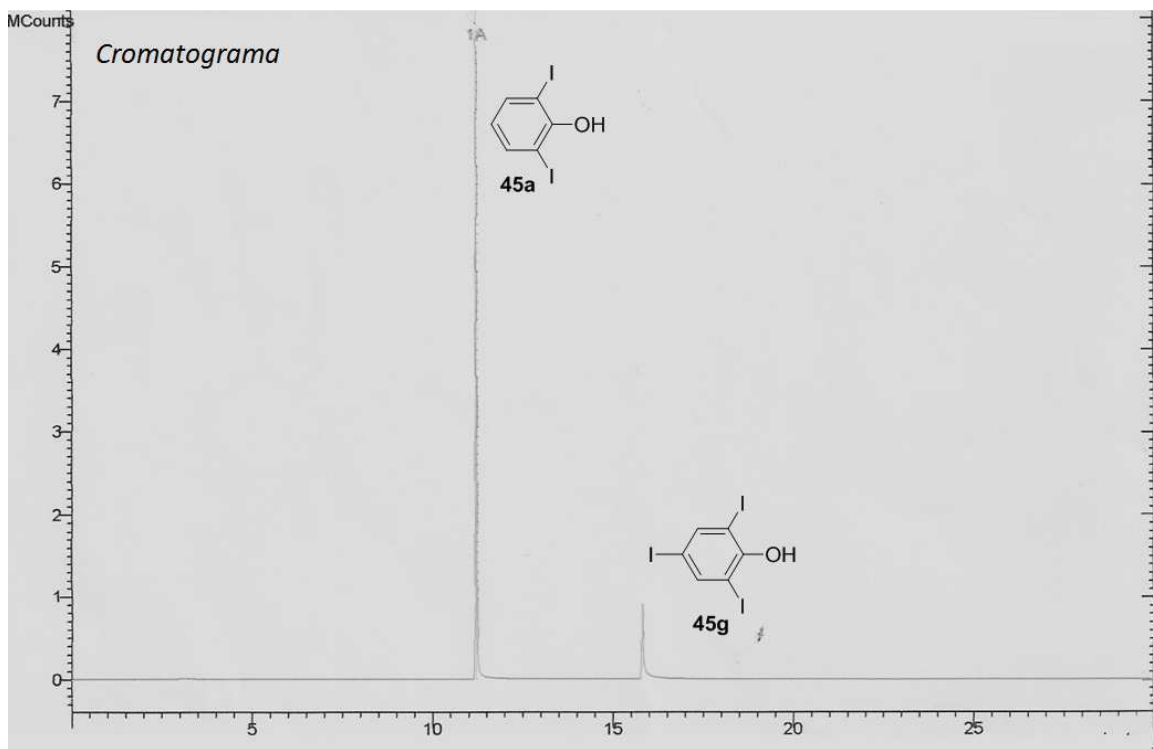
ambiente ocorre pela interação entre o grupo hidroxila do anel fenólico e a espécie eletrofílica responsável pela iodação. Explicamos desta maneira o direcionamento do ataque de tal espécie eletrofílica nas posições *orto* do fenol (**21a**).

Vale relatar que durante a preparação dos compostos fenólicos iodados, embora 2,4-diidodofenol e 4-iodofenol não tenham sido produzidos, duas situações foram observadas nas **Figuras 13 e 14**.

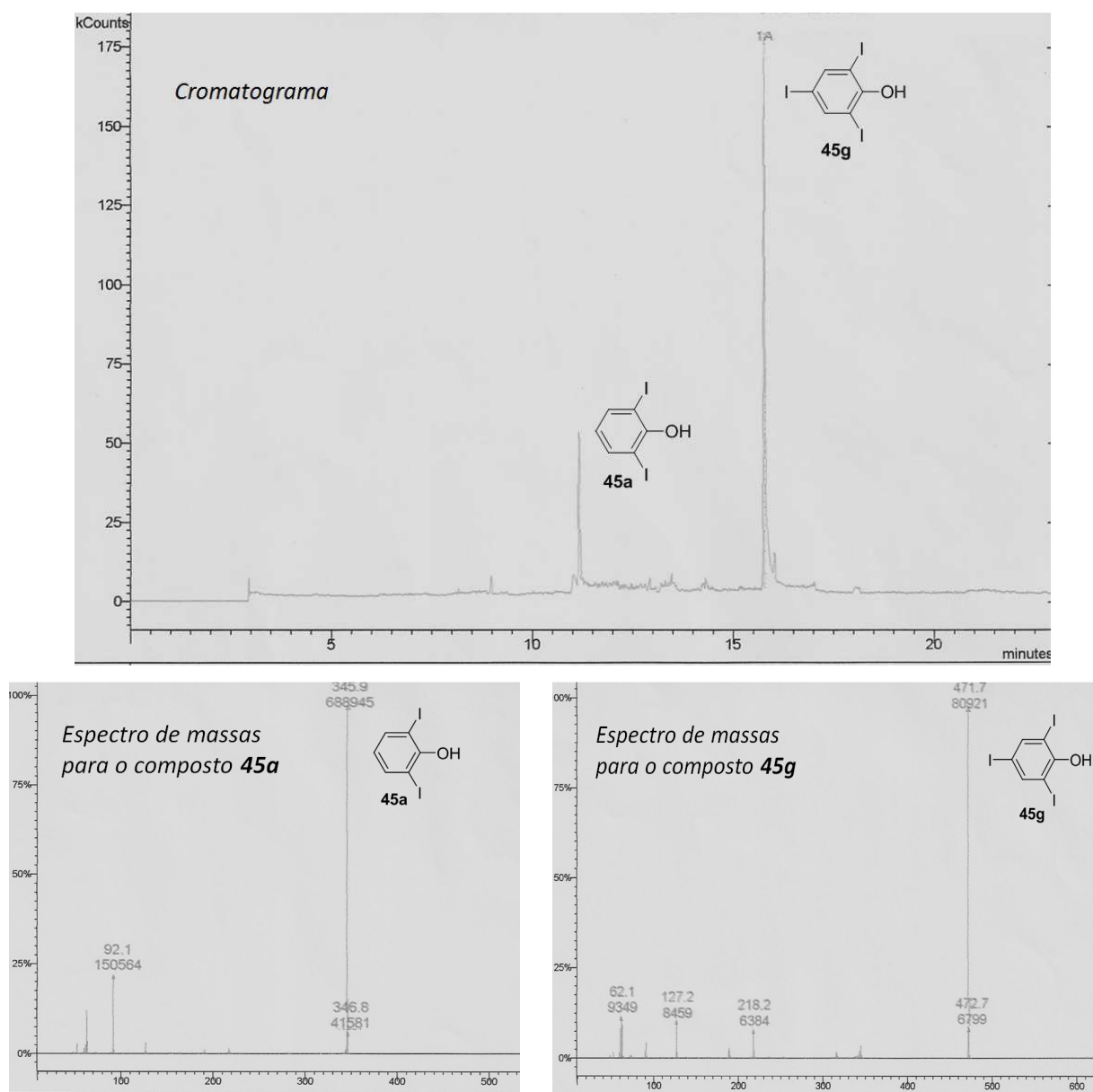
O composto 2,4,6-triidodofenol (**45g**) foi obtido em pequena quantidade quando a reação foi realizada usando  $I_2$  (1,5 equivalentes) e de  $H_2O_2$  30% (3 equivalentes) a temperatura ambiente (**Figura 13**).

Adicionalmente, quando a reação delineada no Experimento 1, da **Tabela 2**, foi executada a  $50^\circ C$ , 2,4,6-triidodofenol (**45g**) foi produzido em quantidade superior a do 2,6-diidodofenol (**45a**) de acordo com a análise de CG/EM apresentada na **Figura 14**.





**Figura 13.** Cromatograma e espectros de massas obtidos após extração da reação de iodação do fenol (**21a**) fazendo uso de excessos de  $I_2$  (1,5 equivalentes) e de  $H_2O_2$  30% (3 equivalentes) em água a temperatura ambiente por 24 horas.



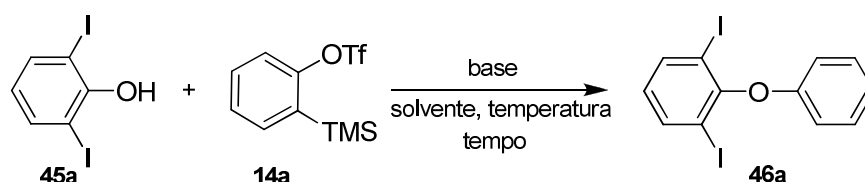
**Figura 14.** Cromatograma e espectros de massas obtidos após extração da reação de iodação do fenol (**21a**) fazendo uso de  $I_2$  (1,5 equivalentes) e de  $H_2O_2$  30% (3 equivalentes) em água a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  por 24 horas.

Depois de preparados, os halofenóis (**45a-f**) foram submetidos à reação de arilação, empregando silaril triflatos na presença de uma fonte de íons fluoreto, para obtenção dos respectivos arilóxi-halobenzenos, os quais podem ser considerados derivados dos hormônios da glândula tireóide, L-tiroxina ( $T_4$ ) e 3,5,3'-triiodotironina ( $T_3$ ).

### 3.2. Otimização das condições para reação de *O*-arilação de 2,6-diiodofenol com 2-(trimetilsilil)fenil triflato

A fim de otimizar as condições reacionais para a reação de *O*-arilação, 2,6-diiodofenol (**21a**) foi submetido à reação com 1,1 equivalentes de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**), na presença de 2,2 equivalentes de fluoreto de cézio em acetonitrila à temperatura ambiente por 24 horas, resultando em 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno (**46a**) em 77% de rendimento isolado, de acordo com o Experimento 1 (**Esquema 19, Tabela 3**).

#### Esquema 19



**Tabela 3.** Otimização da síntese de 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno (**46a**).<sup>a</sup>

Experimento	14a (equivalente)	Base (equivalente)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento isolado (%)
1	1,1	CsF (2,2)	MeCN	t.a.	24	77
2	1,5	CsF (3,0)	MeCN	t.a.	24	90
3	2,0	CsF (4,0)	MeCN	t.a.	24	92
4	1,5	CsF (3,0)	MeCN	50	24	91
5	1,5	CsF (3,0)	MeCN	t.a.	12	46

Continuação da **Tabela 3**

6	1,5	Bu <sub>4</sub> NF (1,8)	THF	t.a.	24	58
7	1,5	KF/éter 18- coroa-6 (1,5/1,5)	THF	0	24	79
8	1,5	---	MeCN	t.a.	24	0

<sup>a</sup>Condições reacionais: 0,3 mmol de 2,6-diiodofenol (**45a**), a quantidade indicada de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**), a quantidade indicada de base e 5 mL de solvente foram mantidos sob agitação na temperatura e período de tempo apresentados.

Na tentativa de aumentar o rendimento da reação, em trabalho subsequente, otimizamos as condições reacionais (**Tabela 3**). Ao tratar o 2,6-diiodofenol (**45a**) com 1,5 equivalentes de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**), na presença de 3,0 equivalentes de fluoreto de cézio em acetonitrila à temperatura ambiente por 24 horas, 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno (**46a**) foi obtido em rendimento de 90% (Experimento 2). Ao realizarmos a mesma transformação empregando 2,0 equivalentes de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**) e 4,0 equivalentes de fluoreto de cézio, não observamos um aumento significativo no rendimento do produto de interesse **46a** (Experimento 3). Da mesma maneira, o aumento da temperatura da reação para 50°C levou à formação do 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno (**46a**) com rendimento em torno de 90% (Experimento 4). Por outro lado, quando a reação foi realizada em 12 horas, o rendimento foi de apenas 46% (Experimento 5).

Para explorar o efeito da fonte de íons fluoreto sobre a reação, fluoreto de tetrabutylamônio (Bu<sub>4</sub>NF) foi adicionado em uma mistura de 2,6-diiodofenol (**45a**) e 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**) em THF, a qual foi mantida sob agitação por 24 horas a temperatura ambiente, levando à formação de 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno (**46a**) em

rendimento de 58% (Experimento 6). Adicionalmente, deixamos 2,6-diiodofenol (**45a**) reagir com 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**) na presença de 1,5 equivalentes de KF e 1,5 equivalentes de éter 18-coroa-6, em THF por 24 horas, resultando em 2-fenoxi-1,3-diiodobenzeno (**46a**) em rendimento de 79% (Experimento 7).

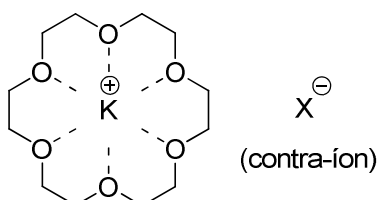
2-(Trimetilsilil)fenil triflato (**14a**) reage prontamente com  $\text{Bu}_4\text{NF}$  devido a alta solubilidade de ambos em THF levando à geração rápida de benzino (**6**). Tal espécie, além de reagir com 2,6-diiodofenol (**45a**), participa de reações secundárias formando produtos indesejados, o que pode explicar o baixo rendimento de 58% observado no Experimento 6,

### **Tabela 3.**

Portanto, é importante que a “liberação” de benzino (**6**) no meio reacional ocorra lentamente, pois somente desta maneira podemos evitar a formação de produtos indesejados. Em conformidade, o emprego de CsF em acetonitrila torna-se interessante na formação de benzino (**6**) a partir de 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**), tendo em vista a baixa solubilidade do CsF em acetonitrila, fato que permite a “liberação” relativamente lenta de benzino (**6**) no meio reacional após o ataque do ânion  $\text{F}^-$  ao átomo de silício da molécula sililaril triflato **14a**.

O éter 18-coroa-6 apresenta um anel de dezoito membros com seis átomos de oxigênio intercalados, que permite a sua complexação com o cátion potássio em solventes orgânicos, ou seja, o éter 18-coroa-6 possibilita a solubilização de espécies inorgânicas contendo  $\text{K}^+$  em solventes polares apróticos (**Figura 15**). Assim, na reação apresentada no Experimento 7 da **Tabela 3** ocorre a formação de um complexo entre o éter 18-coroa-6 e KF, que deixa o íon fluoreto livre no meio para reagir com o silício presente na molécula do sililaril triflato **14a**. Vale ainda destacar que caso a reação delineada no Experimento 7

(**Tabela 3**) fosse realizada a temperatura ambiente, ocorreria a formação rápida de benzino (**6**), que como discutida anteriormente poderia ser indesejada. Dessa forma, recomenda-se a redução da temperatura da reação para 0°C permitindo a diminuição da solubilidade do complexo  $[C_{14}H_{30}O_6K]F$ , com conseqüente redução da formação de produtos indesejados.



**Figura 15.** Complexo de éter 18-coroa-6 com uma espécie inorgânica contendo o cátion potássio.

Como pode ser visto na **Tabela 3**, Experimento 8, o derivado de hormônio da glândula tireóide **46a** não foi obtido e os materiais de partida **45a** e **14a** foram recuperados quando a reação foi realizada na ausência de CsF. Este experimento mostra que o sucesso da nossa reação depende dramaticamente da presença de íons fluoreto.

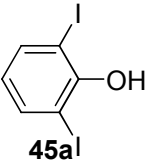
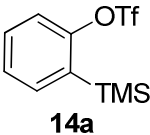
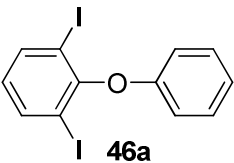
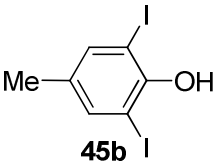
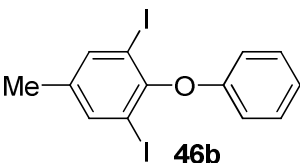
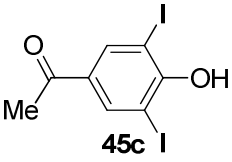
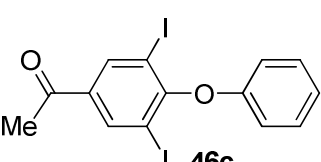
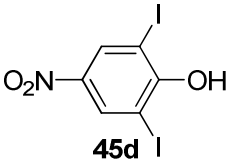
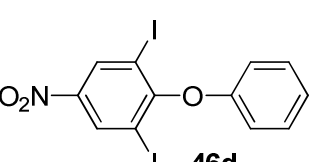
Vale destacar que a hidroxila fenólica do composto **45a**, relativamente pouco nucleofílica, devido a fatores estérico e eletrônico relacionados aos substituintes iodo, foi arilada em ótimo rendimento de 90%, sob condições reacionais brandas (**Tabela 3**, Experimento 2).

Decidimos explorar o alcance e as limitações da reação entre halofenóis e sililaril triflatos na presença de uma fonte de íons fluoreto, fazendo uso de compostos fenólicos halogenados contendo grupos eletrodadores e eletroretiradores (**45a-f**) e 2-(trimetilsilil)aryl triflatos funcionalizados (**14a-d**), objetivando à formação de derivados de hormônios da glândula tireóide (**46a-i**), empregando as condições otimizadas apresentadas na **Tabela 3**, Experimento 2.

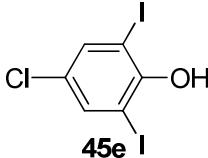
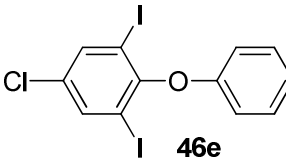
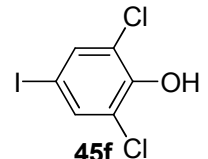
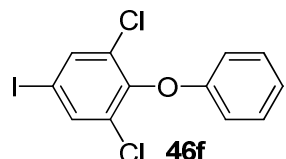
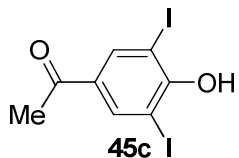
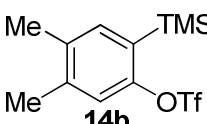
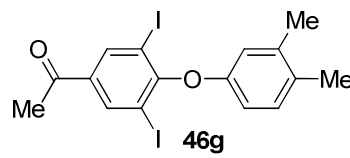
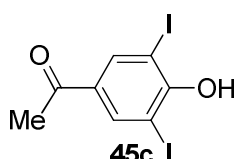
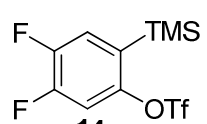
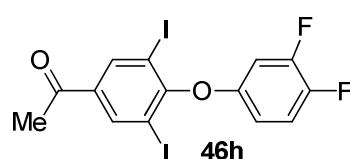
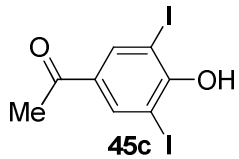
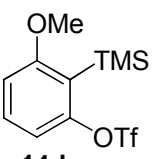
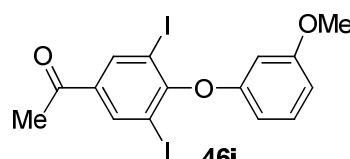
### 3.3. Reação de *O*-arilação de derivados fenólicos com 2-(trimetilsilil)aril triflatos

Partindo do estudo de otimização para a reação de *O*-arilação apresentado anteriormente, os derivados fenólicos halogenados (**45a-f**) foram tratados com 1,5 equivalentes de 2-(trimetilsilil)aril triflatos (**14a-d**), na presença de 3,0 equivalentes de CsF, em acetonitrila a temperatura ambiente por 24 horas, conforme Experimento 2, **Tabela 3**, levando à formação de derivados de hormônios da glândula tireóide (**46a-i**) em ótimos rendimentos isolados (**Tabela 4**).

**Tabela 4.** Preparo de arilóxi-halobenzenos (**46a-i**) por meio da reação entre halofenóis (**45a-f**) e precursores de arinos (**14a-d**) na presença de CsF.<sup>a</sup>

Experimento	Halofenol (45)	Precursor de arino (14)	Arilóxi-halobenzeno (46)	Rendimento isolado (%)
1	 <b>45a</b>	 <b>14a</b>	 <b>46a</b>	90
2	 <b>45b</b>	<b>14a</b>	 <b>46b</b>	90
3	 <b>45c</b>	<b>14a</b>	 <b>46c</b>	quantitativo
4	 <b>45d</b>	<b>14a</b>	 <b>46d</b>	65

Continuação da Tabela 4

5		<b>14a</b>		quantitativo
6		<b>14a</b>		95
7				85
8				80
9				93

<sup>a</sup>Condições reacionais: 0,3 mmol do halofenol **45**, 0,45 mmol do precursor de arino **14**, 0,9 mmol de CsF e 5 mL de MeCN foram mantidos sob agitação à temperatura ambiente por 24 h.

Ao submetermos a reação entre o halofenol **45b**, que contém um grupo eletrodador metila, e o sililaril triflato **14a** na presença de 1,5 equivalentes de fluoreto de céσιο em acetonitrila à temperatura ambiente por 24 horas, o éter diarílico iodado **46b** foi obtido do em ótimo rendimento de 90% (Experimento2, Tabela 4). Utilizando as mesmas



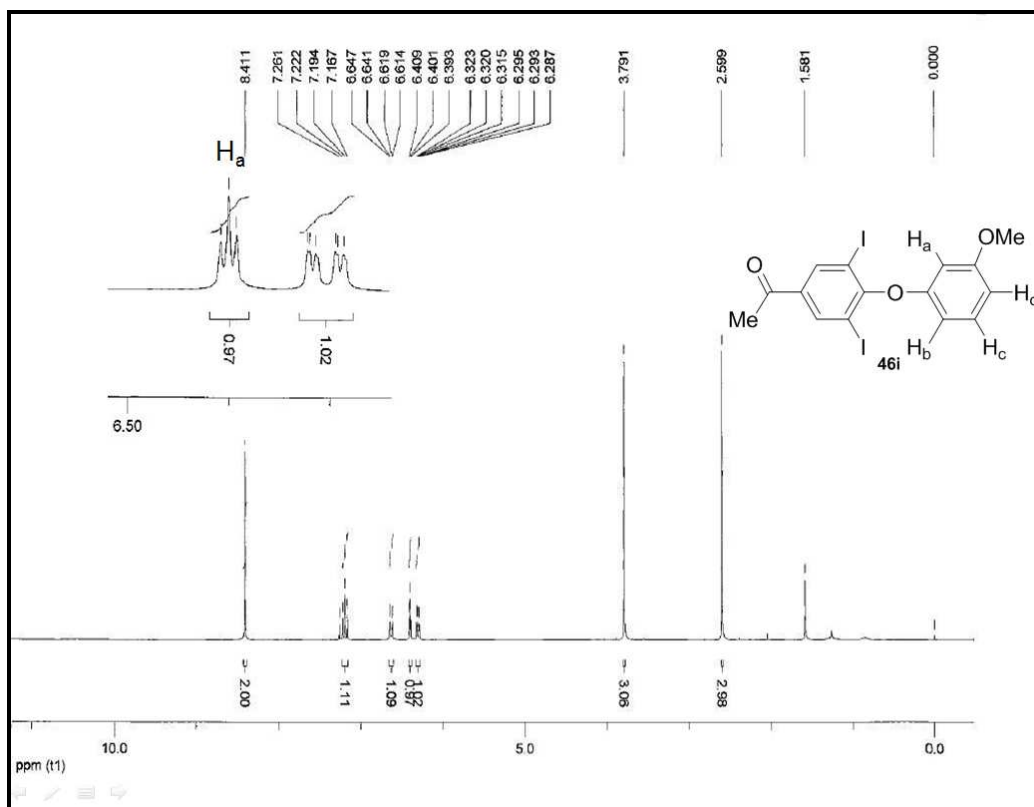
condições experimentais, permitimos a reação entre o halofenol **45c**, que apresenta substituinte eletroretirador no anel, com o precursor de benzino **14a**, ocorrendo a formação do éter diarílico **46c** em rendimento quantitativo (100%) (Experimento 3, **Tabela 4**).

Ao realizarmos a transformação entre 2,6-diiodo-4-nitrofenol (**45d**) e o sililaril triflato **14a**, o éter diarílico iodado **46d** foi isolado com rendimento moderado de 65%. Tal resultado pode estar relacionado ao fato do grupo nitro ser um substituinte eletroretirador por efeito indutivo (via ligações  $\sigma$ ) e também por efeito de ressonância (via ligações  $\pi$ ), tornando a hidroxila fenólica do 2,6-diiodo-4-nitrofenol (**45d**) menos nucleofílica, ou seja, menos reativa frente ao benzino que atua como um eletrófilo.

Nas reações onde empregamos os cloroiodofenóis **45e** e **45f**, seus respectivos éteres diarílicos iodados **46e** e **46f** foram produzidos em rendimentos excelentes superiores a 95% (Experimentos 5 e 6, **Tabela 4**).

Na tentativa de avaliar o efeito dos substituintes no precursor de arino, tratamos 4-acetil-2,6-diiodofenol (**45c**) com o sililaril triflato **14b** (rico em elétrons) e obtivemos o produto de interesse **46g** em bom rendimento de 85% (Experimento 7). Da mesma maneira, ao reagirmos o halofenol **45c** com o precursor de arino pobre em elétrons **14c**, o produto desejado **46h** foi isolado com rendimento de 80% (Experimento 8).

Para compreendermos a regioseletividade da reação, deixamos o fenol halogenado **45c** reagir com o precursor de arino não simétrico **14d** e obtivemos o éter diarílico **46i** em rendimento excelente de 93% (Experimento 9). Em conformidade com resultados descritos na literatura,<sup>29</sup> não ocorreu a formação de uma mistura dos regioisômeros **46i** e **46i'** (**Esquema 20**), fato que pode ser observado por espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido a partir do produto isolado da reação (**Figura 16**).



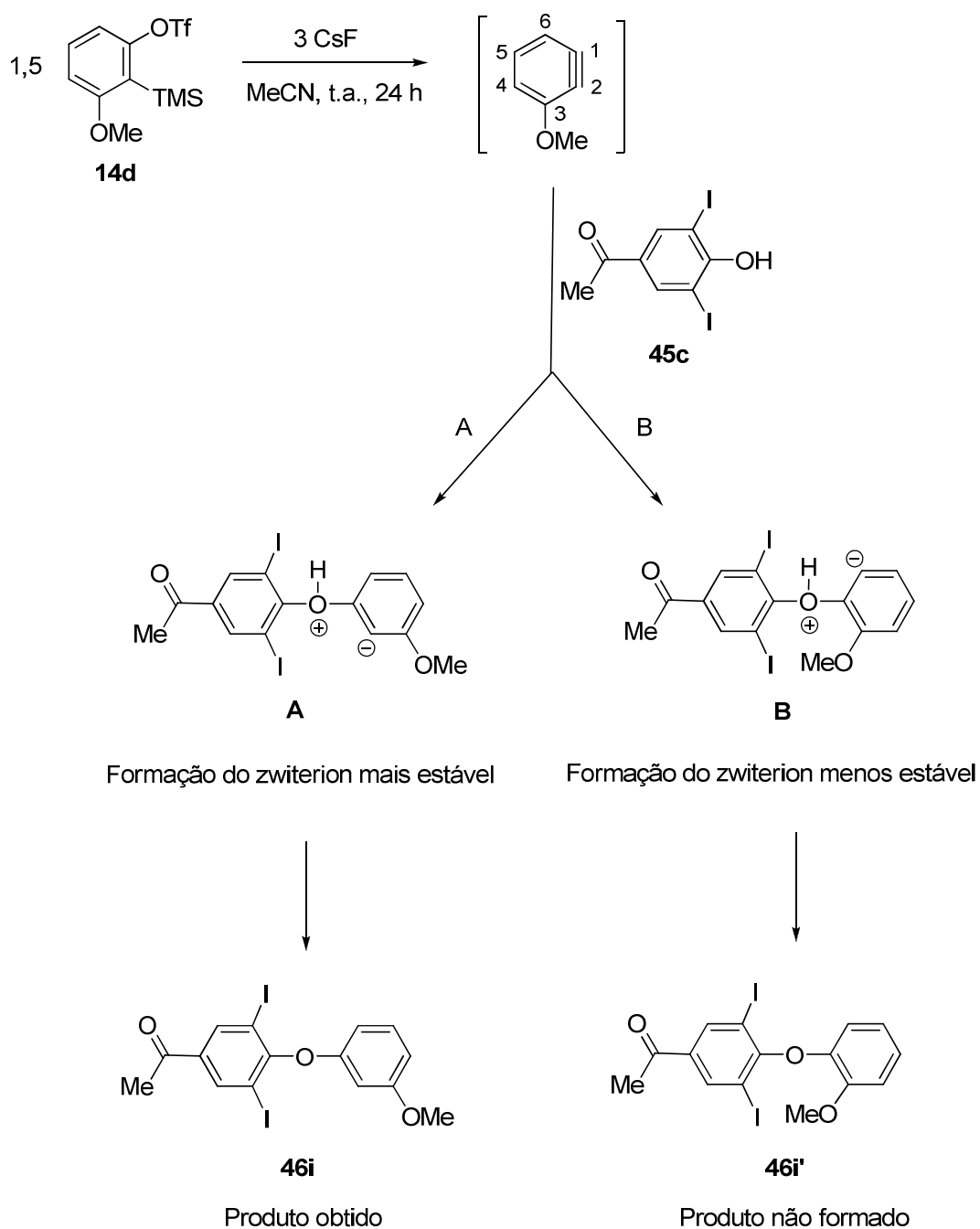
**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) e ampliação obtido do composto **46i**.

O espectro apresentado na **Figura 16** indica a formação do composto **46i** como único regioisômero formado na transformação (Experimento 9, **Tabela 4**). Esta afirmação pode ser confirmada pelo fato do tripleto aparente referente ao hidrogênio  $\text{H}_a$  apresentar uma constante de acoplamento de 2,4 Hz. Isso sugere um acoplamento com os hidrogênios *meta*  $\text{H}_b$  e  $\text{H}_d$  magneticamente equivalentes, o que condiz com resultados previamente publicados na literatura para estruturas semelhantes.<sup>29</sup>

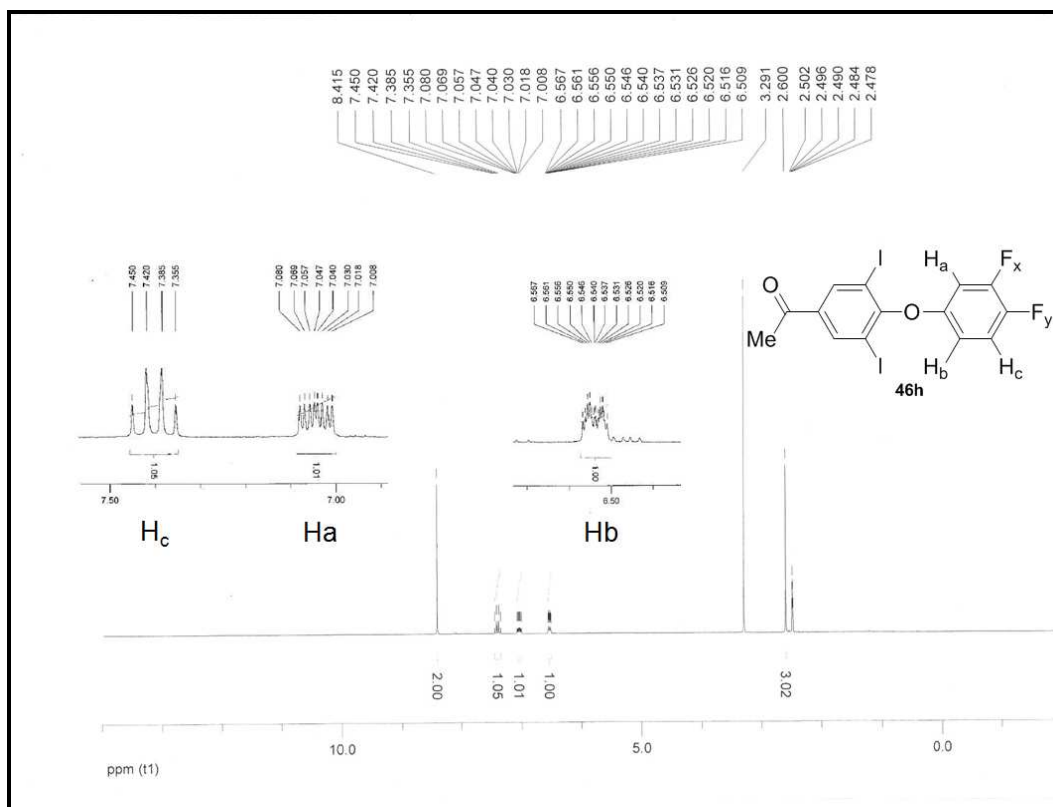
A formação de somente um regioisômero (**46i**) obtido na reação apresentada no Experimento 9, **Tabela 4**, pode ser explicada por fatores estérico e eletrônico promovidos pelo grupo substituinte metoxila (OMe). Tal substituinte favorece por fator estérico o ataque do nucleófilo **45c** na posição 1 do arino presumivelmente formado como

intermediário reacional e favorece por fator eletrônico a formação do intermediário zwitteriônico **A**, onde a carga negativa formada é estabilizada por efeito indutivo de dois átomos de oxigênio (**Esquema 20**).

**Esquema 20**



A **Figura 17** apresenta o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e ampliações para o composto **46h**, substituído por átomos de flúor e obtido por meio da reação entre o halofenol **45c** e o precursor de arino **14c** (Experimento 9, **Tabela 4**).



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{DMSO-}d_6$ , ppm) e ampliações obtido para o composto **46h**.

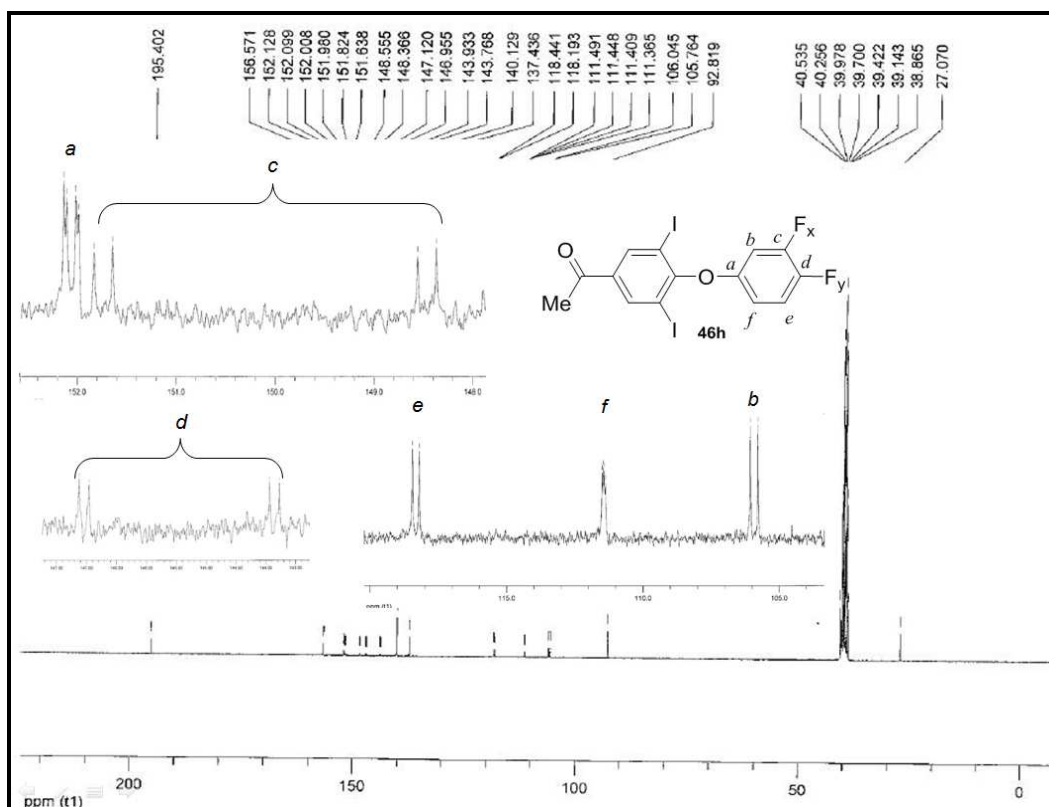
Como pode ser visto no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **46h** (**Figura 17**), o hidrogênio  $\text{H}_a$  resulta em um sinal que se desdobra em um *duplo, duplo, dubleto*. Esse desdobramento ocorre devido aos seus acoplamentos com o flúor *orto*  $\text{F}_x$  ( $J = 11,7\text{Hz}$ ), e com o flúor *meta*  $\text{F}_y$  ( $J = 6,7\text{ Hz}$ ) e com hidrogênio *meta*  $\text{H}_b$  ( $J = 3,1\text{ Hz}$ ).

O  $\text{H}_b$  resulta em um sinal que se desdobra em um *duplo, triplo, dubleto*. Tal desdobramento do sinal do hidrogênio  $\text{H}_b$  ocorre devido aos seus acoplamentos com o hidrogênio *orto*  $\text{H}_c$  ( $J = 9,1\text{ Hz}$ ), com o flúor *meta*  $\text{F}_y$  e hidrogênio *meta*  $\text{H}_a$  ( $J = 3,3\text{ Hz}$ ), e

com o flúor *para*  $F_x$  ( $J = 1,9$  Hz). O  $H_c$ , por sua vez, se desdobra em um sinal que chamamos de *quarteto aparente*, pois participa dos acoplamentos com  $H_b$ ,  $F_x$  e  $F_y$  ( $J = 9,63$  Hz).

Assim, os sinais apresentados pelos hidrogênios  $H_a$ ,  $H_b$  e  $H_c$ , confirmam a estrutura proposta para o composto **46h**. Os acoplamentos entre átomos de hidrogênio e flúor podem ocorrer à longa distância, como observado no espectro de RMN de  $^1H$  para o composto **46h** (**Figura 17**).

A **Figura 18** apresenta o espectro de RMN  $^{13}C$  e ampliações para o composto **46h**.



**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz (DMSO- $d_6$ , ppm) e ampliações obtido para o composto **46h**.

Como pode ser observado na **Figura 18**, o espectro de RMN de  $^{13}C$  apresenta os acoplamentos que ocorrem entre átomos de carbono e flúor na molécula do composto **46h**. O carbono *a* resulta em um sinal que se desdobra em um *duplo dubleto*. Este

desdobramento ocorre devido ao acoplamento entre o átomo de carbono *a* com o  $F_x$  a três ligações ( $J = 9,0$  Hz) e com o  $F_y$  a quatro ligações ( $J = 2,1$  Hz). O mesmo desdobramento, *duplo dubleto*, foi observado para o sinal referente ao carbono *f*. Este carbono participa do acoplamento com o  $F_y$  a três ligações ( $J = 6,2$  Hz) e com o  $F_x$  a quatro ligações ( $J = 3,3$  Hz).

O carbono *b* resulta em um sinal que se desdobra em um *dubleto*, que ocorre em razão do acoplamento entre o carbono *b* com  $F_x$  a duas ligações ( $J = 21,0$  Hz). Do mesmo modo, o carbono *e* resulta em um sinal que se desdobra em um *dubleto* que ocorre devido ao acoplamento entre o carbono *e* com o  $F_y$  a duas ligações ( $J = 18,6$  Hz).

O sinal referente ao carbono *c* se desdobra em um *duplo dubleto*. Esse desdobramento é decorrente do acoplamento entre o carbono *c* com o  $F_x$  a uma ligação ( $J = 245,3$  Hz) e com  $F_y$  a duas ligações ( $J = 14,1$  Hz). O desdobramento *duplo dubleto* também pode ser observado para o sinal do carbono *d* que participa do acoplamento com o  $F_y$  a uma ligação ( $J = 239,0$  Hz) e com o  $F_x$  a duas ligações ( $J = 12,4$  Hz).

As constantes de acoplamento entre os átomos de carbono e de flúor da molécula do composto **46h** apresentam valores elevados, principalmente entre os átomos de carbono *c* com  $F_x$  e carbono *d* com  $F_y$ , que estão diretamente ligados ( $J = 245,3$  Hz e  $239,0$  Hz, respectivamente).

Os resultados obtidos dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  apresentam valores de constantes de acoplamento referenciados em literatura.<sup>56,57</sup> Diante do exposto, tais espectros confirmam a estrutura representada para o composto **46h**.

#### 4. CONCLUSÕES

Foram preparados seis compostos fenólicos halogenados pela reação de iodação contendo substituintes eletrodadores e eletroretiradores do anel. Esses compostos foram obtidos em rendimentos que variaram de 70 a 95%.

A condição experimental escolhida na etapa de otimização da reação de *O*-arilação entre o halofenol **45a** e o 2-(trimetilsilil)fenil triflato **14a**, envolveu o emprego de CsF como fonte de íons fluoreto, acetonitrila como solvente e temperatura ambiente por vinte e quatro horas.

No estudo de alcance e limitações da reação entre 2,6-dihalofenóis e 2-(trimetilsilil)aril triflatos, compostos contendo substituintes eletrodadores e eletroretiradores do anel foram arilados com rendimentos que variaram de 65% a quantitativos. Foram preparados nove derivados dos hormônios tireoidianos e, dentre eles, sete são inéditos.

As hidroxilas fenólicas dos halofenóis são relativamente pouco nucleofílicas devido a fatores estérico e eletrônico relacionados aos substituintes halogênicos e, no entanto, foram ariladas produzindo derivados de hormônios da glândula tireóide em ótimos rendimentos. É interessante destacar que uma grande variedade de grupos funcionais foi compatível com as condições reacionais empregadas.

As condições experimentais utilizadas nas reações de preparação dos materiais de partida e dos éteres diarílicos são relativamente brandas, pois empregam temperatura ambiente ou próxima da ambiente, água como solvente e reagentes pouco básicos e pouco oxidantes.

Os éteres diarílicos obtidos são funcionalizados, ou seja, são blocos de construção versáteis em química orgânica. Adicionalmente, são derivados de hormônios da glândula tireóide, com possível aplicação em química medicinal.



## 5. PARTE EXPERIMENTAL

### 5.1. Métodos e instrumentação

Os reagentes e solventes foram purificados, sempre que necessário, por métodos descritos na literatura.<sup>58</sup>

THF e acetonitrila foram destilados de hidreto de cálcio (CaH<sub>2</sub>) antes de serem usados.

As purificações por cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica gel 60.

O CsF utilizado foi adquirido da Sigma Aldrich Co. e armazenado em dessecador contendo sílica azul.

O composto 2-(trimetilsilil)fenil triflato (**14a**) foi comprado da *Sigma Aldrich Co.* Os demais precursores dos arinos (**14b-d**) foram cedidos pelo Dr. Fabiano Travanca Toledo, ex-aluno do Laboratório de Síntese de Compostos de Selênio e Telúrio, do Instituto de Química, da Universidade de São Paulo.

As pesagens foram realizadas em balança analítica eletrônica da marca Bioprecisa, modelo Fa 2104n.

Os solventes orgânicos foram evaporados em evaporador rotativo da marca Marconi, modelo MA-120, operando à pressão reduzida.

Todos os derivados de hormônios da glândula foram caracterizados pelos valores de ponto de fusão, espectros de massas (CG/EM), infravermelho (IV) e ressonância magnética nuclear de próton e carbono (RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C). As massas exatas dos produtos inéditos foram determinadas em espectrômetro de massas de alta resolução (EMAR).

Os valores de pontos de fusão não corrigidos foram determinados em aparelho de ponto de fusão da marca Instrutherm, modelo DF3600.

As análises por CG/EM foram obtidas por injeção com injetor automático marca Varian, modelo CP 8410, no cromatógrafo a gás da marca Varian, modelo 431, equipado com coluna capilar DB-5 marca Varian, modelo CP8944, empregando temperatura inicial de 80°C, com rampa de aquecimento de 10°C/min até 230°C. Os espectros de massas foram obtidos a 70 eV em espectrômetro de massas marca Varian, modelo 210 a 70 eV, acoplado ao cromatógrafo a gás, utilizando He como gás de arraste.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram registrados em espectrômetros de ressonância magnética nuclear da marca Bruker, modelo DPX300 ( $^1\text{H}$  300 MHz;  $^{13}\text{C}$  75 MHz) e modelo DRX500 ( $^1\text{H}$  500 MHz;  $^{13}\text{C}$  125 MHz), pertencentes ao Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear da Central Analítica, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Os espectros de RMN foram realizados usando solventes deuterados e os deslocamentos químicos foram dados em *ppm* usando resíduos de solventes não deuterados ou tetrametilsilano (TMS) como referência.

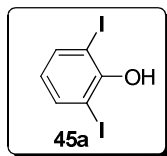
Os espectros obtidos na região do infravermelho próximo (IV) foram realizados em um espectrômetro de marca Bomem, modelo MB-100, operando em transformada de Fourier, com resolução de  $4\text{ cm}^{-1}$ , no Laboratório de Infravermelho da Central Analítica, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Os espectros de IV foram obtidos preparando as amostras em pastilhas de KBr.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos por injeção direta em cromatógrafo líquido de marca Bruker, modelo 3000 *Plus*, da Central Analítica, do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

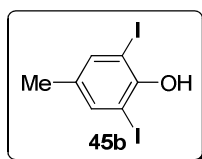
## 5.2. Procedimento experimental

### 5.2.1. Preparação dos compostos halogenados

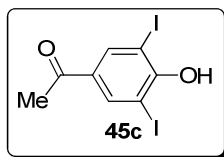
Em balão de fundo redondo, adicionamos o fenol apropriado (**21a-f**) (2 mmol), iodo (0,7620 g, 3 mmol), 10 ml de água destilada e uma solução de peróxido de hidrogênio 30% (0,68 ml, 1,6 mmol). A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente ou a 50 °C por 24 horas em sistema aberto. Em seguida, uma solução aquosa de tiosulfato de sódio a 10% (20 ml) foi adicionada à mistura, que foi extraída com diclorometano ou acetato de etila (3 x 20 ml). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna empregando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/diclorometano (1/1) ou hexano como eluente, resultando no produto desejado (**45a-f**).



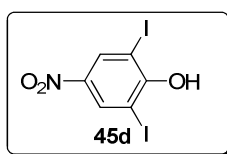
**2,6-diiodofenol (45a)** (CAS: 28177-54-0): rendimento 574,4 mg (83%); sólido esbranquiçado; pf 64-65°C (lit.<sup>59</sup> pf 66-67°C); RMN <sup>1</sup>H 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6,39 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 153,4, 139,2 (2C), 124,1, 82,5(2C); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3463 (f), 1433 (F), 1313 (F), 1235 (m), 752 (F), 687 (m); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 92 (74,3), 127 (9,6), 219 (2,3), 346 (100,0).



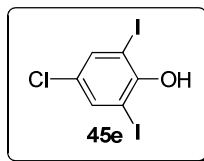
**2,6-diiodo-4-metil-fenol (45b)** (CAS: 2432-18-0): rendimento 173,6 mg (70%); sólido esbranquiçado; pf 55-56°C (lit.<sup>60</sup> pf 55-56°C); RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,49 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 2,22 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 151,4, 139,6(2C), 133,9, 81,9(2C), 19,4; IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3448 (f), 1542 (m), 1456 (F), 1306 (m), 1149 (m); 851 (F); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 105 (5,0), 360 (100).



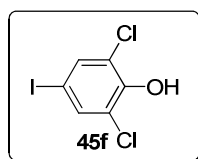
**4-hidroxi-3,5-diiodoacetofenona (45c) (CAS: 7191-55-1):** rendimento 713,9 mg (92%); sólido esbranquiçado; pf 175-177°C (lit.<sup>61</sup> pf 173°C); RMN <sup>1</sup>H 500 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 10,38 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 194,3, 159,4, 139,4(2C), 132,5, 86,0(2C), 26,3; IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3141 (f), 1666 (F), 1525 (F), 1355 (F), 1233 (F), 1121 (F), 1070 (F); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 127 (1,4), 345 (9,3), 388 (72,8), 373 (100,0).



**2,6-diiodo-4-nitrofenol (45d) (CAS: 305-85-1):** rendimento 625,6 mg (80%); sólido amarellado; pf 157-158°C (lit.<sup>62</sup> pf 155-156°C); RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CD<sub>3</sub>OD): 8,57 (s, 2H); RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (CD<sub>3</sub>OD): 163,1, 143,0, 136,2(2C), 83,1(2C); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3375 (m), 3077 (f), 1504 (F), 1399 (m), 1317 (F), 1230 (m), 1116 (F); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 127 (18,6), 218 (16,9), 345 (8,1), 391 (100,0).



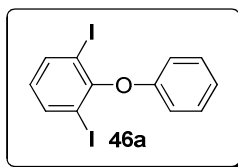
**4-cloro-2,6-diiodofenol (45e)** (CAS: 15459-50-4): rendimento 722,0 mg (95%); sólido esbranquiçado; pf 104-106°C (lit.<sup>63</sup> pf 107-108 °C); RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>): 7,66 (s, 2H), 5,71 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (CDCl<sub>3</sub>): 152,7, 138,2(2C), 126,7, 81,7(2C); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3455 (m), 3068 (f), 1440 (F), 1306 (m), 1145 (F), 857 (F), 700 (F); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 128 (7,7), 126 (20,9), 127 (12,8), 253 (2,8), 255 (0,9), 382 (34,4), 380 (100,0).



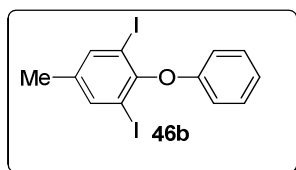
**2,6-dicloro-4-iodofenol (45f)** (CAS: 34074-22-1): rendimento 549,1 mg (95%); sólido esbranquiçado; pf 90-91°C (lit.<sup>64</sup> pf 91-92 °C); RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>): .42 (s, 1H), 7,67 (s, 2H); RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 149,8, 136,7(2C), 124,0(2C), 81,4; IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3378 (m), 3065 (f), 1468 (F), 1457 (F), 1384 (m), 1236 (m), 855 (F); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 165 (2,1), 163 (11,6), 161 (17,9), 290 (63,1), 292 (10,7), 288 (100,0).

### 5.2.2. Preparação dos derivados de hormônios da glândula tireóide

Em um frasco tipo *vial* limpo e seco, foram adicionados o derivado fenólico halogenado **45** (0,3 mmol), o precursor de arino apropriado **14** (0,45 mmol), 5 ml de acetonitrila previamente destilada de  $\text{CaH}_2$  em destilador tipo *short path*, e CsF (0,1369 g, 0,9 mmol). O *vial* foi fechado com tampa de rosca e a mistura foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. Posteriormente, a reação foi finalizada pela adição de solução saturada de NaCl (5 ml) e extraída por acetato de etila (3 x 10 ml). A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$ . Após filtração simples, o solvente foi rotaevaporado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária e hexano como eluente, resultando no produto desejado (**46a-i**).

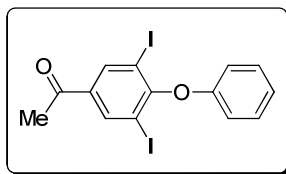


**1,3-diiodo-2-fenoxibenzeno (46a)** (CAS: 833-98-7): rendimento 113,9 mg (90%); eluente: hexano; sólido esbranquiçado; pf 61-63 °C (lit.<sup>65</sup> pf 68,5-68,9 °C); RMN <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,05 (tt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,81-6,77 (m, 2H), 6,68 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C 75 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 156,2, 153,9, 140,2(2C), 129,6(2C), 128,5, 122,4, 115,5(2C), 91,4(2C); IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 1588 (m), 1548 (m), 1484 (F), 1417 (F), 768 (F), 850 (F), 489 (f); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 139 (8,0), 168 (37,0), 422 (100).

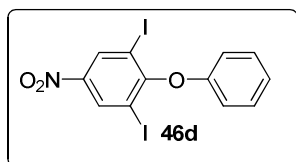


**1,3-Diiodo-5-metil-2-fenoxibenzeno (46b)** (CAS: 51699-92-4): rendimento 117,0 mg (90%); sólido esbranquiçado; pf 85-87 °C; RMN <sup>1</sup>H 500 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 7,67 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,03 (tt, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,79-6,77 (m, 2H), 2,3 (t, *J* = 0,5 Hz, 3H); RMN <sup>13</sup>C 125 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 155,3, 151,7, 140,6(2C), 138,7, 129,6(2C), 122,2, 115,5(2C), 90,8(2C), 19,8; IV (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3038 (f), 1588 (m), 1486 (m), 1436 (m), 744 (F), 705 (m), 686 (m), 486 (f); EMBR (*m/z*, intensidade relativa %): 51 (9,0), 182 (18,0), 436 (100,0).

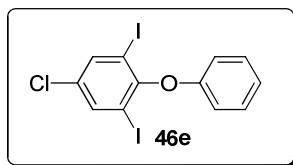




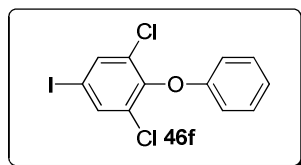
**5-Acetil-1,3-diiodo-2-fenoxibenzeno (46c):** rendimento 139,0 mg (quantitativo); sólido amarelado; pf 195-198°C (inérito); RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,42 (s, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,79-6,77 (m, 2H), 2,60 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 194,3, 157,7, 155,7, 140,4(2C), 136,8, 129,8(2C), 122,8, 115,6(2C), 91,4(2C), 26,6; IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3056 (f), 3011 (f), 1687 (F), 1589 (m) 1567 (m), 1535 (m), 1488 (m), 1470 (m), 718 (F), 706 (F), 496 (m); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 43 (20,0), 139 (7,3), 464 (100,0); EMAR calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{I}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$ : 486,8668, encontrado: 486,8659.



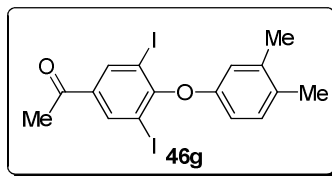
**1,3-diiodo-5-nitro-2-fenoxibenzeno (46d).** Rendimento 91 mg (65%); sólido amarelado; pf 121-123°C (inérito); RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,73 (s, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 159,6, 155,4, 145,4, 135,4(2C), 129,9(2C), 123,3, 115,6(2C), 90,6(2C); IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3091 (f), 3077 (f), 1585 (m), 1524 (F), 1487 (m), 1453 (f), 1417 (m), 754 (F), 483 (f); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 139 (10,0%), 294 (20,0%), 466,9 (100); EMAR calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{I}_2\text{NO}_3+\text{Na}]^+$ : 489,8413, encontrado: 489,8415.



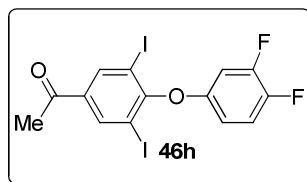
**5-Cloro-1,3-diiodo-2-fenoxibenzeno (46e):** rendimento 137 mg (quantitativo); sólido esbranquiçado; pf 70-72°C (inédito); RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7,85 (s, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 155,9, 153,1, 139,5(2C), 132,0, 129,7(2C), 122,6, 115,4(2C), 90,9(2C); IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3095 (f), 3058 (f), 1591 (m), 1554 (m), 1532 (m), 1484 (m), 1194 (f), 1156 (f), 1108 (f), 757 (F), 741 (F), 703 (F), 683 (F), 493 (m); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 51 (10,0), 139 (12,2), 202 (38,2), 456 (100,0); EMAR calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClI}_2\text{O}+\text{Na}]^+$ : 478,8172, encontrado: 478,8161.



**1,3-Dicloro-5-iodo-2-fenoxibenzeno (46f):** rendimento 104 mg (95%); sólido amarelado; pf 64-66°C (inédito); RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 7,72(s, 2H); 7,33-7,26 (m, 2H), 7,06 (tt,  $J = 7,4, 1,1$  Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 156,4, 147,5, 137,6(2C), 131,0(2C), 129,7(2C), 122,8, 114,9(2C), 87,8; IV ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3109 (f), 3068 (f), 3040 (f), 1589 (F), 1551 (S), 1487 (F), 1441 (F), 1070 (f), 1021 (f), 804 (F), 757 (F), 738 (F), 686 (F), 489 (m); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 51 (20,1), 202 (45,5), 364 (100,0); EMAR calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{IO}]^+$ : 363,8919, encontrado: 363,8919.

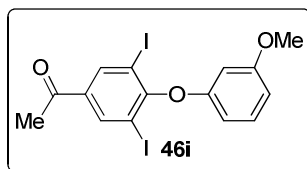


**5-Acetil-1,3-diiodo-2-(3,4-dimetil)benzeno (46g):** rendimento 125 mg (85%); sólido esbranquiçado; pf 170-173°C (inérito); RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 8,41 (s, 2H), 7,03 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 6,61 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 6,44 (dd,  $J = 4,9, 1,7$  Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): 194,3, 157,9, 153,7, 140,3(2C), 138,3, 136,7, 130,9, 130,5, 116,8, 112,3, 91,6(2C), 26,5, 20,1, 18,9; IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3059 (f), 3014 (f) 1687 (F), 1492 (m), 1434 (m), 1258 (F), 776 (f), 761 (f), 706 (m), 441 (f); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 43 (23,0), 223 (6,3), 492 (100,0); EMAR calculado para  $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{I}_2\text{O}_2+\text{Na}]^+$ : 492,9161, encontrado: 492,9155.



**5-Acetil-1,3-diiodo-2-(3,4-fluoro)benzeno (46h):** rendimento 120 mg (80%); sólido esbranquiçado; pf 128-130°C (inérito); RMN  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm): 8,41 (s, 2H), 7,4 (q<sub>ap</sub>,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,04 (ddd,  $J = 11,7, 6,7, 3,1$  Hz, 1H), 6,54 (dtd,  $J = 9,1, 3,3, 1,9$  Hz, 1H), 2,60 (s, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm): 195,4, 156,6, 152,1 (dd,  $J = 9,0, 2,1$  Hz), 150,1 (dd,  $J = 245,3, 14,1$  Hz), 145,44 (dd,  $J = 239,0, 12,4$  Hz), 140,1(2C), 137,4, 118,3 (d,  $J = 18,6$  Hz), 111,43 (dd,  $J = 6,2, 3,3$  Hz), 105,90 (d,  $J = 21,0$  Hz), 92,8(2C), 27,1; IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3650 (f), 3656 (f), 1684 (F), 1615 (m), 1569 (m), 1308 (F), 1265 (F), 1200 (F), 707 (F), 454 (m); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 43 (23,0), 175

(6,6), 486 (16,3), 500 (100,0); EMAR calculado para  $[C_{14}H_8F_2I_2O_2-CH_3]^+$ : 484,8347, encontrado: 484,8372.



**5-Acetil-1,3-diiodo-2-(3-metoxifenoxi)benzeno (46i):** rendimento 138 mg (93%); sólido esbranquiçado; pf 171-173°C (inérito); RMN  $^1H$  300 MHz ( $CDCl_3$ , ppm): 8,41 (s, 2H), 7,19 (t,  $J = 8,3Hz$ , 1H), 6,63 (dd,  $J = 8,3, 1,7 Hz$ , 1H), 6,40 (t,  $J = 2,4 Hz$ , 1H), 6,30 (dd,  $J = 8,3, 1,7 Hz$ , 1H), 3,79 (s, 3H), 2,59 (s, 3H); RMN  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm): 194,2, 161,1, 157,6, 156,7, 140,4(2C), 136,8, 130,1, 108,2, 107,7, 102,4, 91,4(2C), 55,4, 26,5; IV (KBr,  $cm^{-1}$ ): 3001 (f), 1681 (F), 1265 (F), 757 (m), 709 (m), 683 (m), 637 (m), 487(f); EMBR ( $m/z$ , intensidade relativa %): 43 (27,8), 225 (8,0), 367 (16,2), 494 (100,0); EMAR calculado para  $[C_{15}H_{12}I_2O_3+H]^+$ : 494,8954, encontrado: 494,8957.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roberts, J. D.; Semenov, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *78*, 601.
2. Smith, M. B.; March, J. Em *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, **2007**, 6a Edição.
3. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, **2001**, 1a Edição.
4. (a) Pellissier, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701. (b) Hart, H. Em *The Chemistry of Triple-Bonded Functional Groups*, Supplement C2; Patai, S., Ed.; Wiley: Chichester, **1994**, Chapter 18. (c) Gilchrist, T. L. Em *The Chemistry of Functional Groups*, Supplement C; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, **1983**, Chapter 11. (d) Hoffmann, R. W. Em *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: New York, **1967**.
5. Chapman, O. L.; Mattes, K.; McIntosh, L.; Pacansky, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6134.
6. Rondan, N.; Domelsmith, N.; Houk, K. N.; Bowne, A. T.; Levin, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *35*, 3237.
7. Gaviña, F.; Luis, S. V.; Costero, A. M.; Gil, P. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 155.
8. Radziszewski, J. G.; Hess, Jr. B. A.; Zahradnik, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 52.
9. (a) Warmuth, R. *Chem. Commun.* 1998, 59–60. (b) Warmuth, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1347.
10. (a) Wenthold, P. G.; Squires, R. R.; Lineberger, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5279–5290. (b) Schweig, A.; Münzel, N.; Meyer, H.; Heidenreich, A. *Struct. Chem.* **1990**, *1*, 89.
11. Schafer, M. E.; Berry, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4497.
12. (a) Buszek, K. R.; Brown, N.; Luo, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 201. (b) Knight, D. W.; Qing, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3534. (c) Soorukram, D.; Qu T.; Barrett, A. G.

- M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3833. (d) Sparks, S. M.; Chen, C.-L.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8619. (e) Larrosa, I.; Da Silva, M. I.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. R.; Linke, S. R.; White, A. J. P.; Wilton, D.; Barrett, A. G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14042. (f) Chen, C.-L.; Sparks, S. M.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13696. (g) Tambar, U. K.; Ebner, D. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11752. (h) Sato, Y.; Tamura, T.; Mori, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2436.
13. (a) Lu, X.; Nikawa, H.; Tsuchiya, T.; Akasaka, T.; Toki, M.; Sawa, H.; Mizorogi, N.; Nagase, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 594. (b) Shen, Y.-M.; Grampp, G.; Leesakul, N.; Hu, H.-W.; Xu, J.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3718. (c) Chen, Y.-L.; Wong, M.-S.; Wong, W.-Y.; Lee, A. W. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2421. (d) Guitián, E.; Pérez, D.; Peña, D. *Top. Organomet. Chem.* **2005**, *14*, 109.
14. (a) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 752. (b) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 748. (c) Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 742.
15. (a) Logullo, F. M.; Seitz, A. H.; Friedman, L. Em *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 5; Willey: New York, 1973, p 54. (b) Stiles, M.; Miller, R. G.; Burckhardt, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1792.
16. (a) Fieser, L. F.; Haddadin, M. J. Em *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 5; Willey: New York, 1973, p 1037. (b) Le Goff, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3786.
17. (a) Wittig, G. Em *Organic Synthesis*, Coll. Vol. 4; Willey: New York, 1963, p 964. (b) Wittig, G.; Erhard, K. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 895.
18. (a) Lin, W.; Chen, L.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2787. (b) Lin, W.; Ilgen, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1941.
19. Cobas, A.; Guitián, E.; Castedo, L.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4896.
20. Himeshima, Y.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1211.
21. (a) Peña, D.; Iglesias, B.; Quintana, I.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 451. (b) Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E. *Synthesis* **2002**, 1454.

22. Bronner, S. M.; Garg, N. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8842.
23. Atkinson, D. J.; Sperry, J.; Brimble, M. A. *Synthesis* **2010**, 911.
24. Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
25. Gokhale, A.; Schiess, P. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 251.
26. Peña, D.; Escudero, S.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2659.
27. Radhakrishnan, K. V.; Yoshikawa, E.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7533.
28. Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4673.
29. Liu, Z.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3198.
30. (a) Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Amada, S.; Spindler, J. F.; Taillefer, M. *Organic Letters*. 2004, *6*, 913-916. (b) Tomita, M.; Fujitani, K.; Aoyagi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, *13*, 1341. (c) Jung, M. E.; Jachiet, D.; Rohloff, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4211.
31. (a) Zhang, H.; Ma, D.; Cao, W. *Synlett*. 2007, *2*, 243. (b) Yamazaki, N.; Washio, I.; Shibasaki, Y.; Mitsuru Ueda, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2321. (c) Asano, M.; Inoue, M.; Katoh, T. *Synlett* **2005**, 2599. (d) Jiang, H.; Leger, J.-M.; Huc, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3448. (e) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muñiz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3284. (f) Gu, W. X.; Jing, X. B.; Pan, X. F.; Chan, A. S. C.; Yang, T. K. *Tetrahedron* **2000**, *41*, 6079. (g) Matsumoto, Y.; Uchida, W.; Nakahara, H.; Yanagisawa, I.; Shibamura, T.; Nohira, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 42. (h) Cao, B.; Haengsoon Park, H.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 520. (i) Temal-Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 583. (j) Kawata, S.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8707. (k) Thompson, A.; Delaney, A.; James, M.; Hamby, J.; Schroeder, M.; Spoon, T.; Crean, S.; Showalter, H. D. H.; Denny, W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4628.
32. (a) Frlan, R.; Kikelj, D. *Synthesis*. **2006**, 2271-2285. (b) Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433. (c) Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496.

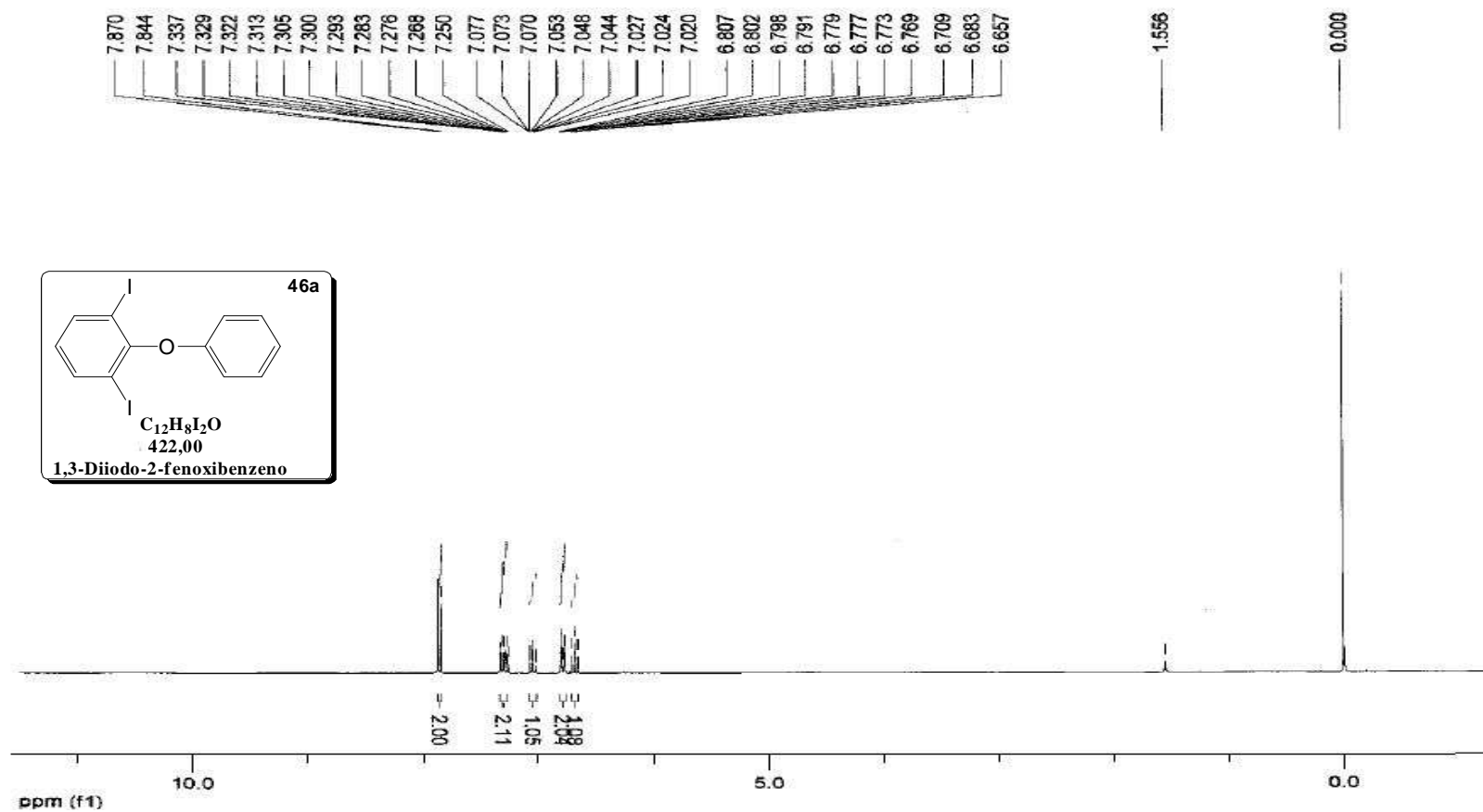
33. (a) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954. (b) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
34. Kurti, L.; Czakó, B.; Em: *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press: New York, **2005**, 1a. Edição.
35. Fagan, P. J.; Hauptman, E.; Shapiro, R.; Casalnuovo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5043.
36. Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.
37. Mann, G.; Incarvito C.; Rheingold A. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224.
38. Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.
39. Wolfe, J. P.; Wagan, J. M.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
40. Palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10333.
41. Shelby, Q.; Kataoka, N.; Mann, G.; Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10718.
42. (a) Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937. (b) Decicco, C. P.; Song, S.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1029.
43. (a) Lam, P. Y. S.; Vicent, G.; Clark, C. C.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415-3418. (b) Kang, S.-K.; Lee, D. *Synlett.* **2000**, 1922.
44. Lam, P. Y. S.; Deudon, S.; Hauptman, E.; Clark, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2427.
45. Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.
46. Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381.
47. (a) Gallo, R. D. C.; Rezende, H. V.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *Quím. Nova*, **2009**, *32*, 2437. (b) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3579.
48. Goodbrand, H. B.; Hu, N.-X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670.
49. Willians, D. A.; Lemke, T. L. Em *Foye's principles of medicinal chemistry*; Lippincott Willians & Wilkins: Filadélfia, **2002**, 5a Edição.



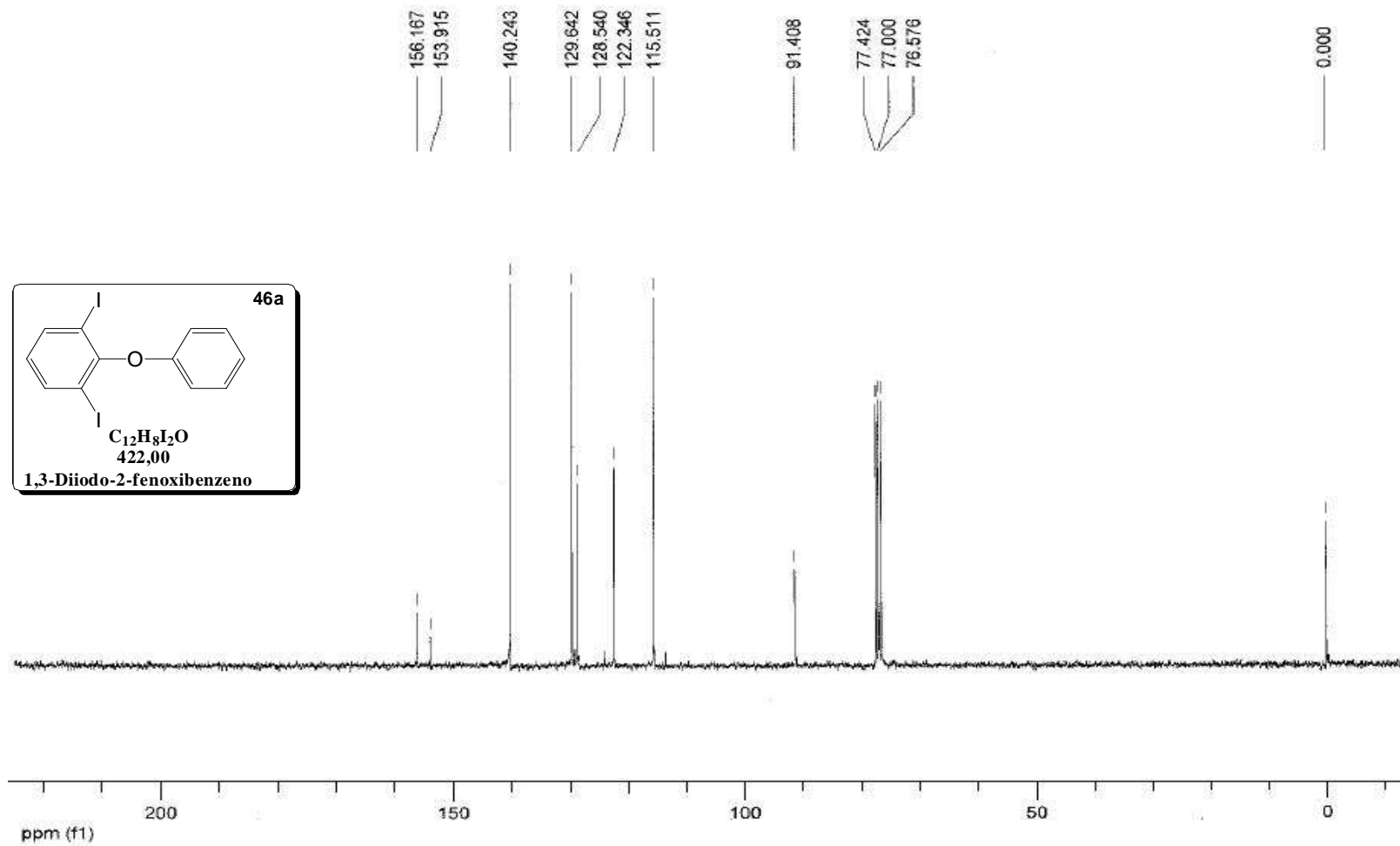
50. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; Flower, R. J. Em: *Rang & Dale Farmacologia*; Elsevier: Rio de Janeiro, **2008**, 6a Edição.
51. (a) *Goodman e Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L., Eds.; McGraw-Hill: Rio de Janeiro, 2007, 11<sup>a</sup> Ed.; Cosendey, C. H. de A.; Vasconcelos, M. M.; Voeux, P.; Setúbal, S., Tradutores. (b) Lüllmann, H.; Mohr, K.; Hein, L.; Bieger, D. Em *Farmacologia Texto e Atlas*; Artmed: Porto Alegre, 2008, 5<sup>a</sup> Ed.; Langeloh, A.; Dallegrove, E.; de Mello, F. B.; Langeloh, G.; de Mello, J. R. B., Tradutores.
52. Braverman, L. E.; Ingbar, S. H.; Sterling, K.; *J. Clin. Invert.* **1970**, *49*, 855.
53. Romaldini, J. H.; Sgarbi, J. A.; Farah, C. S. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* **2004**, *48*, 2004
54. Gallo, R. D. C. ; Gebara, K. S.; Muzzi, R. M.; Raminelli, C. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2010**, *21*, 770.
55. Jereb, M.; Zupan, M.; Stavber, S.; *Chem. Commun.* **2004**, 2614.
56. Silverstein, R. M.; Kiemle, D. J.; Webster, F. X. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*; LCT: Rio de Janeiro, **2007**, 7a. edição.
57. Toledo, F. T.; Comasseto, J. V.; Raminelli, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *00*, 1.
58. Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. Em *Purification os Laboratory Chemicals*; Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**, 4a. Edição.
59. Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2691.
60. Venkateshwarlu, Gattu; *Helvetica Chimica Acta.* **2010**, *9*, 345.
61. Baker, W.; Sansbury, H.; Simmonds, W. H. C.; *J. Soc. Chem. Ind.* **1943**, *62*, 193.
62. Sapountzis, I.; Dube, H.; Lewis, R.; Gommermann, N.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2445.
63. Hunter, W. H.; Joyce, F. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, *39*, 2640.
64. Brazier, S. A.; McCombie, H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1912**, *101*, 968.
65. Jorgensen, E. C. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3396.

## **Anexo A**

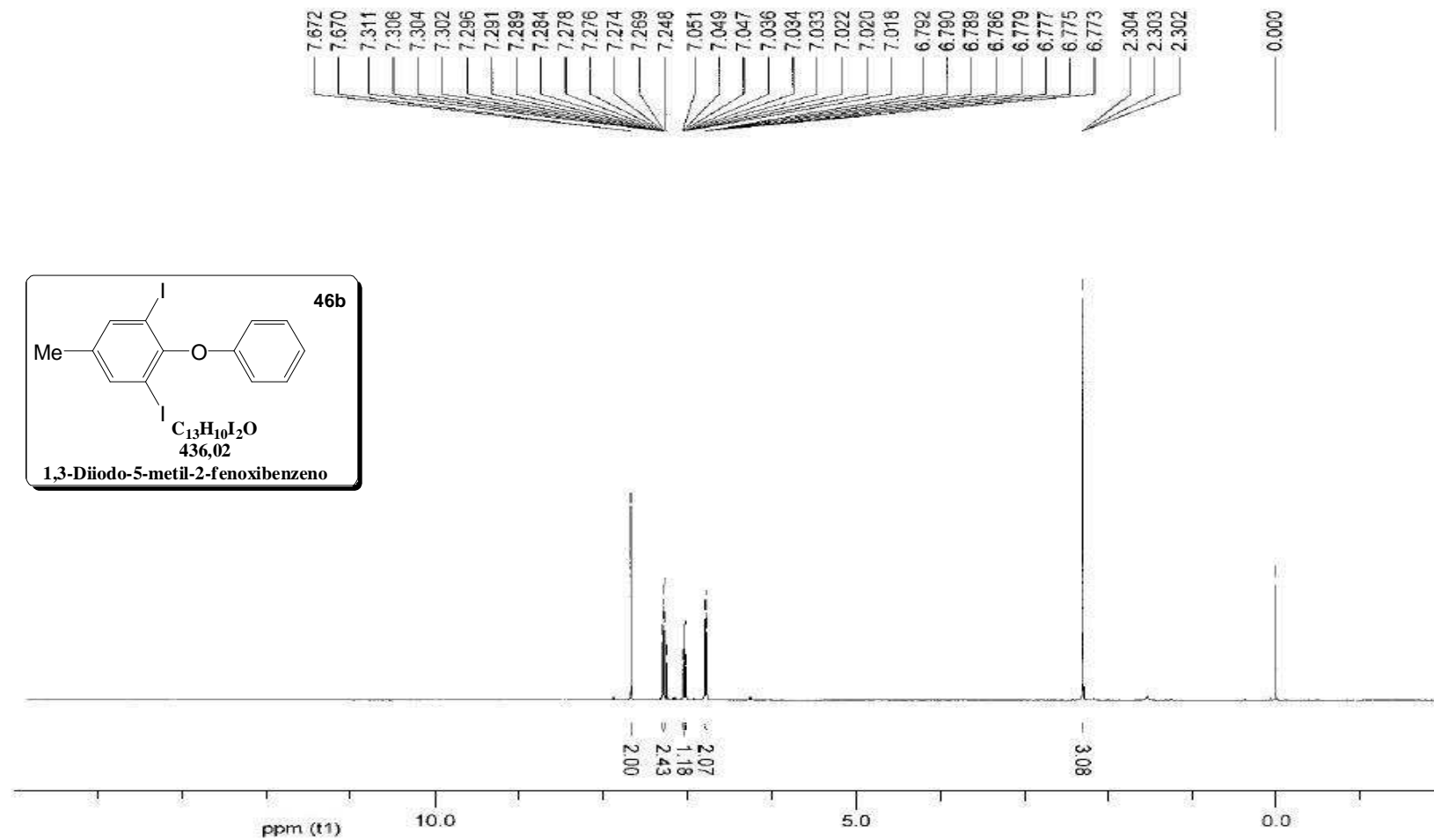
*Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e espectros de  $^{13}\text{C}$  dos éteres diarílicos  
halogenados sintetizados*



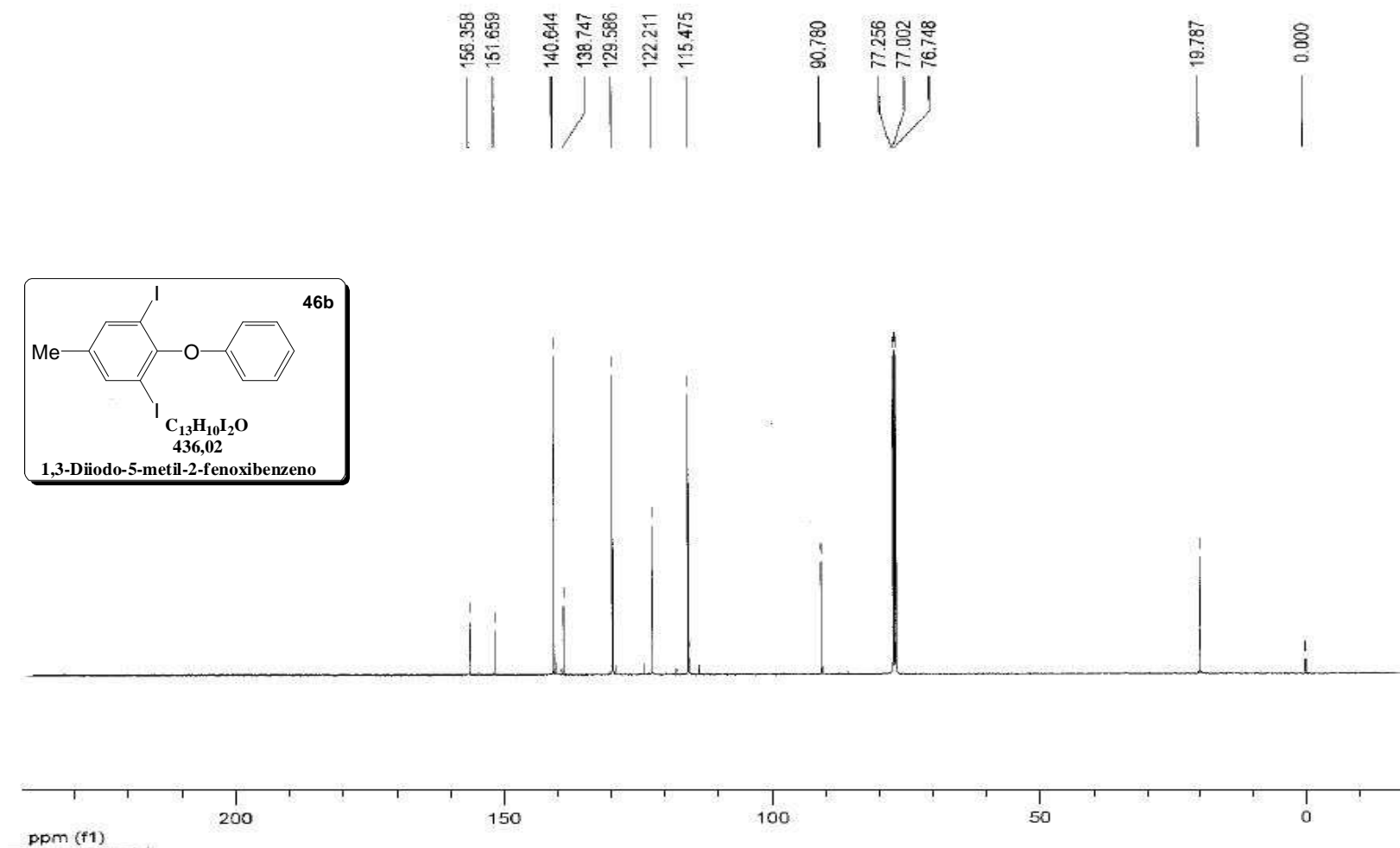
**Figura 19.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  300 MHz ( $\text{CDCl}_3$ , ppm) obtido do composto **46a**.



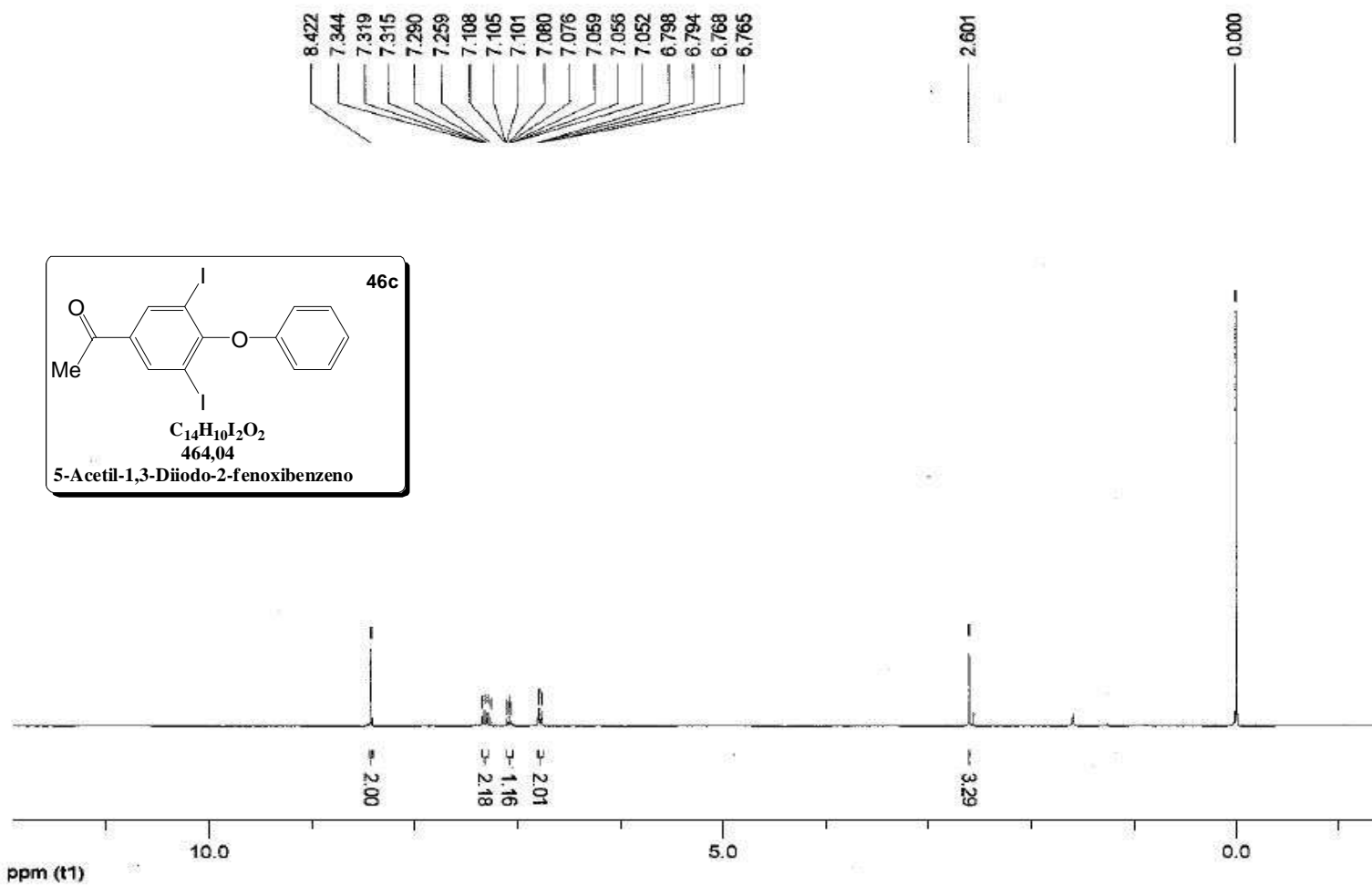
**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46a**.



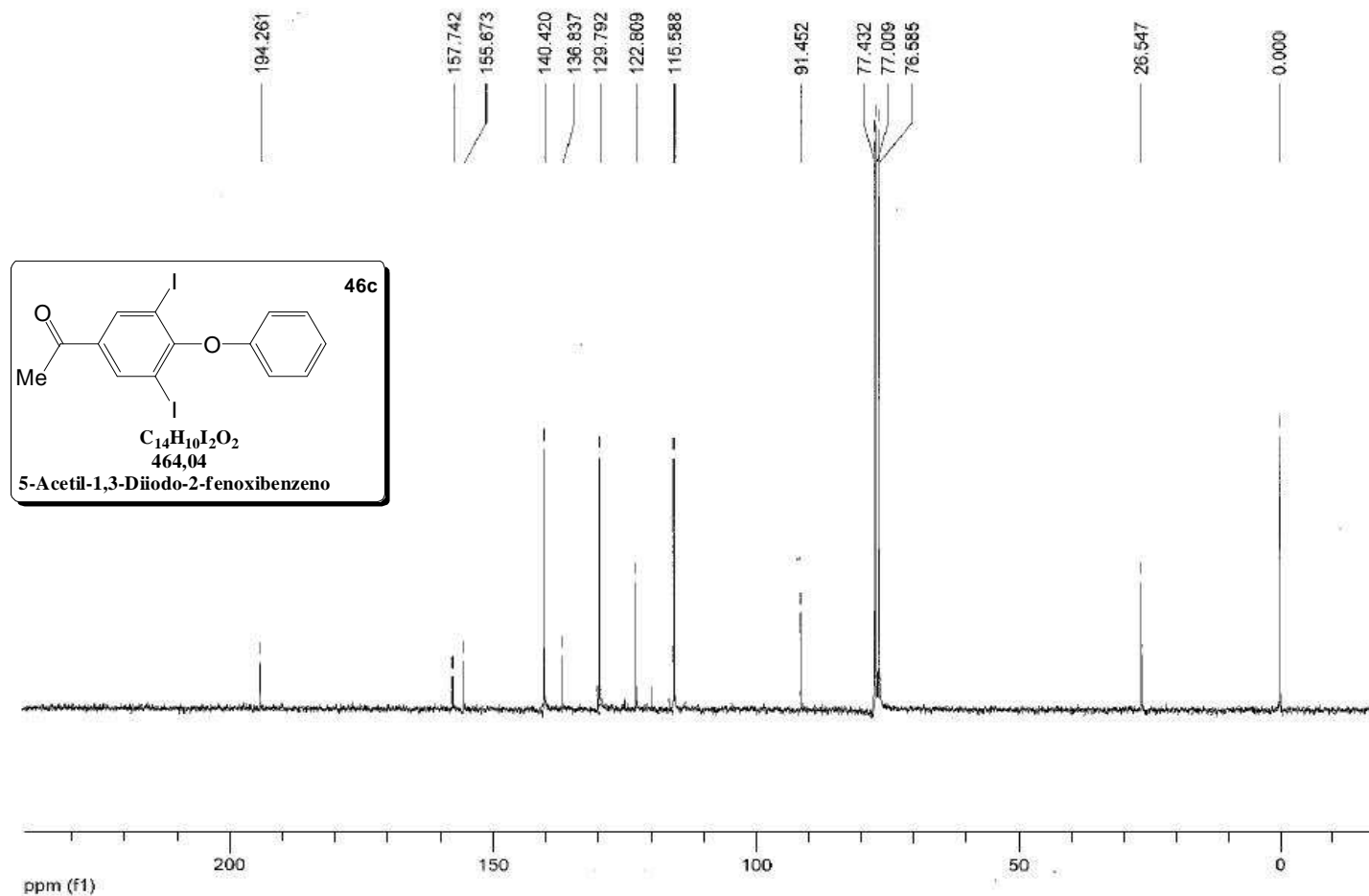
**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1H$  500 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46b**.



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  125 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46b**.

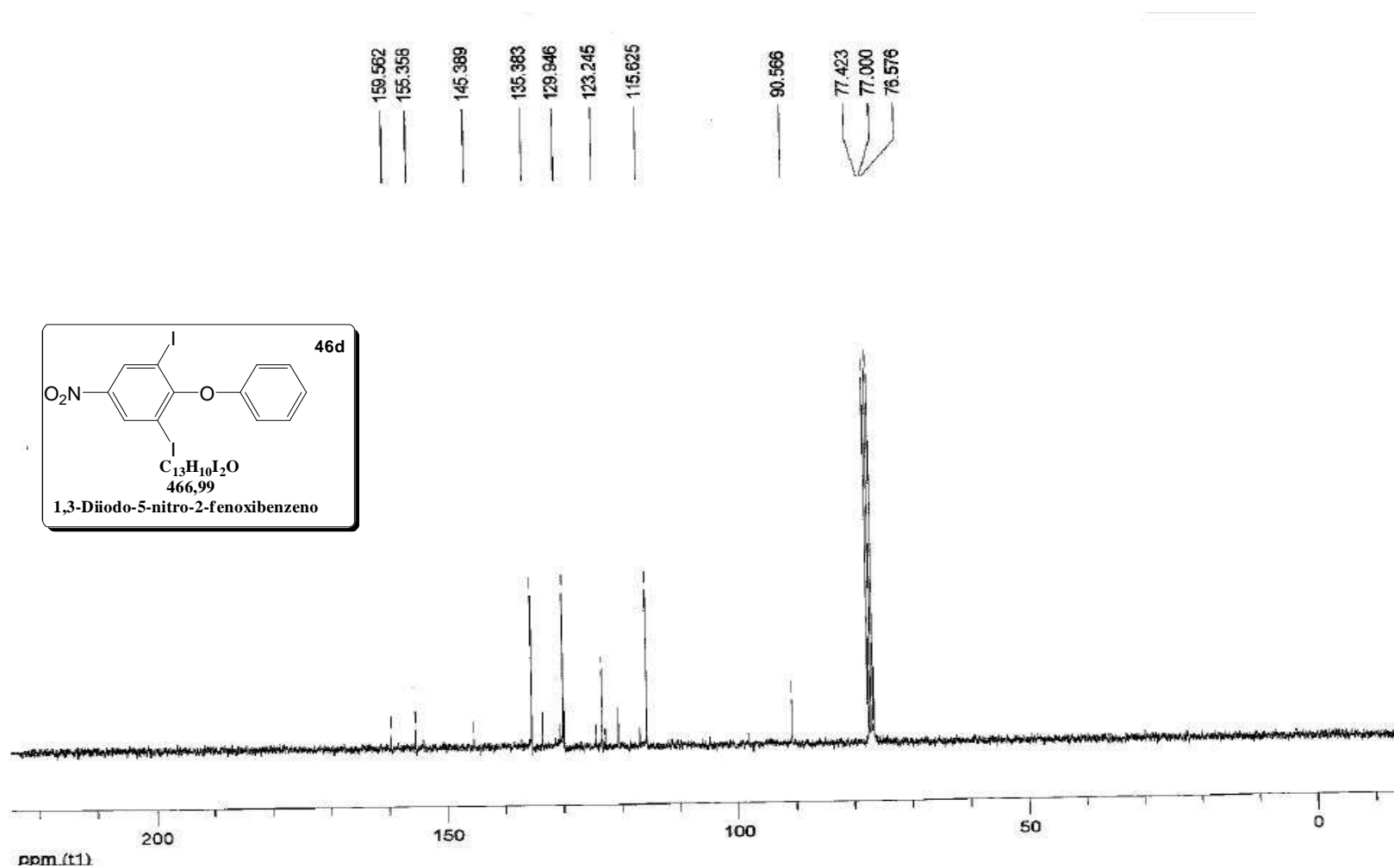


**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1H$  300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm) obtido do composto **46c**.

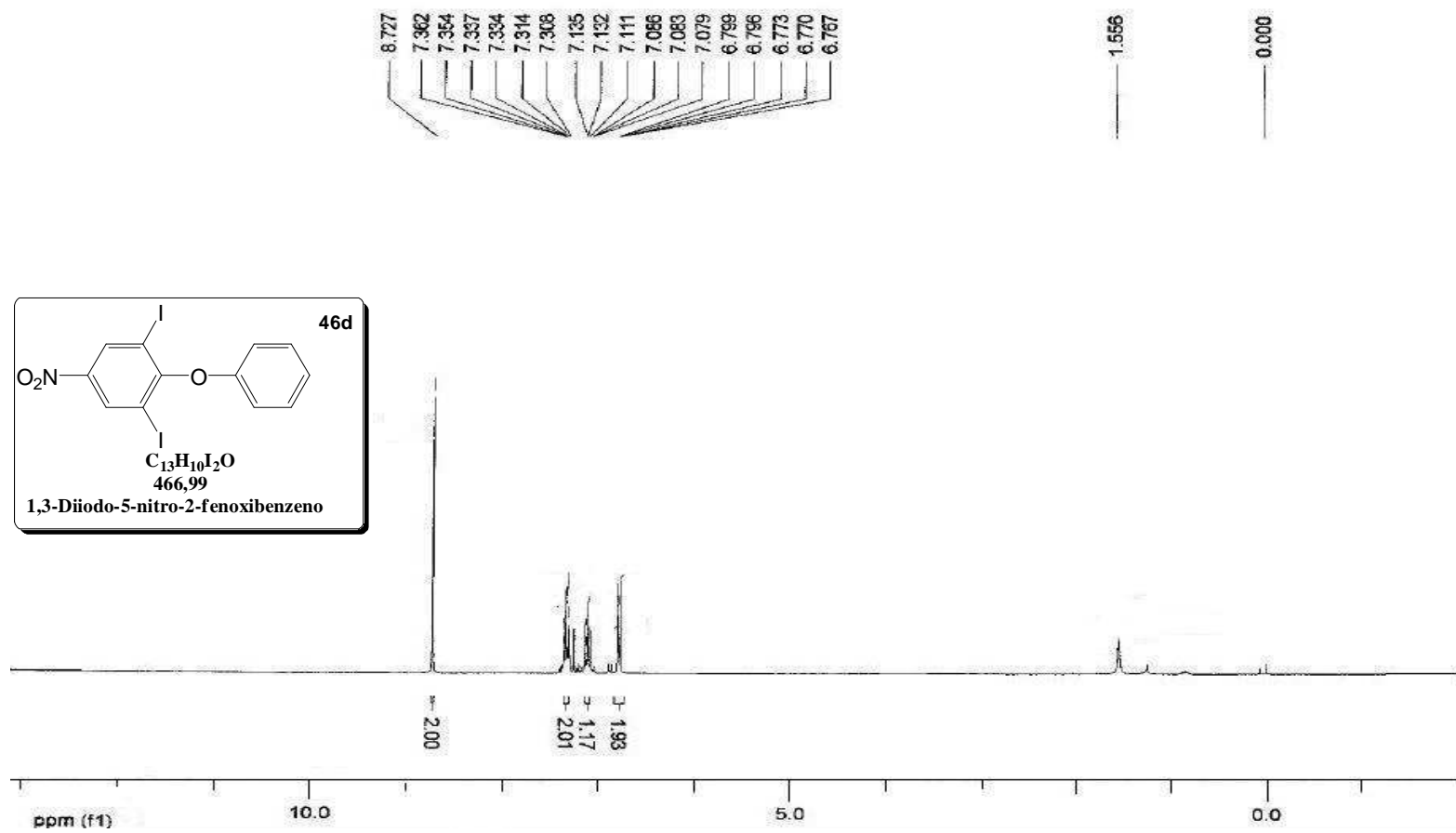


**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46c**.





**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1H$  300 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46d**.



**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46d**.

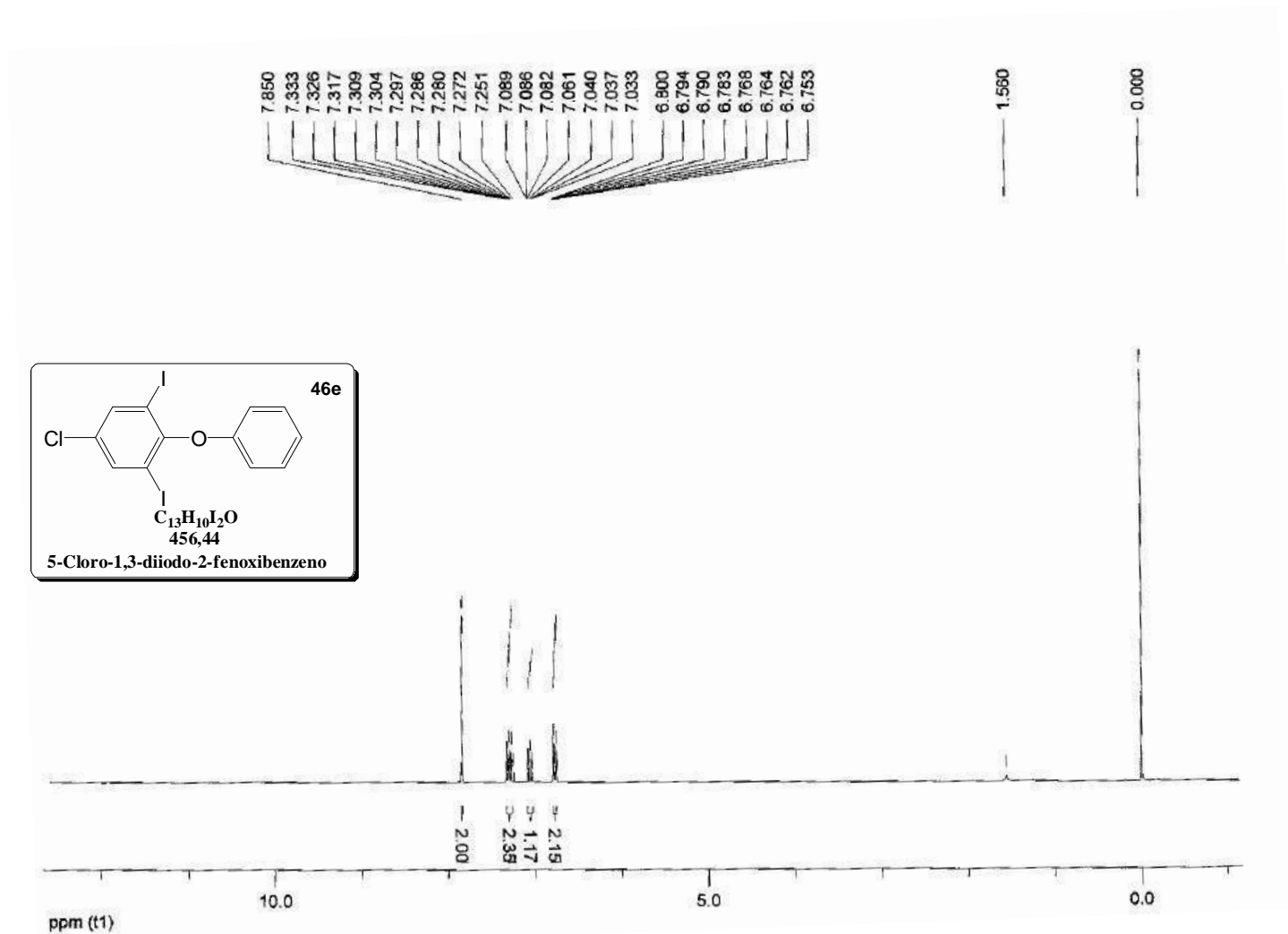
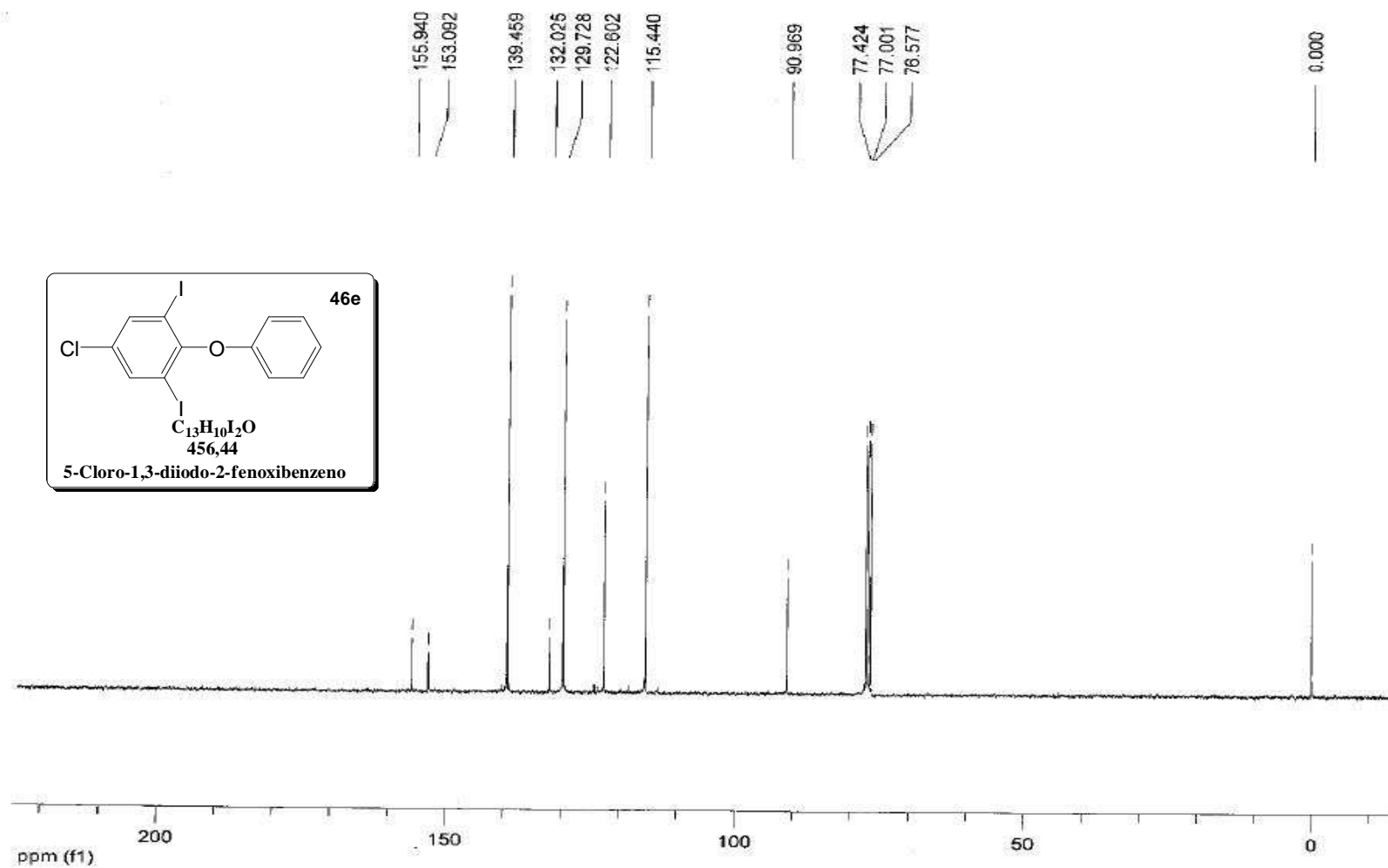
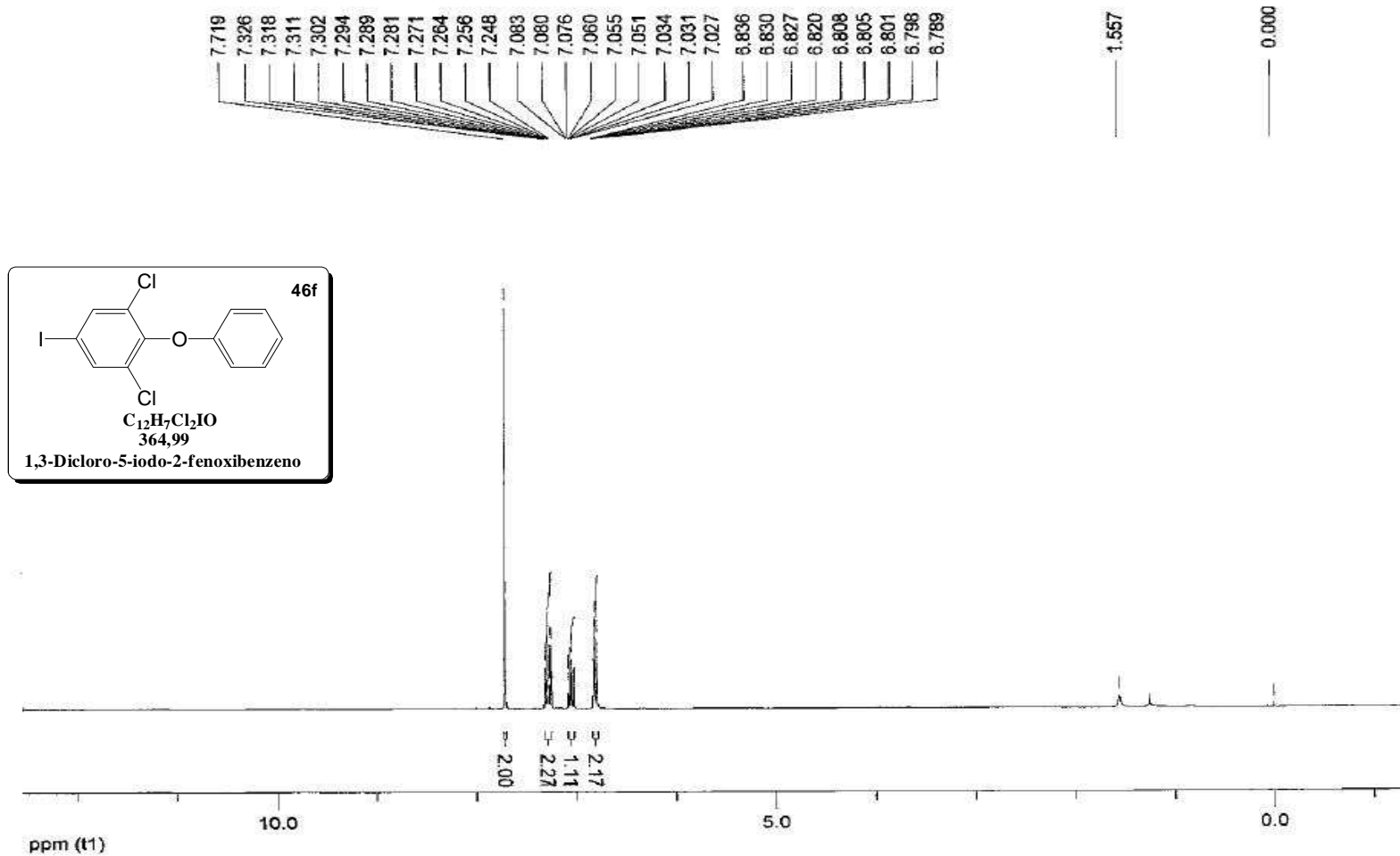


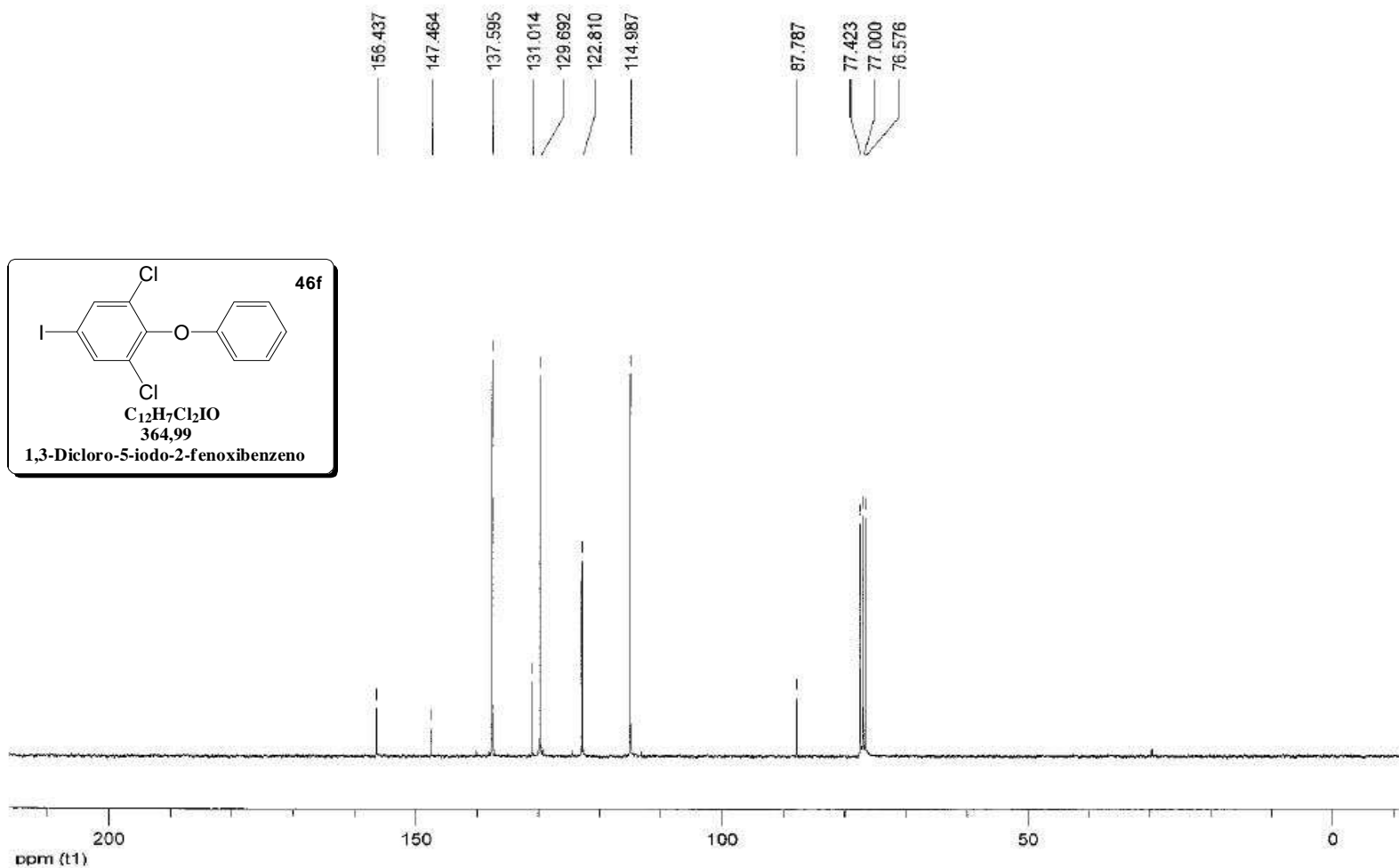
Figura 27. Espectro de RMN de  $^1H$  300 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46e**.



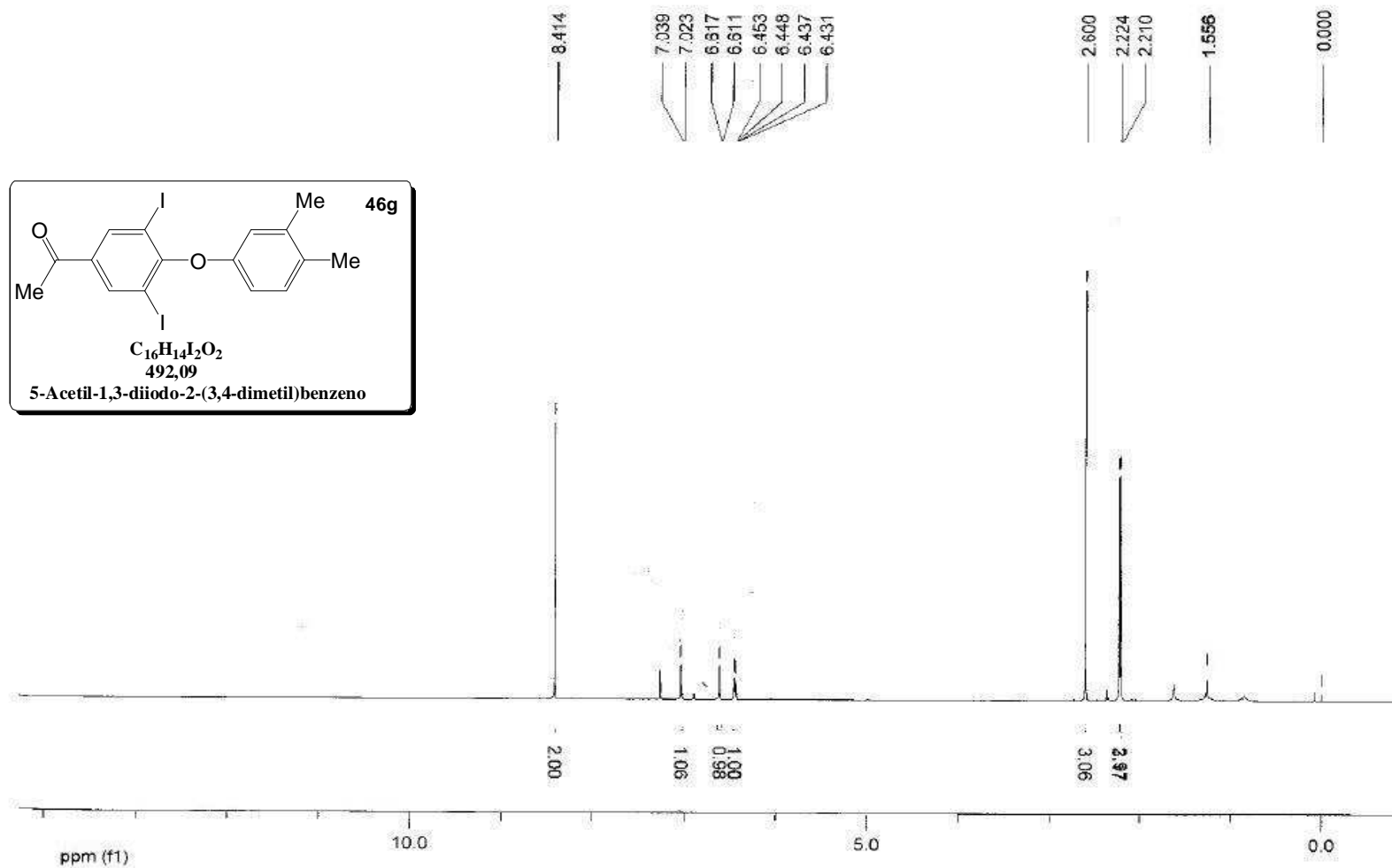
**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46e**.



**Figura 29.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm) obtido do composto **46f**.



**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46f**.



**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1H$  300 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46g**.

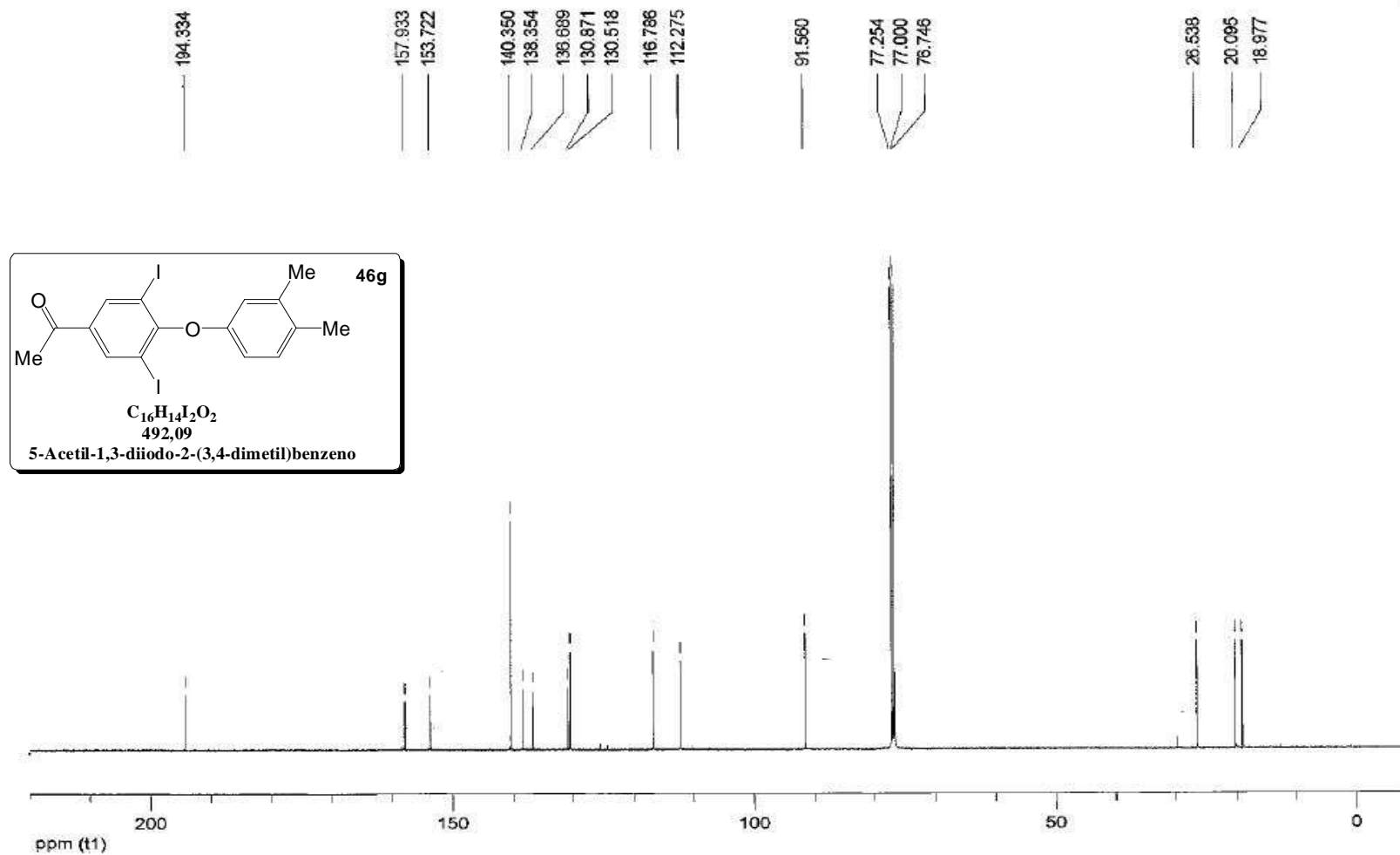
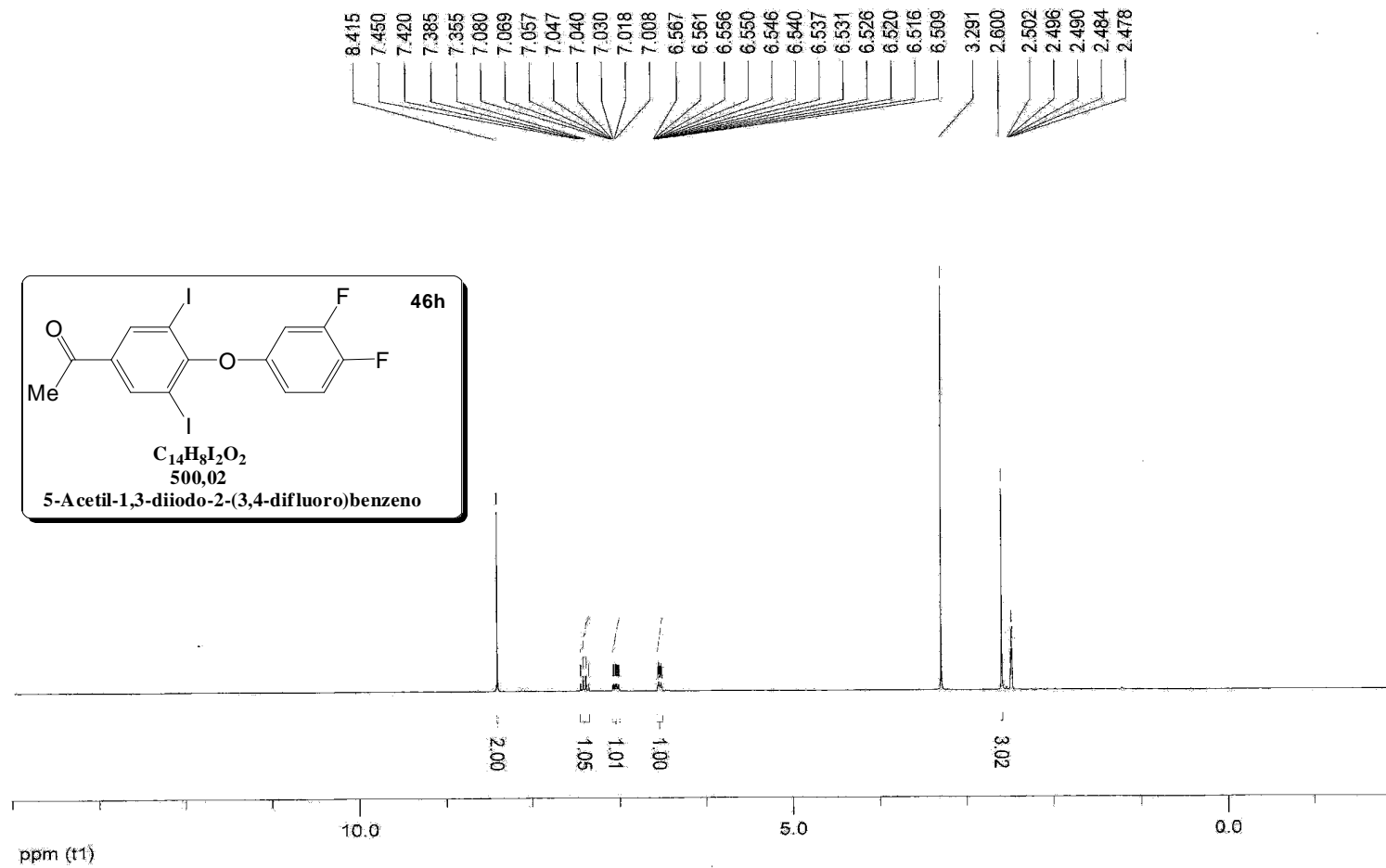
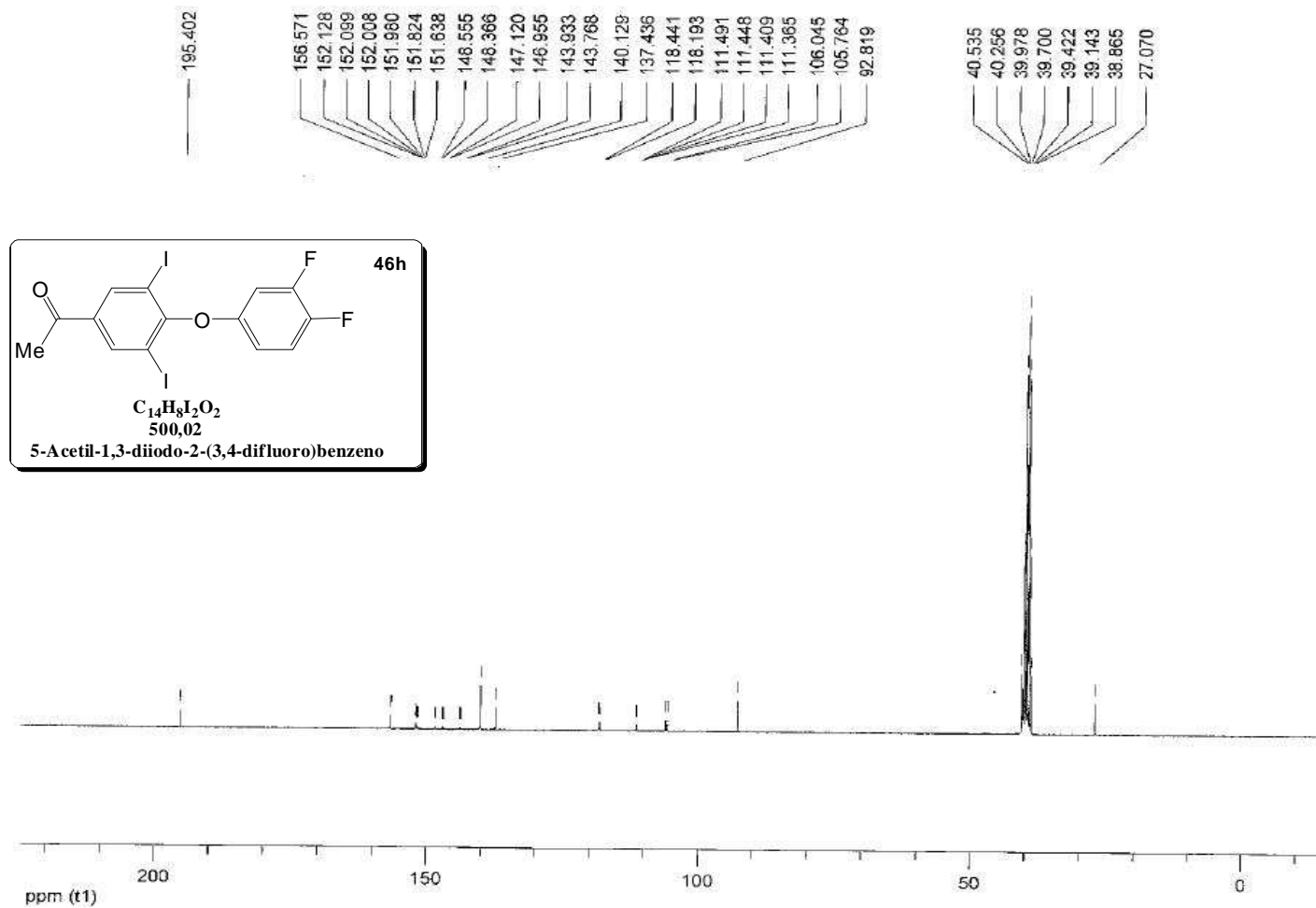


Figura 32. Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46g**.





**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1H$  300 MHz ( $DMSO-d_6$ , ppm) obtido do composto **46h**.



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  75 MHz (DMSO- $d_6$ , ppm) obtido do composto **46h**.

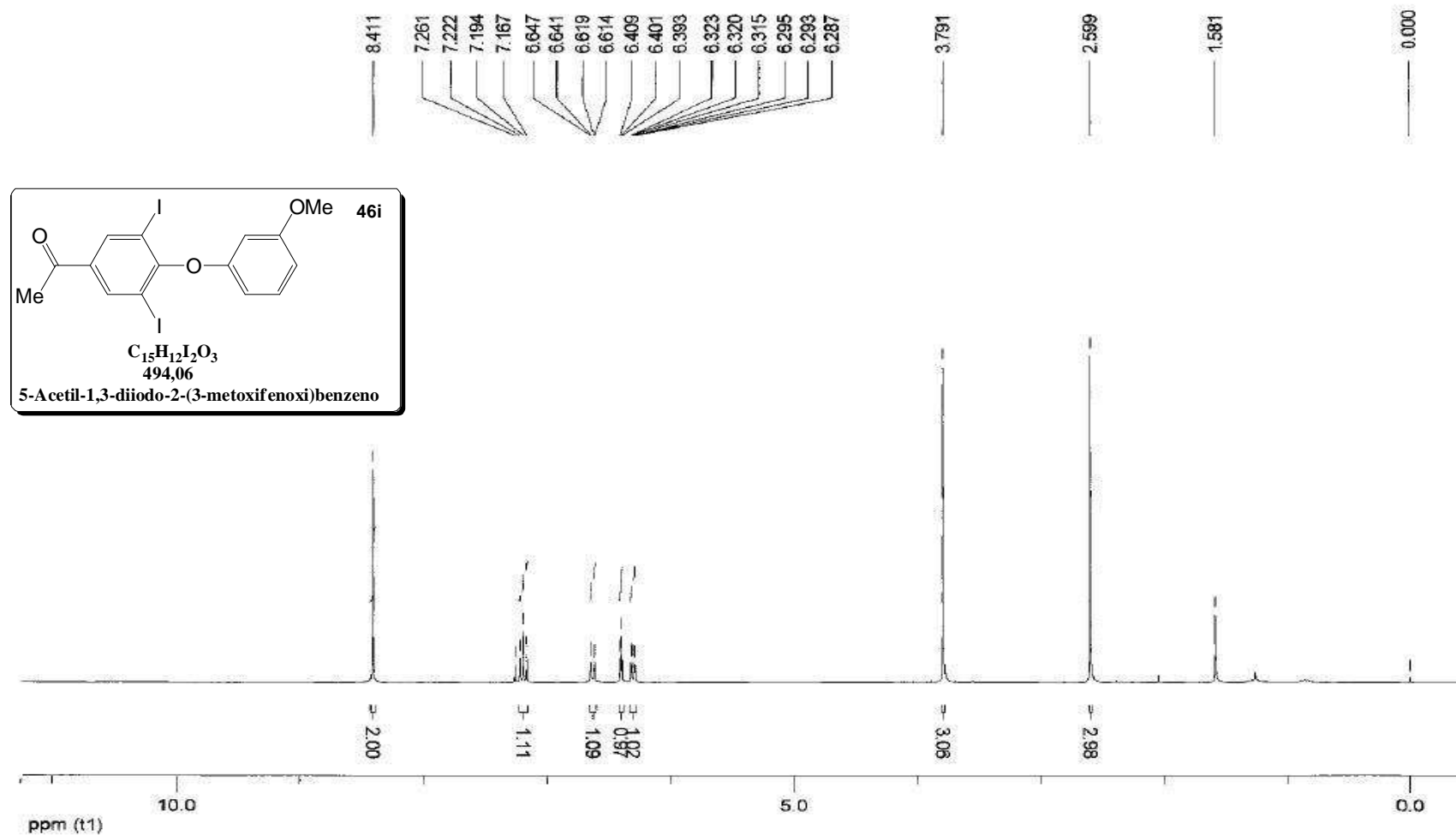
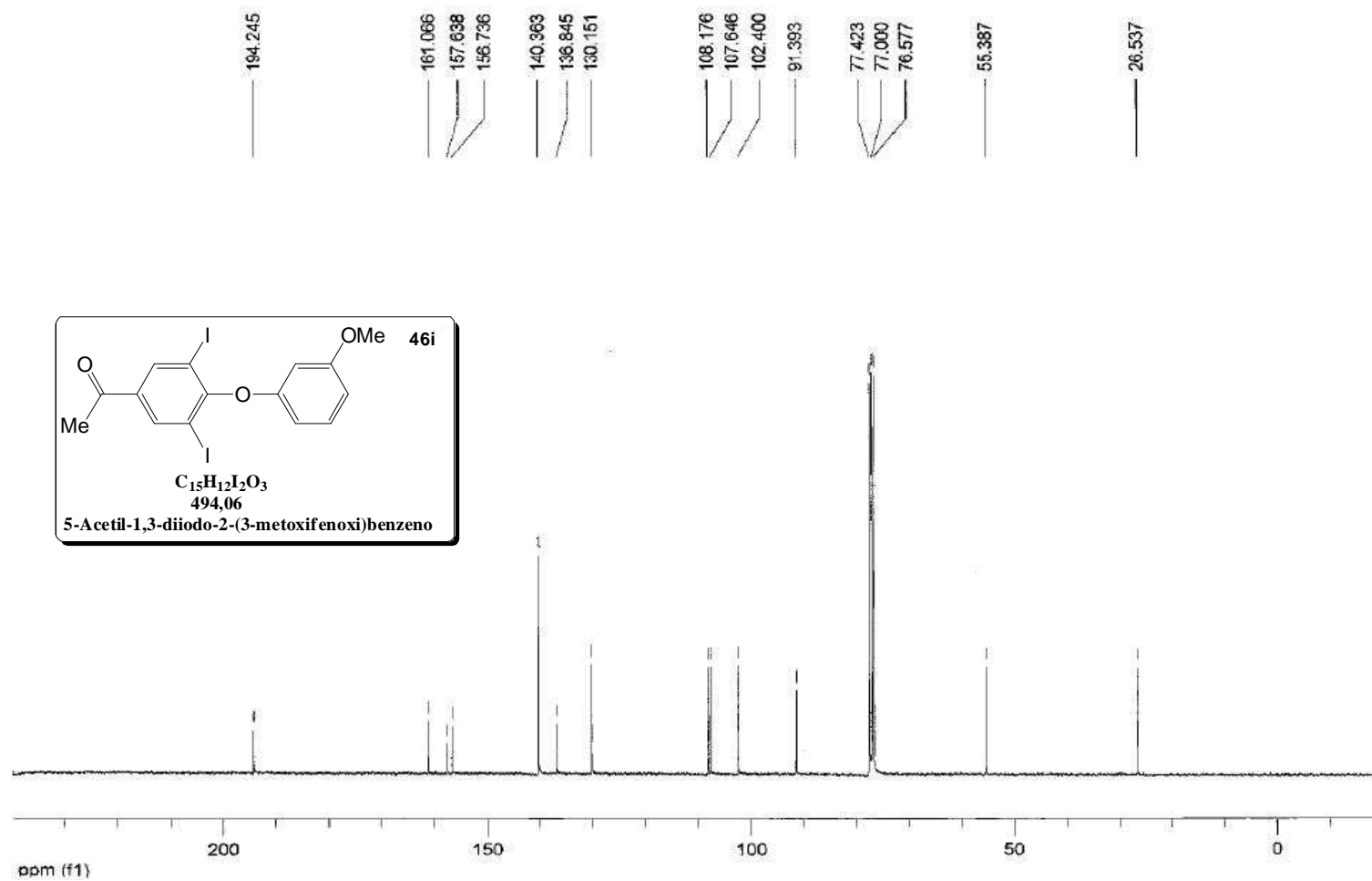


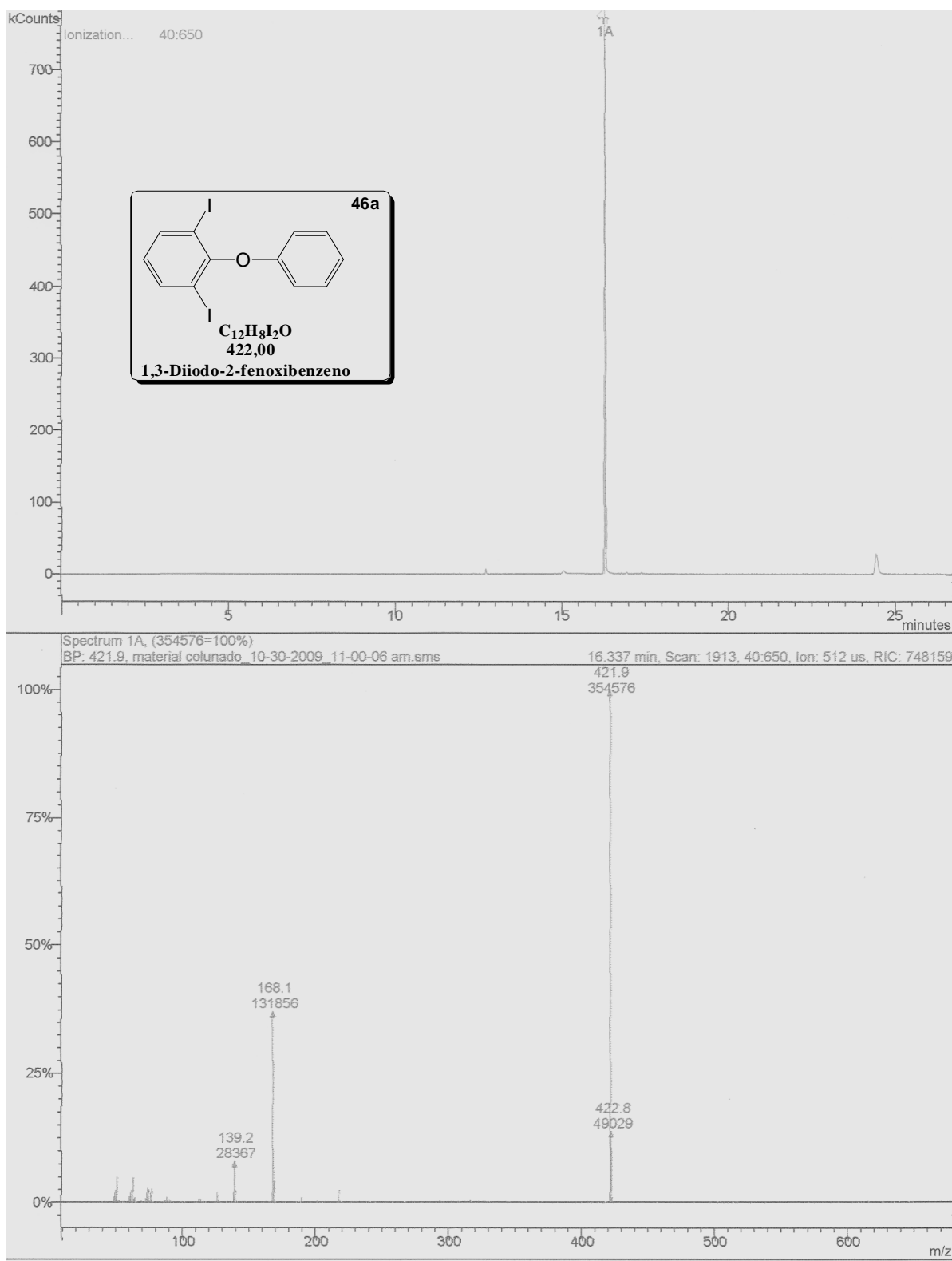
Figura 35. Espectro de RMN de  $^1H$  300 MHz (CDCl<sub>3</sub>, ppm) obtido do composto 46i.



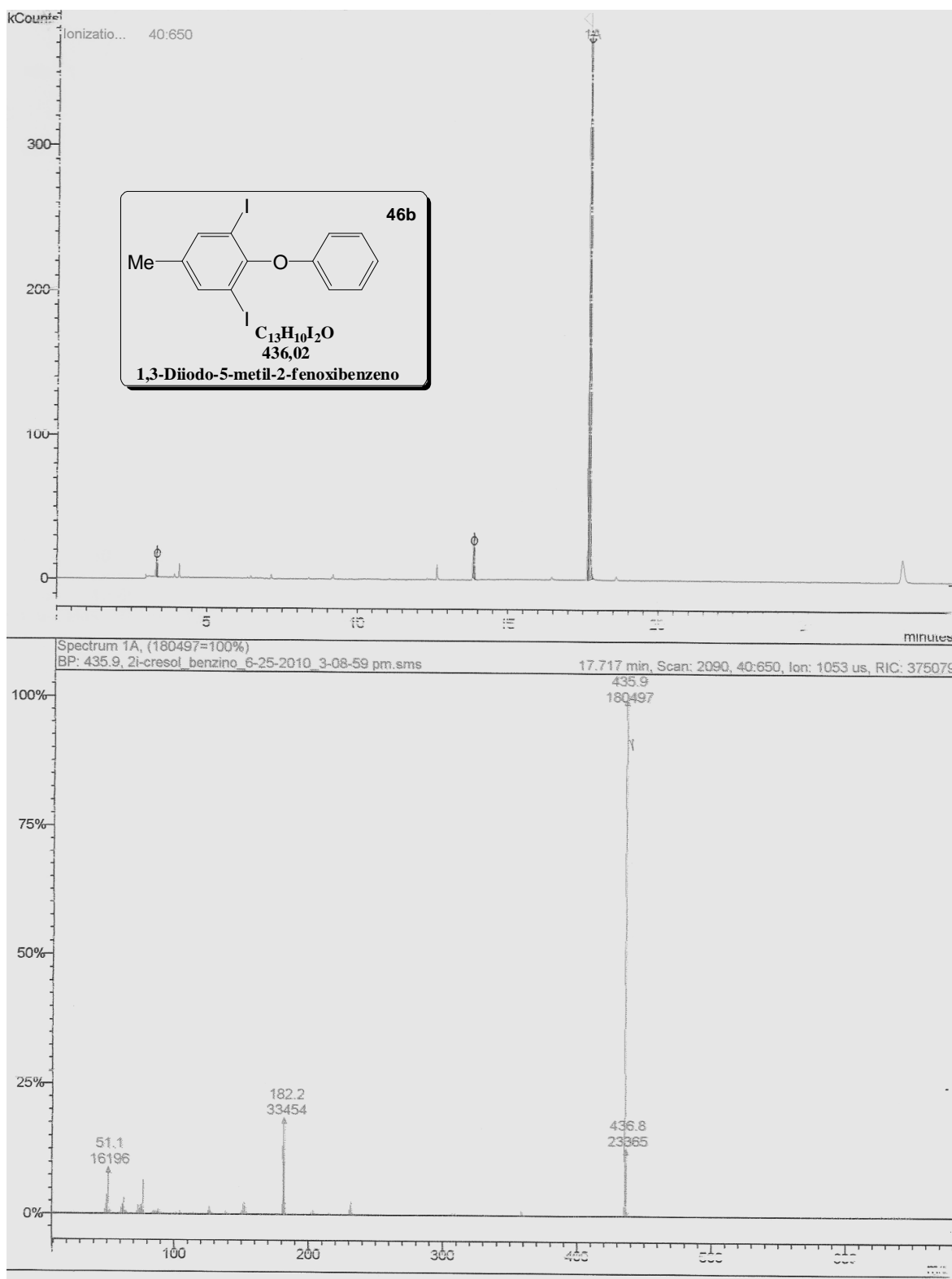
**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^{13}C$  300 MHz ( $CDCl_3$ , ppm) obtido do composto **46i**.

## **Anexo B**

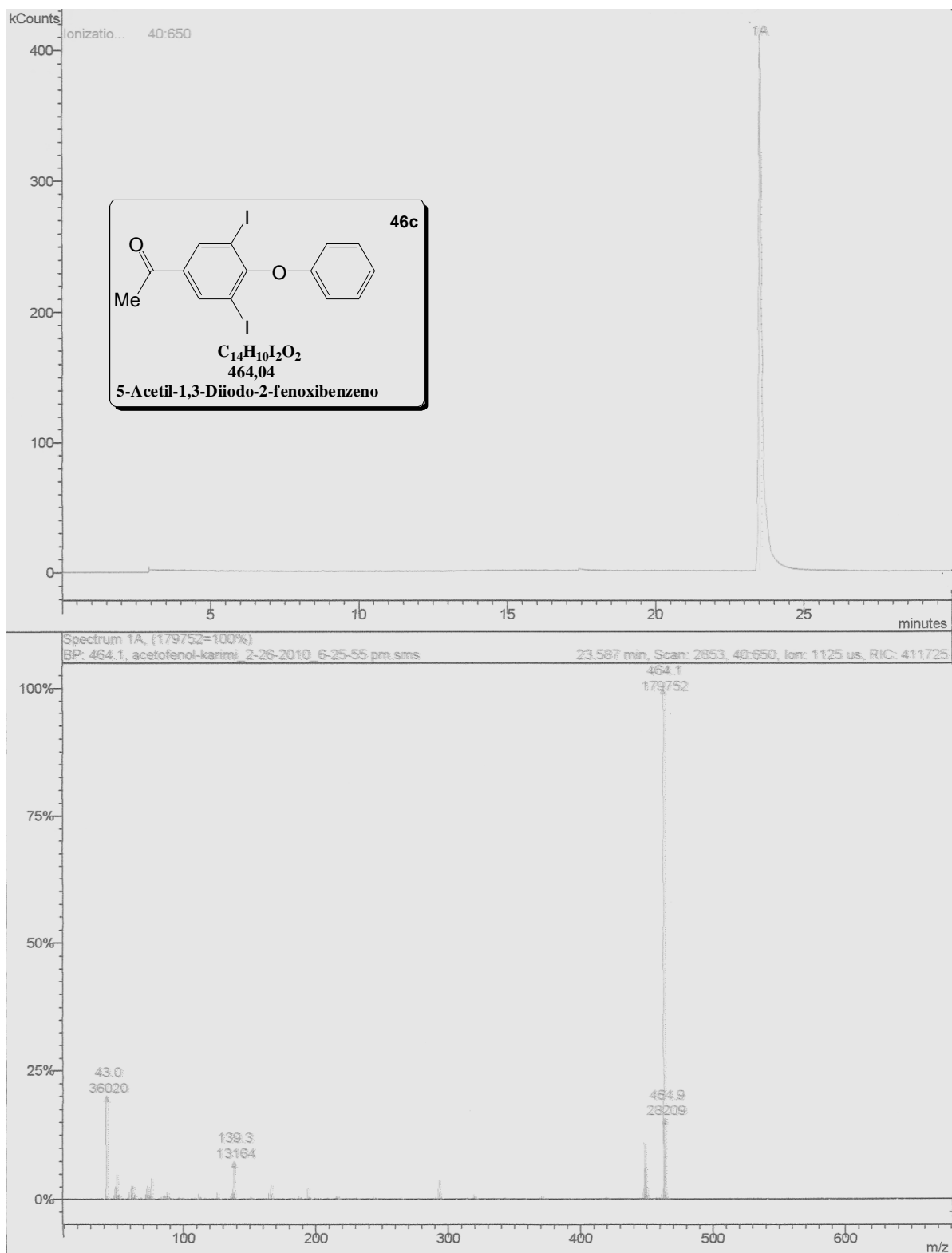
### ***Cromatogramas e espectros de massas de baixa resolução dos éteres diarílicos halogenados sintetizados***



**Figura 37.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46a** em hexano.

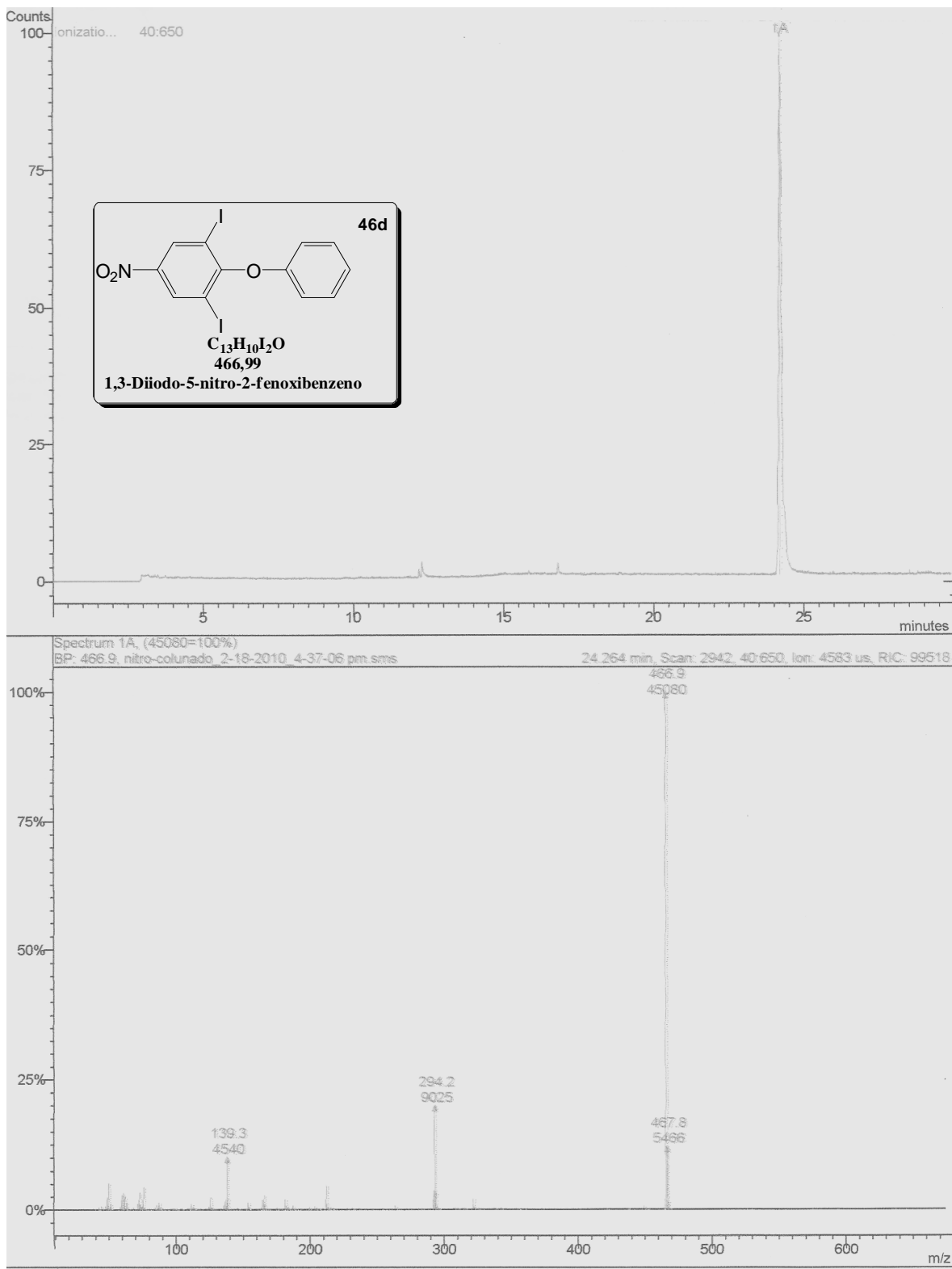


**Figura 38.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46b** em hexano.

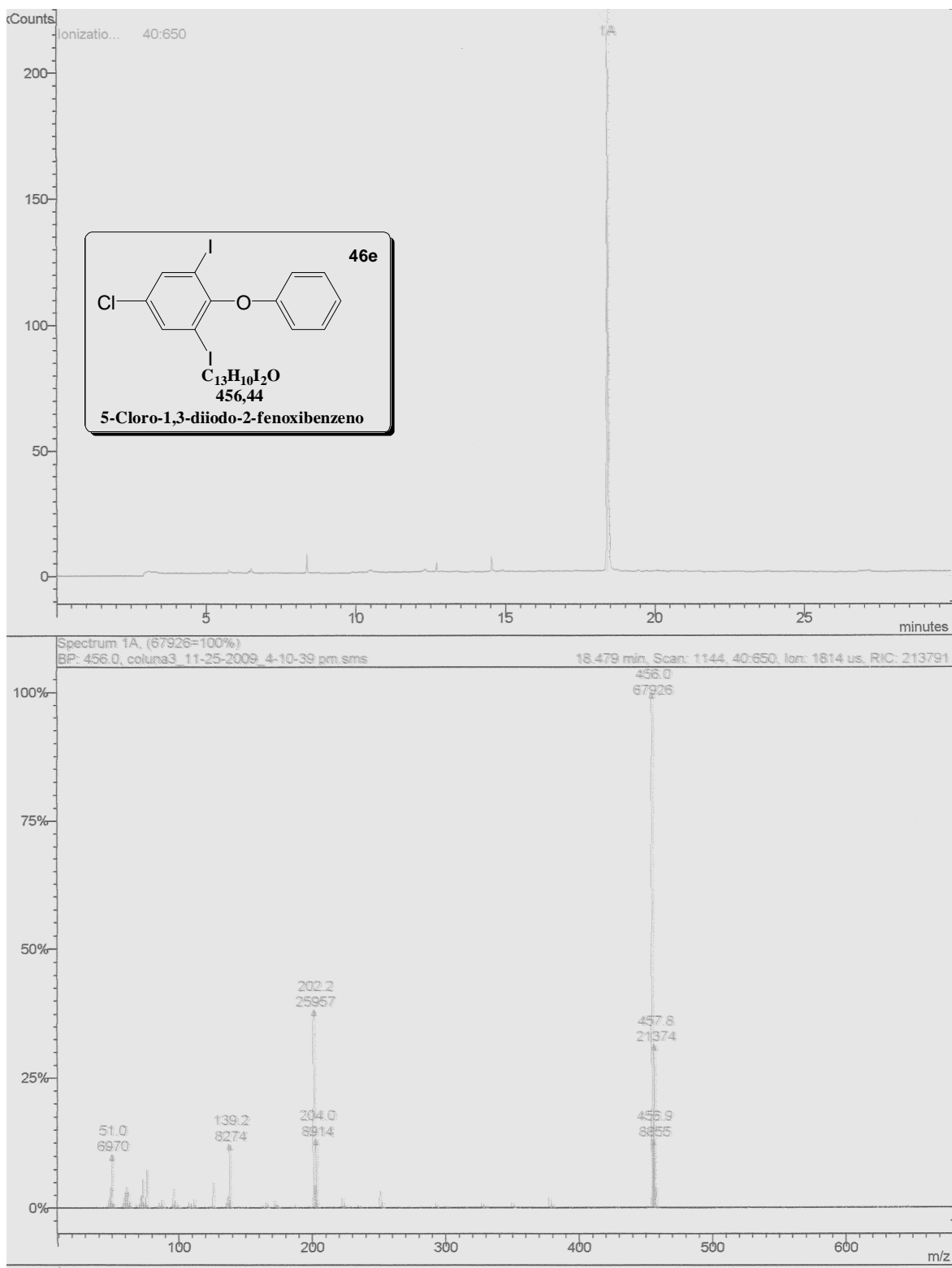


**Figura 39.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46c** em hexano.

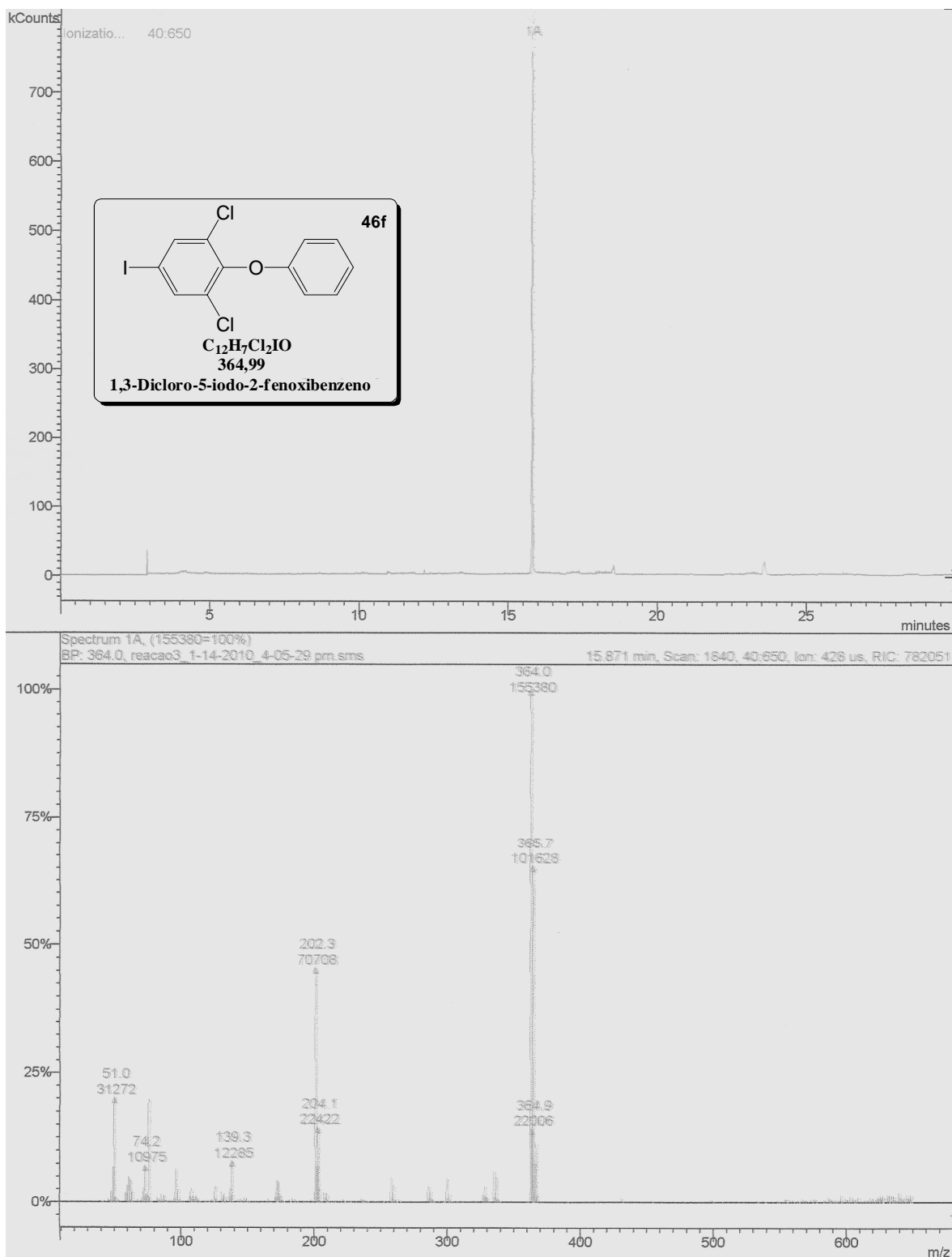




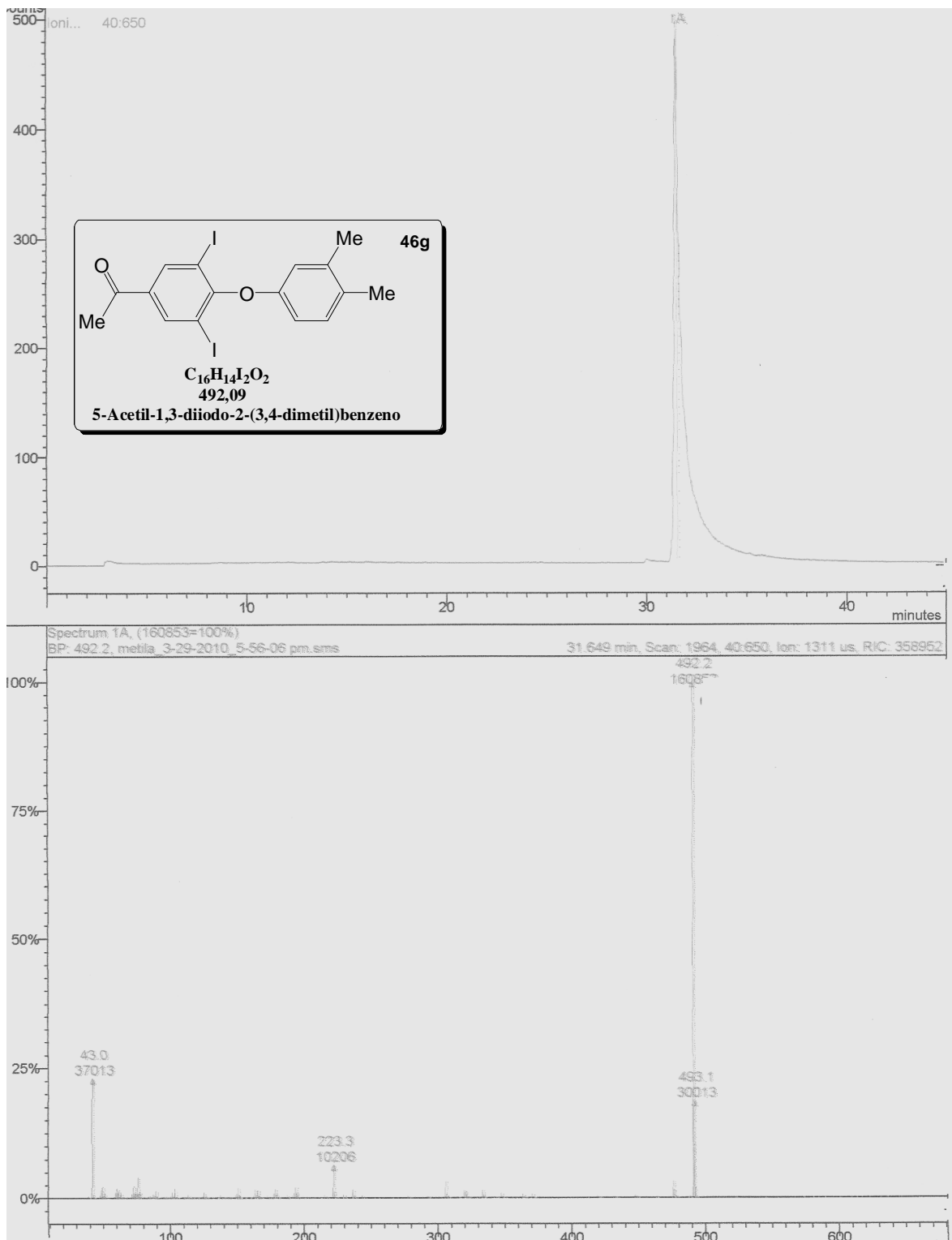
**Figura 40.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46d** em hexano.



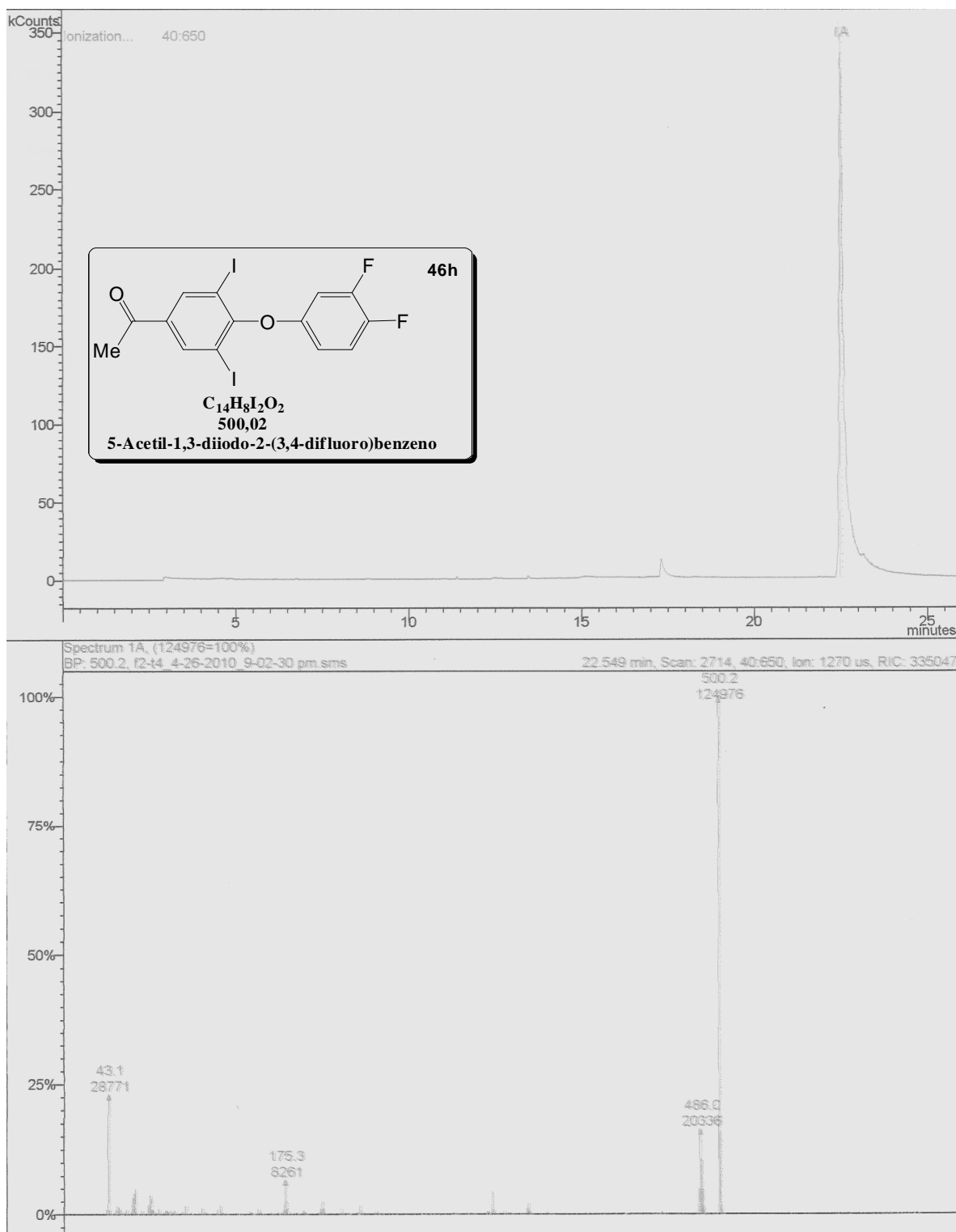
**Figura 41.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46e** em hexano.



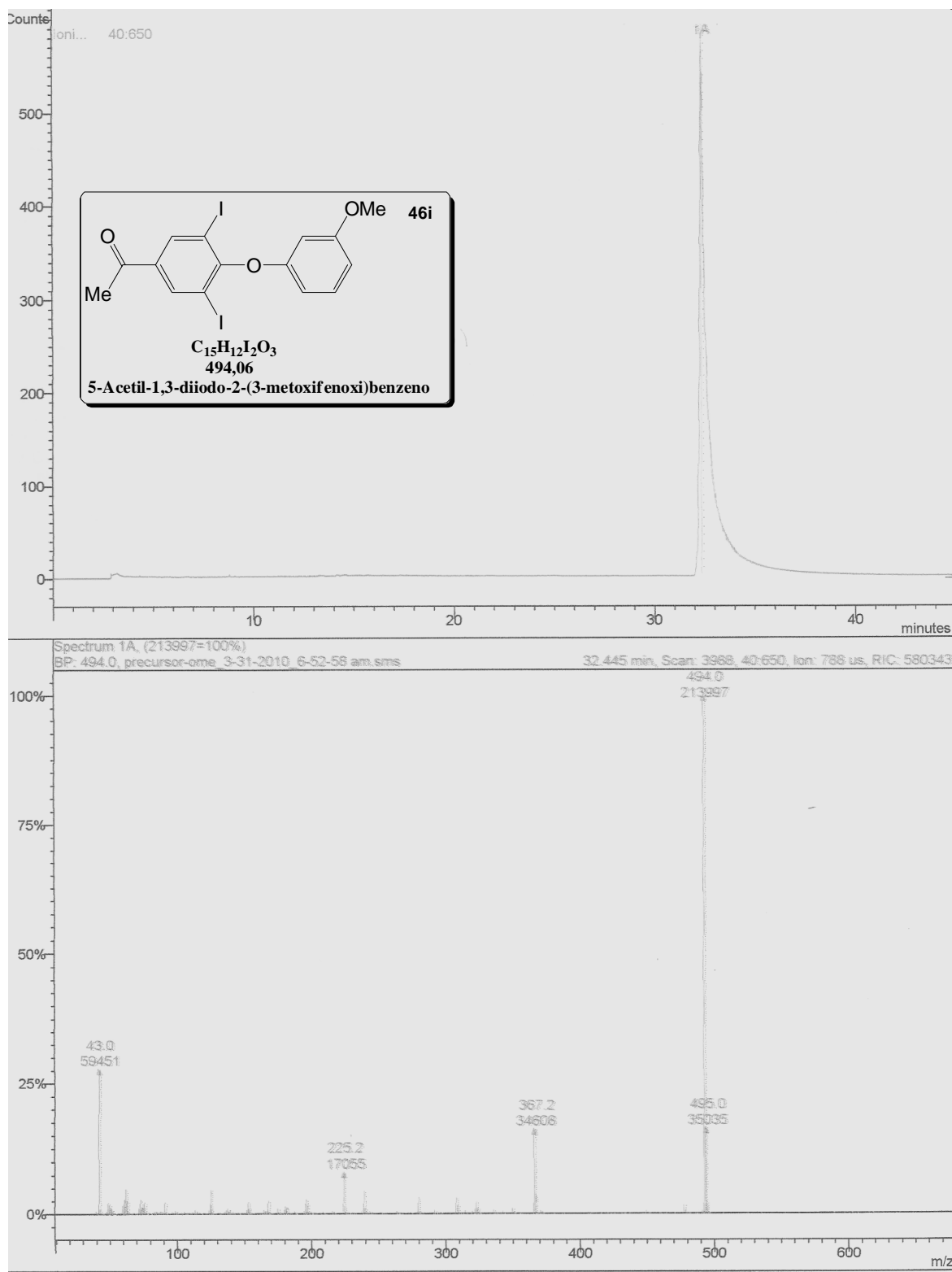
**Figura 42.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46f** em hexano.



**Figura 43.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46g** em hexano.



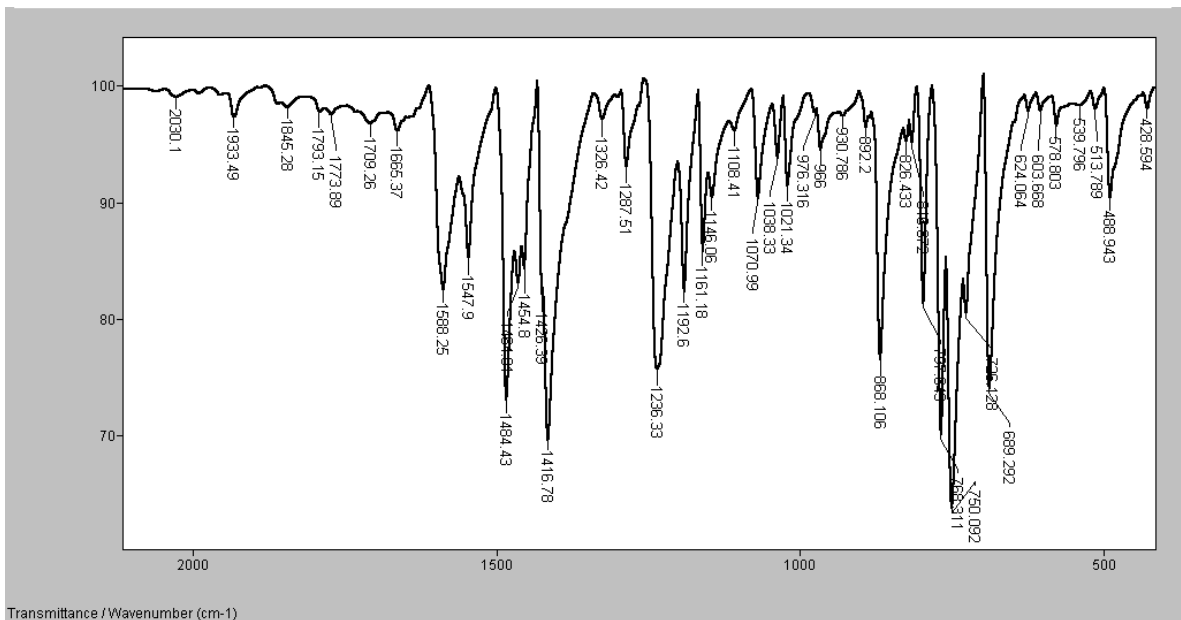
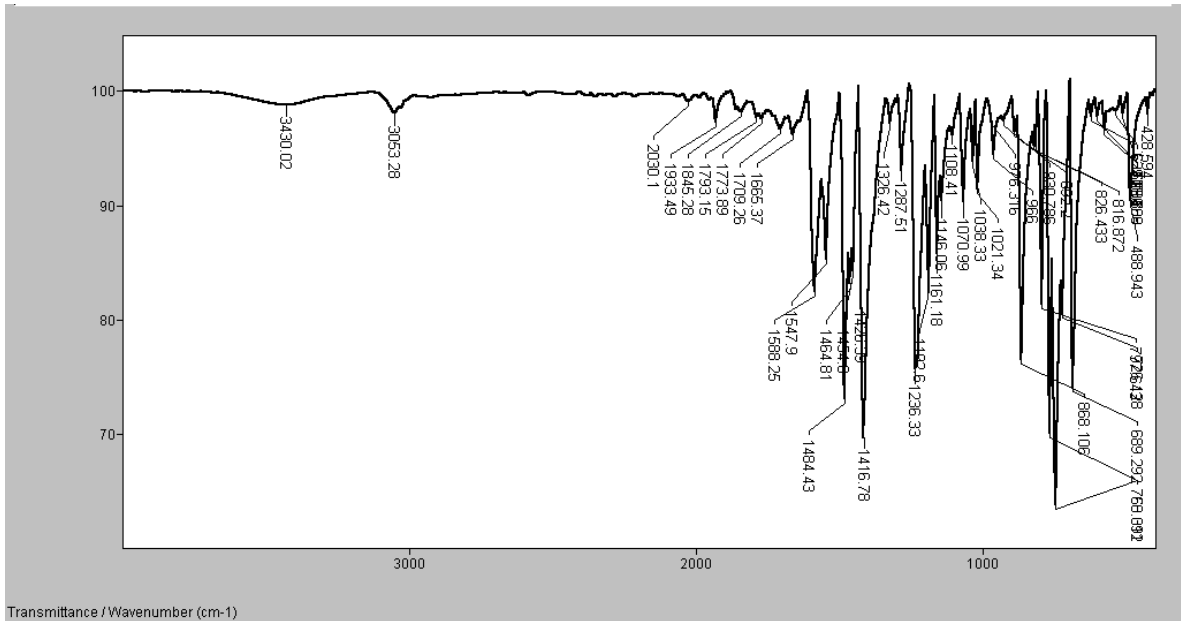
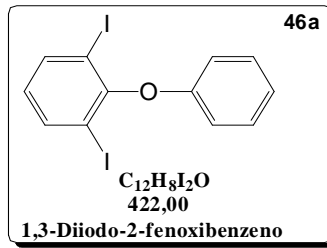
**Figura 44.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46h** em hexano.



**Figura 45.** Cromatograma e espectro de massas de baixa resolução obtidos do composto **46i** em hexano.

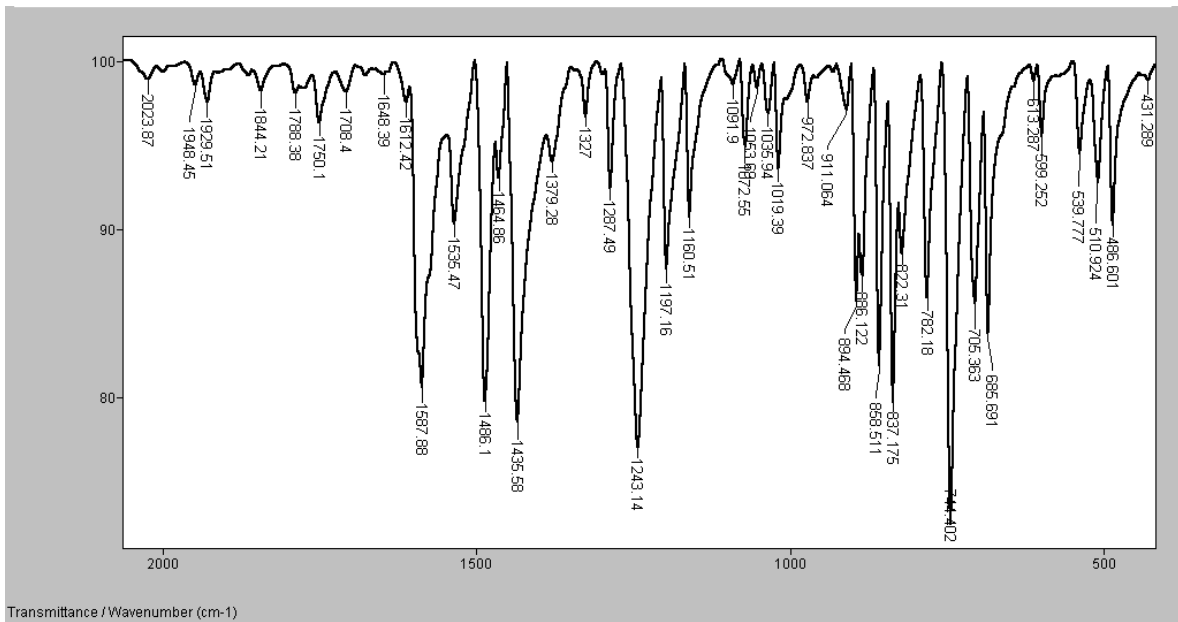
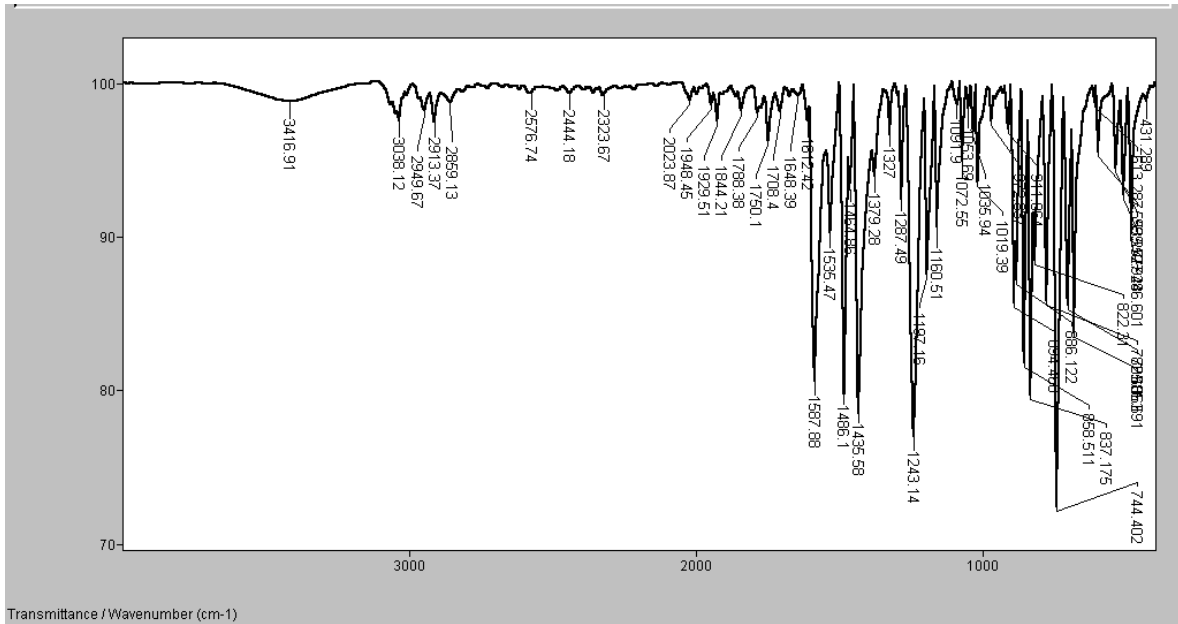
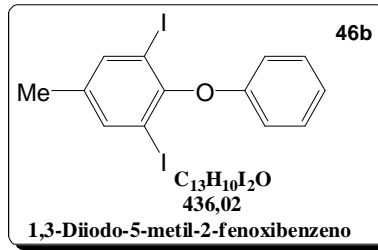
## **Anexo C**

### ***Espectros no infravermelho dos éteres diarílicos halogenados sintetizados***

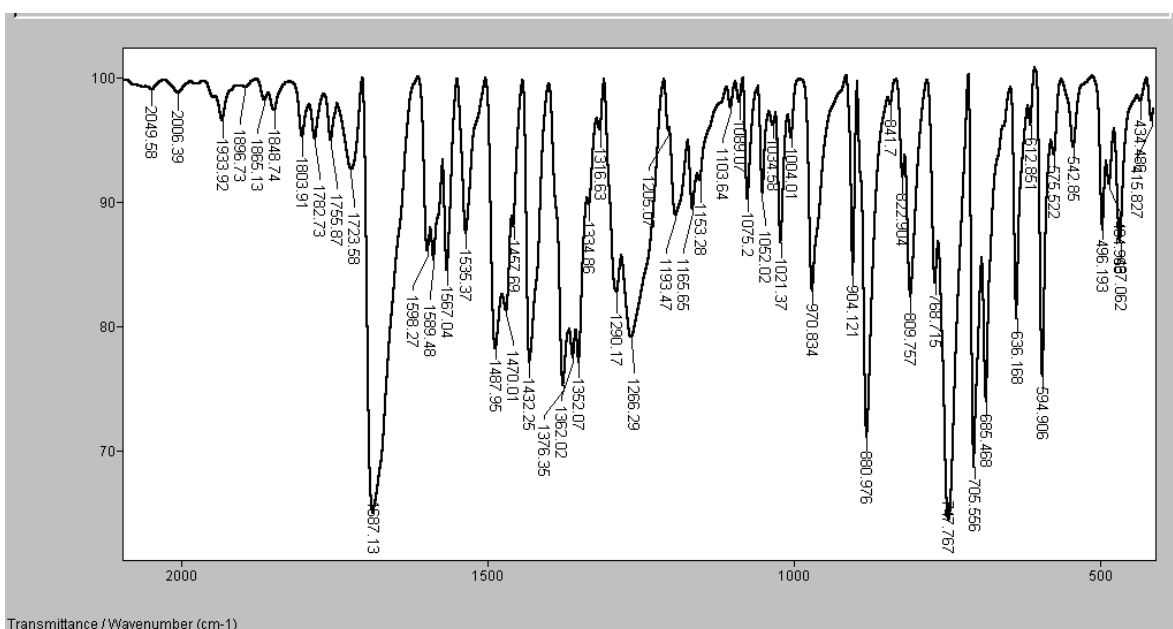
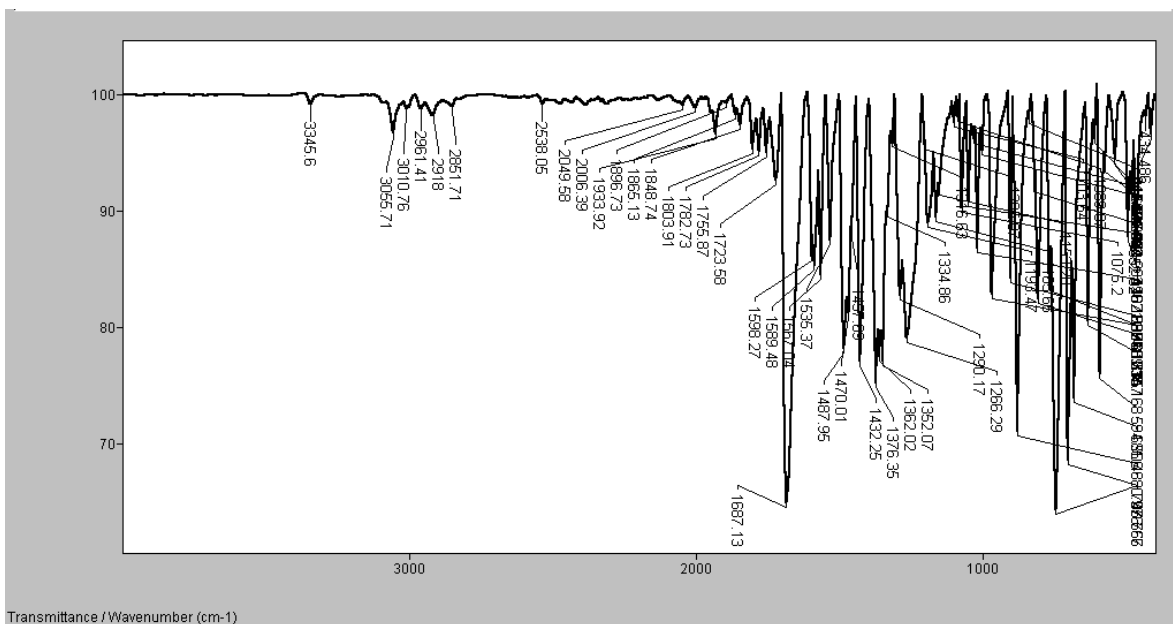
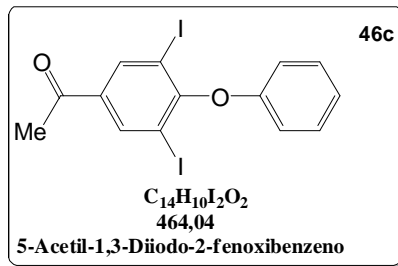


**Figura 46.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46a** em pastilha de KBr.

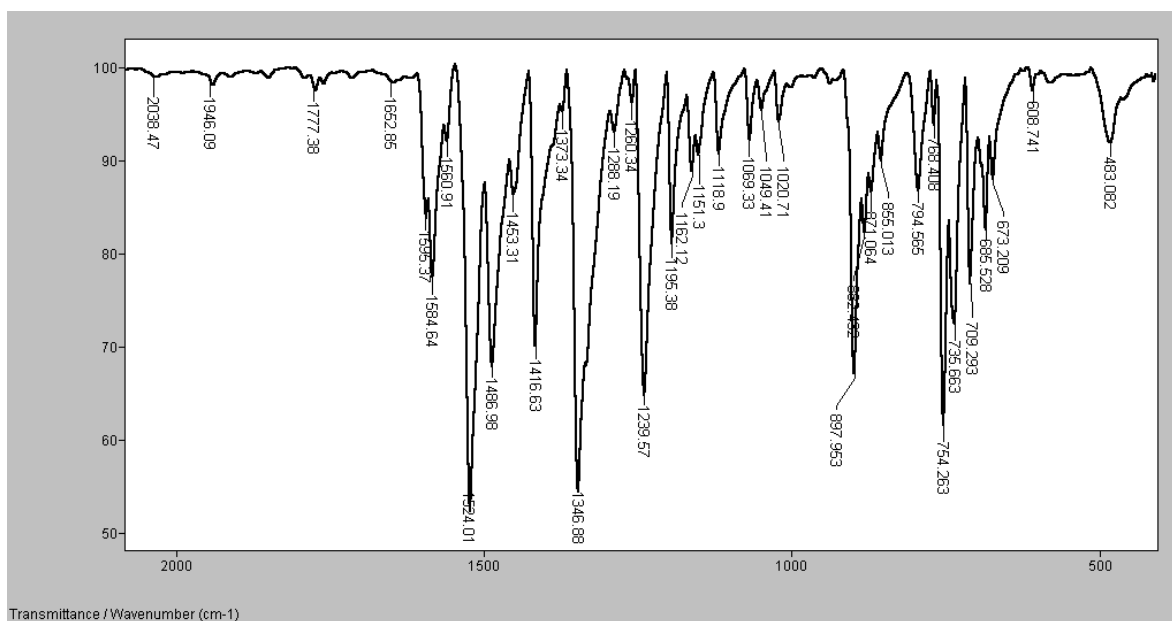
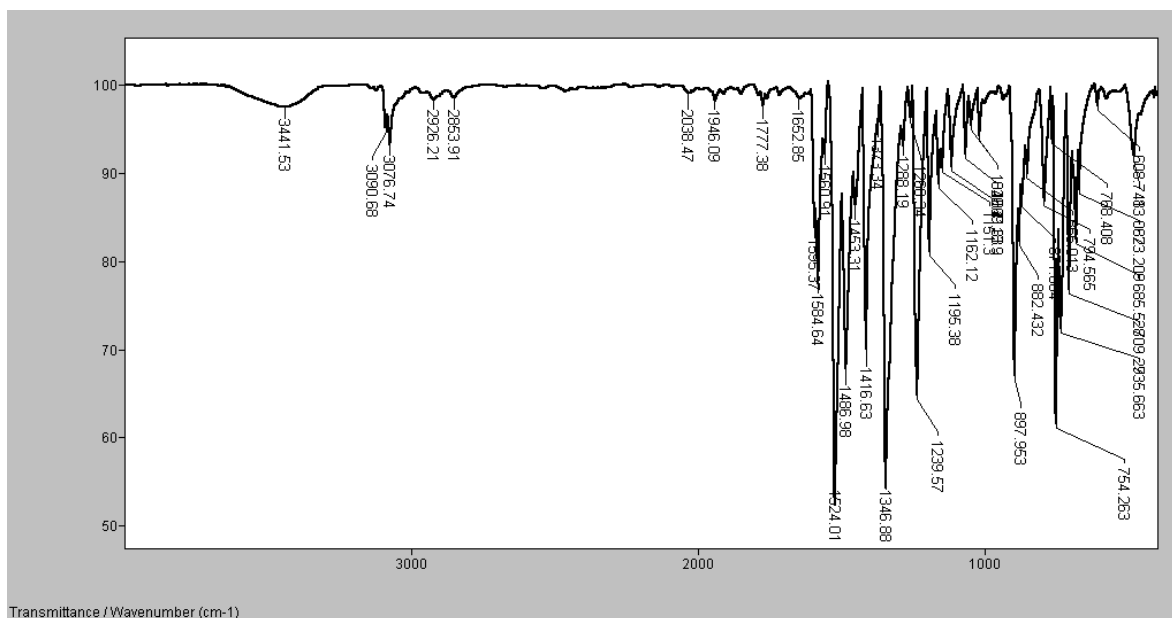
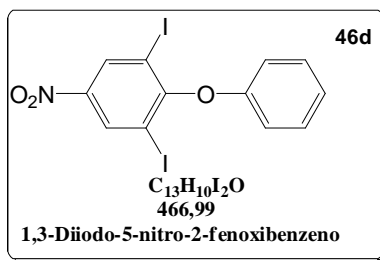




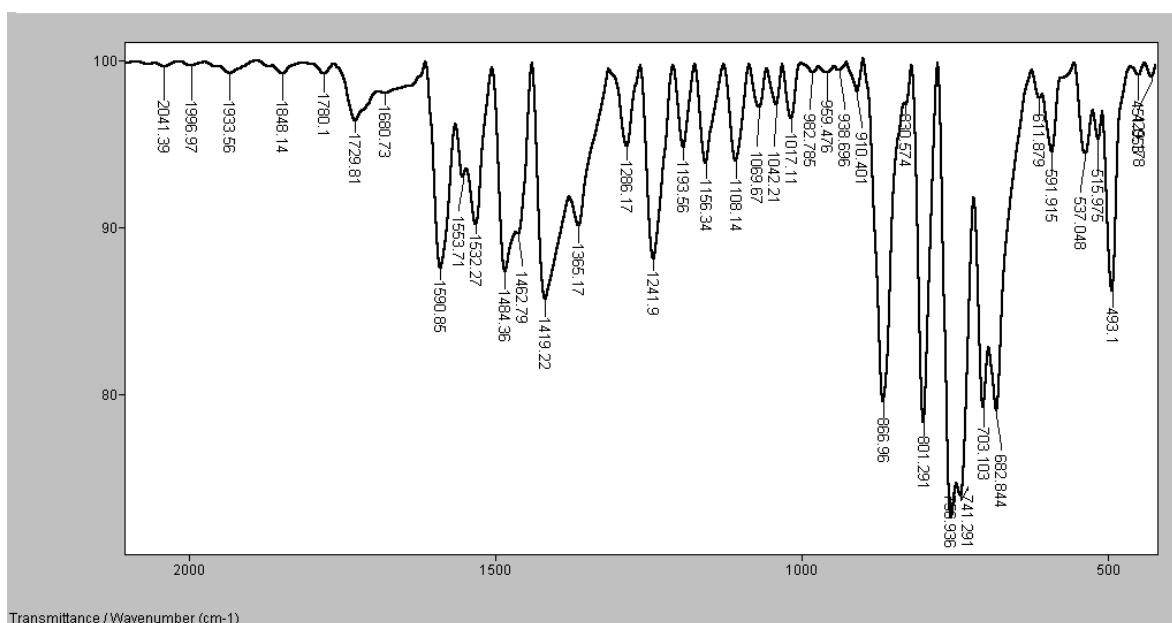
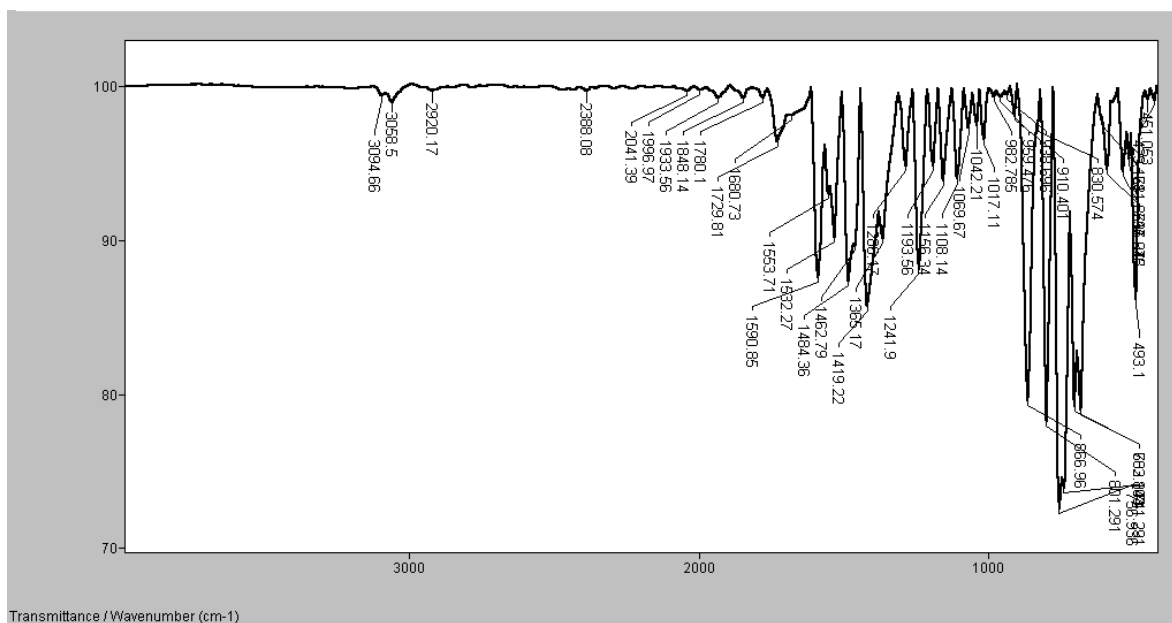
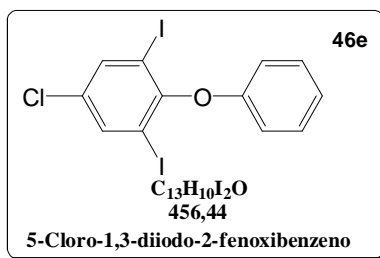
**Figura 47.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46b** em pastilha de KBr.



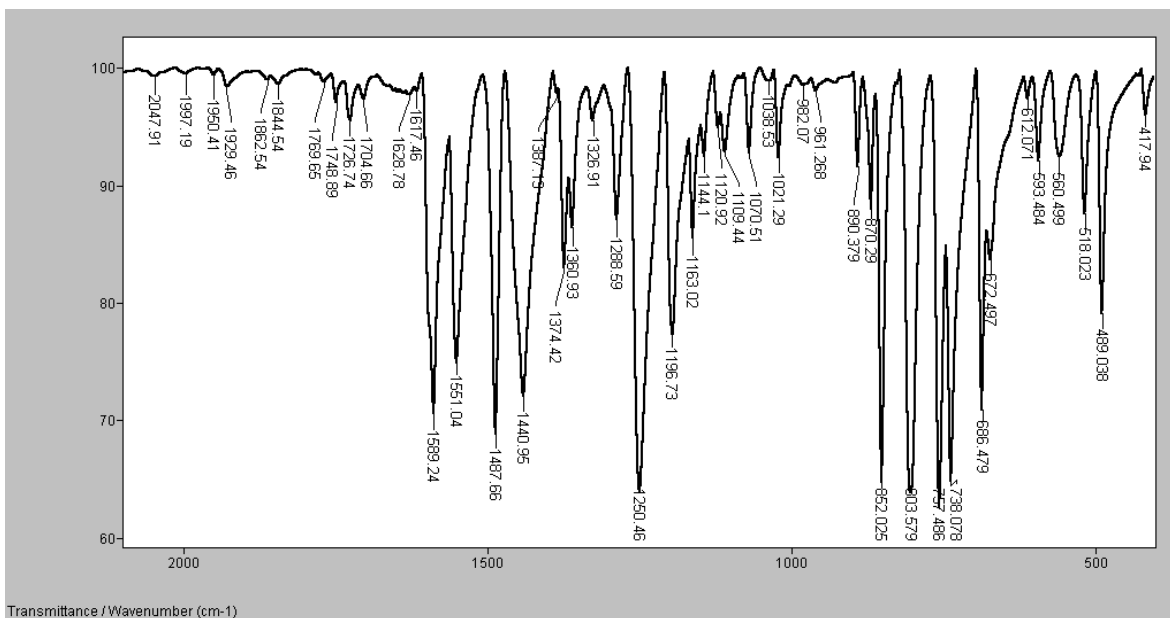
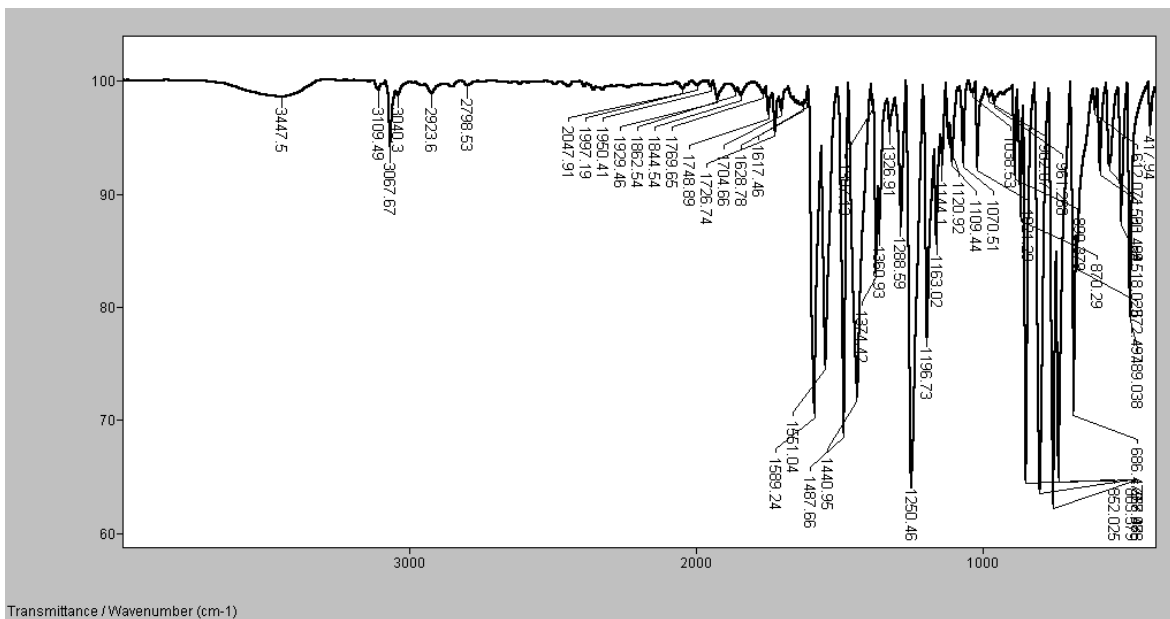
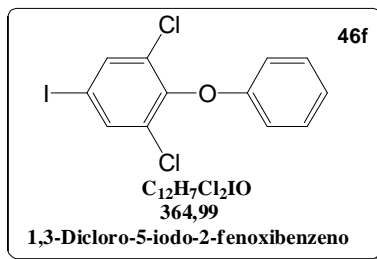
**Figura 48.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46c** em pastilha de KBr.



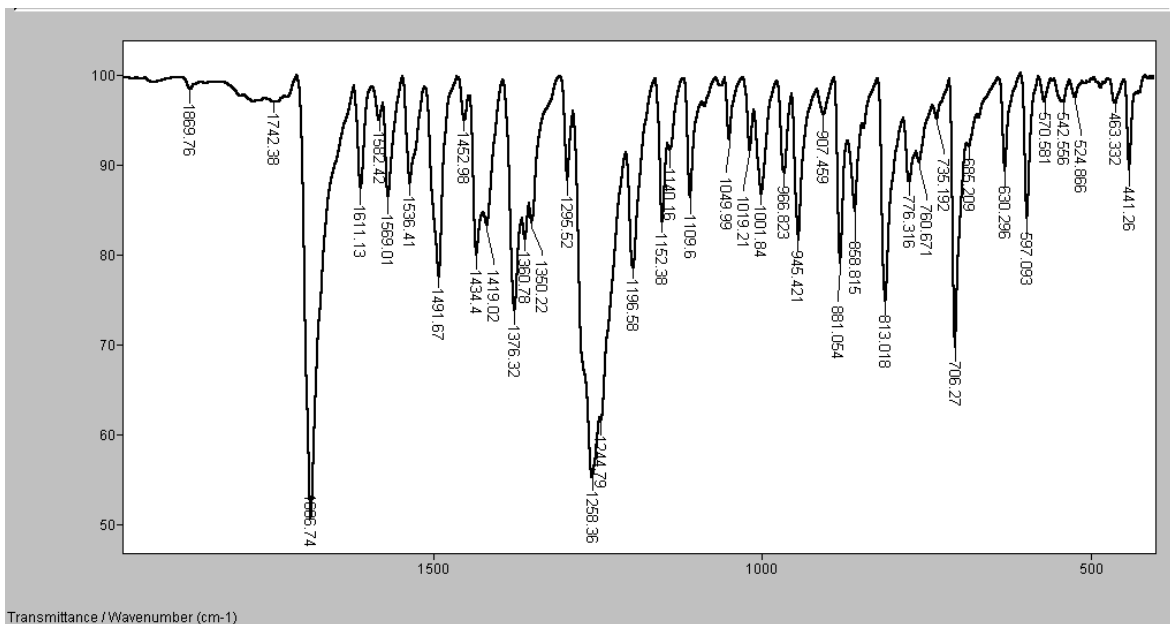
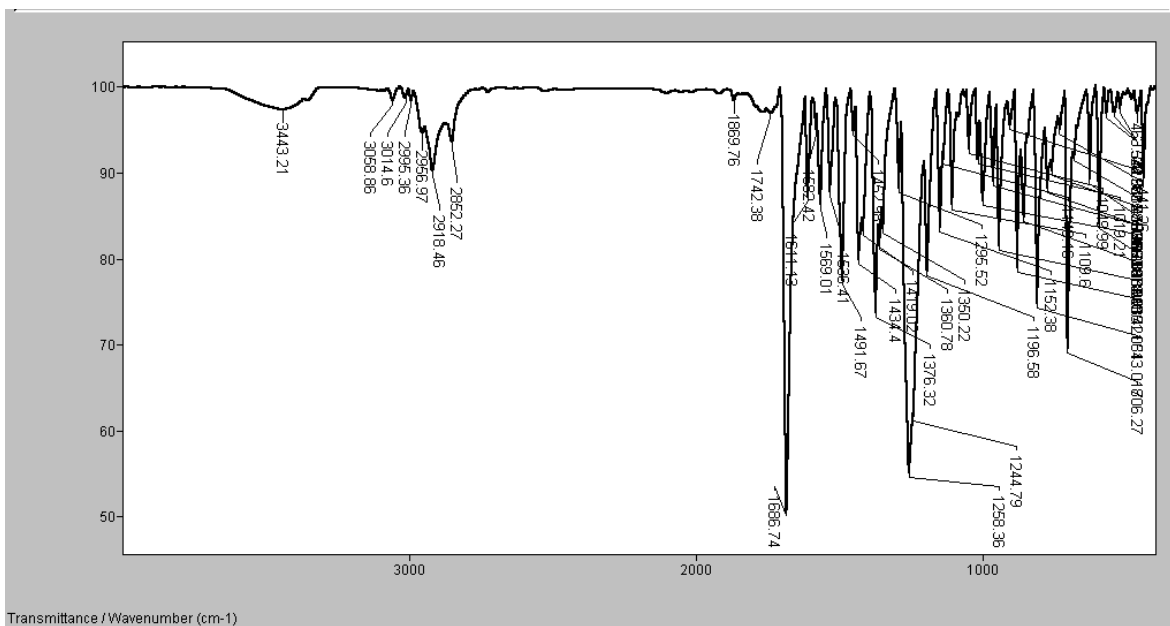
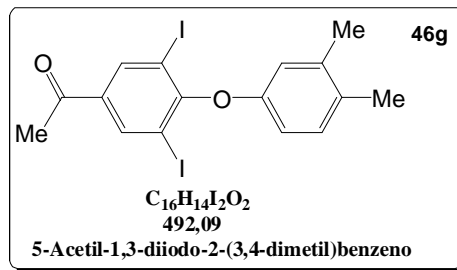
**Figura 49.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46d** em pastilha de KBr.



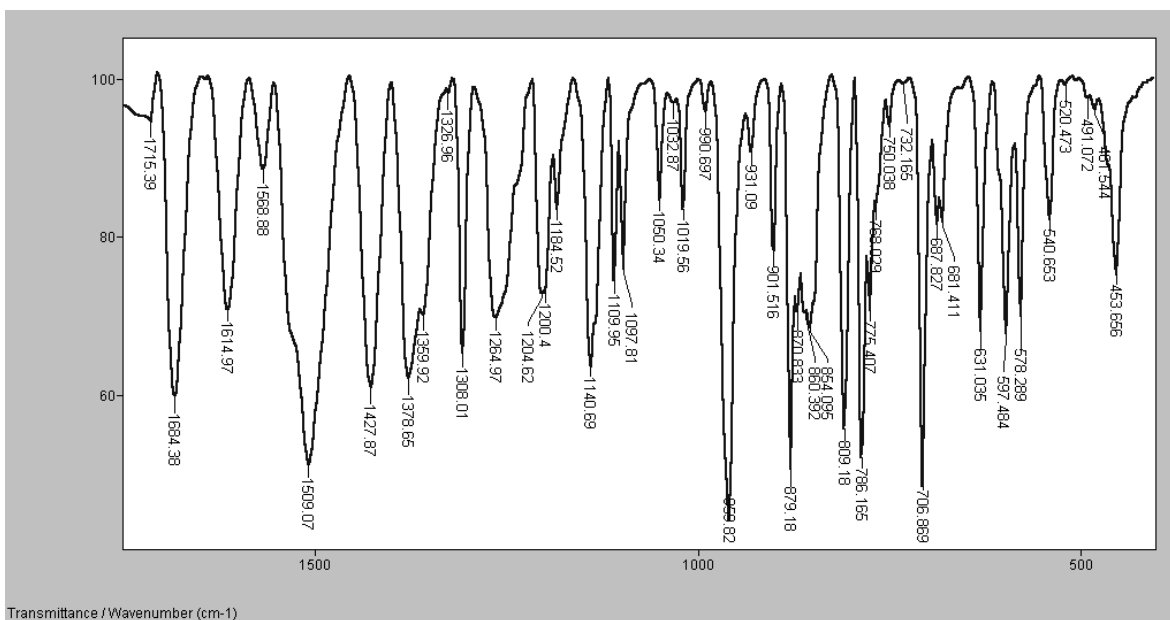
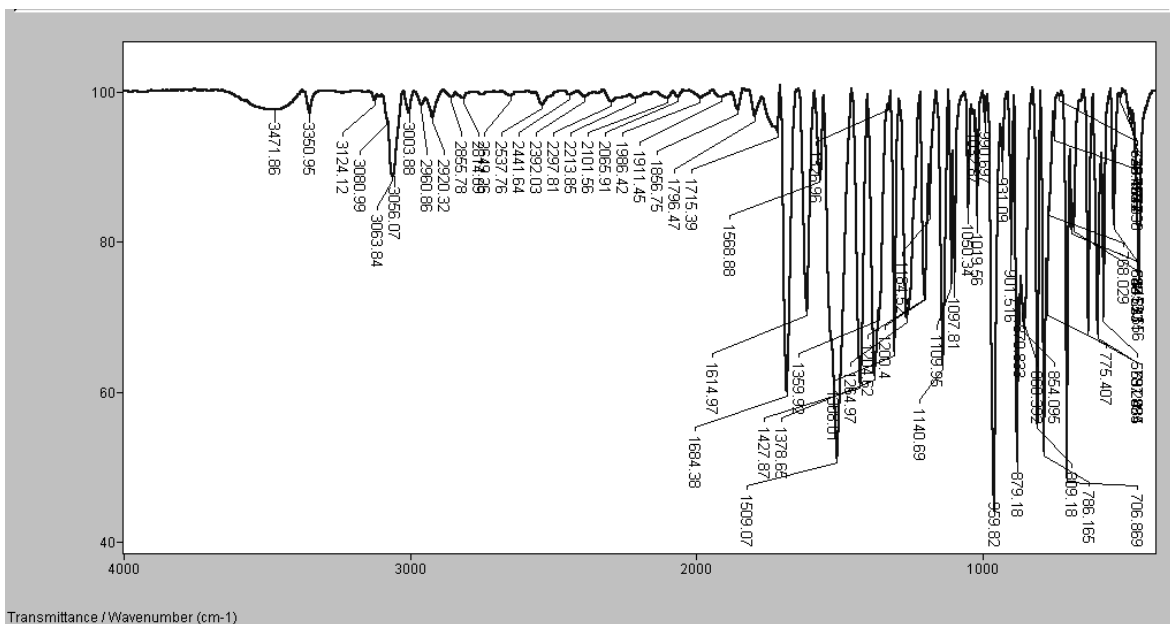
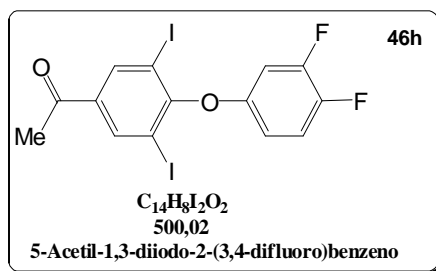
**Figura 50.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46e** em pastilha de KBr.



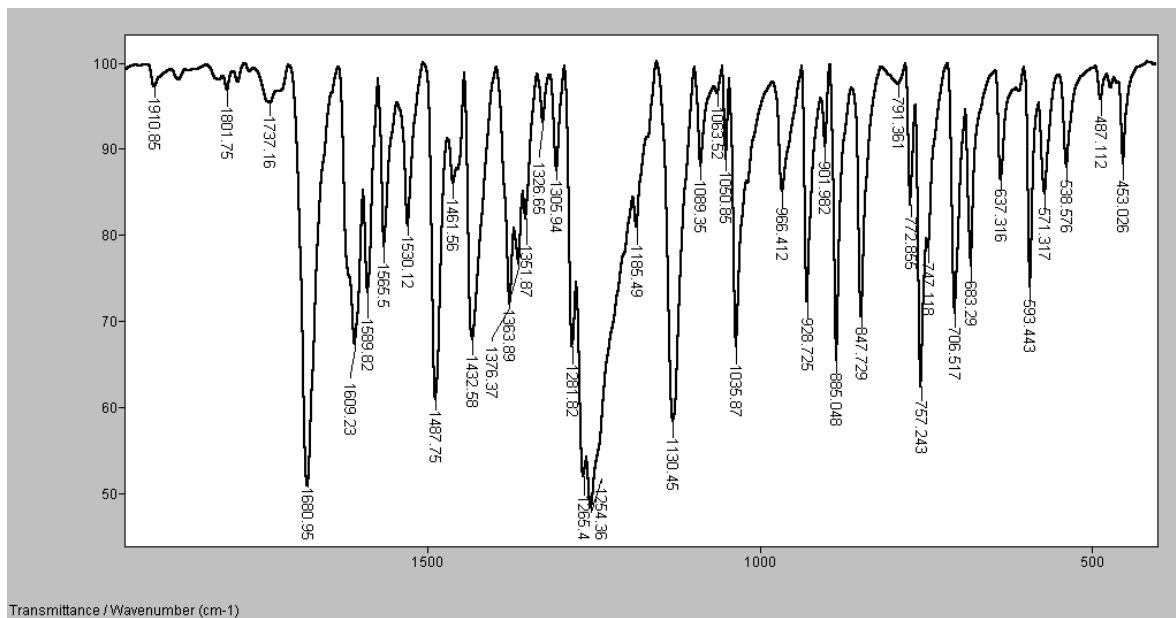
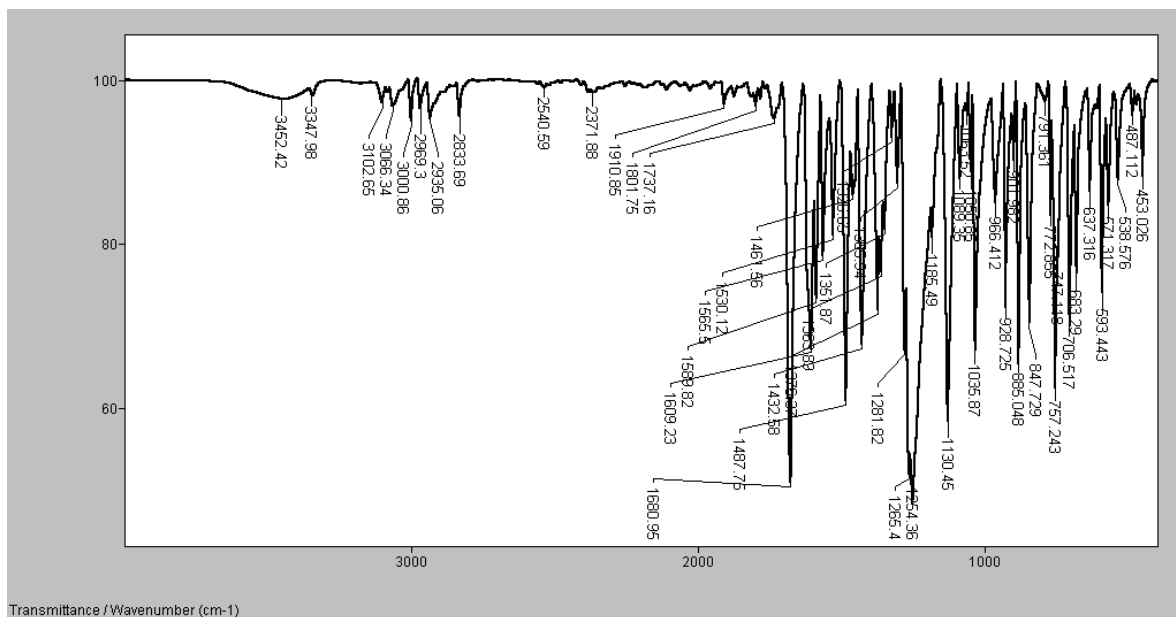
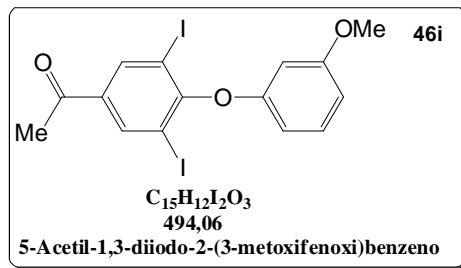
**Figura 51.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46f** em pastilha de KBr.



**Figura 52.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46g** em pastilha de KBr.



**Figura 53.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46h** em pastilha de KBr.



**Figura 54.** Espectro no infravermelho e ampliações obtidos do composto **46i** em pastilha de KBr.



# Memorial

Karimi Sater Gebara

Farmacêutica

Fevereiro/2011

Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Maringá (2006). Trabalhou em uma indústria farmacêutica durante o período de 2006 a 2008 como analista de processo industrial. Atualmente atua como docente e supervisora estágio no curso de farmácia no Centro Universitário da Grande Dourados (Unigran). Em 2009 iniciou Pós-Graduação, em nível de mestrado, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Ambiental, trabalhando com síntese de compostos orgânicos. No primeiro ano do programa realizou disciplinas optativas (Tecnologias Limpas em Síntese Orgânica, Estatística Ambiental, Métodos Físicos e Introdução às Técnicas Instrumentais Aplicadas ao Monitoramento Ambiental e Determinação Estrutural de Compostos Orgânicos) e obrigatórias (Meio Ambiente e Inovação Biotecnológica). No primeiro semestre do ano de 2010 participou da disciplina de Seminário, totalizando assim os créditos exigidos pelo programa. Iniciou os experimentos práticos no início do primeiro semestre de 2009. No período de 28 ao dia 31 de maio de 2010 participou do 33º Encontro da Sociedade Brasileira de Química, que ocorreu em Águas de Lindóia, São Paulo, e apresentou o trabalho intitulado *2-(Trimetilsilil)aryl triflates como precursores de arinos gerados sob condições reacionais brandas na síntese de derivados de hormônios da glândula tireóide*. Durante o mestrado foi publicado o artigo *Efficient and Selective Iodination of Phenols Promoted by Iodine and Hydrogen Peroxide in Water*, juntamente com o aluno de iniciação científica Rafael Douglas Clemente Gallo, e os docentes da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD) Rozanna Marques Muzzi e Cristiano Raminelli. O artigo *An efficient O-arylation of sterically hindered halophenols promoted by silylaryl triflates under mild conditions*, que incluem docentes da UFGD Gleisson Antônio Casagrande e Cristiano Raminelli como autores, recebeu o aceite da revista *Tetrahedron Letters* em março de 2011.