Estudos sobre a síntese do ácido cólico a partir do ácido deoxicólico.

Palavras-Chave: Síntese Orgânica, Funcionalização C—H, Funcionalização em Estágio Avançado.

Autores:

César Augusto Denadai Zaragoza [IQ - Unicamp]

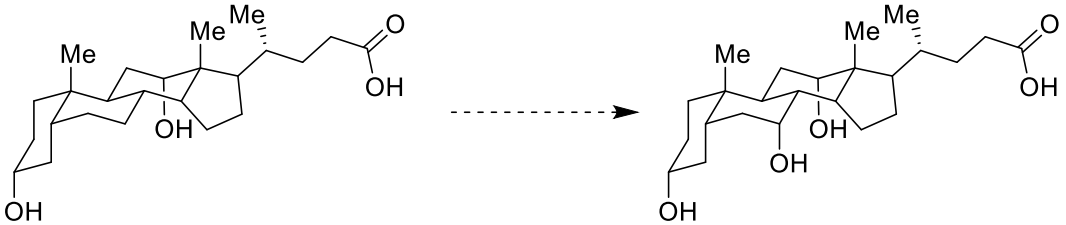
Prof. Dr. Emilio Carlos de Lucca Júnior (orientador) [IQ - Unicamp]

INTRODUÇÃO:

O ácido deoxicólico é um ácido bileico secundário do tipo C_{24}, ele se diferencia do ácido cólico pela ausência de uma hidroxila no carbono C7 do anel B.[i]

OBJETIVOS:

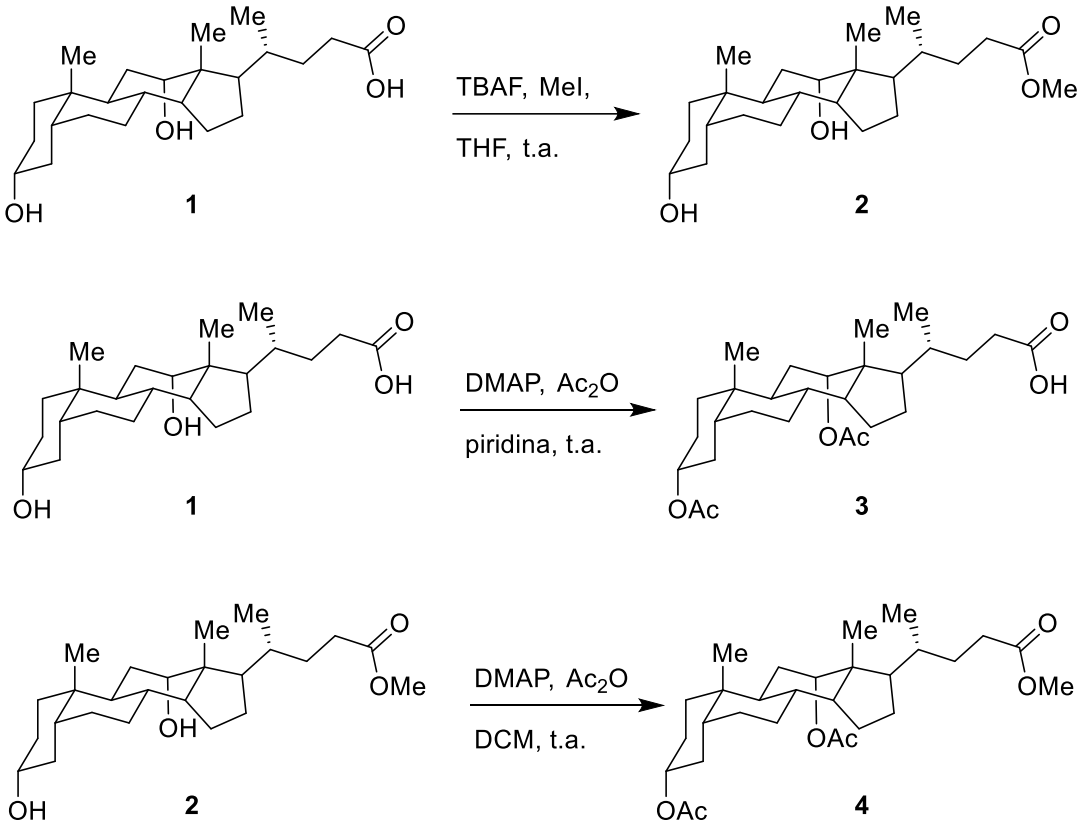
Realizar oxidações de ligação C—H com o ácido deoxicólico e seus derivados com a intenção de formação do ácido cólico.



Esquema 1: Oxidação do ácido deoxicólico para ácido cólico.

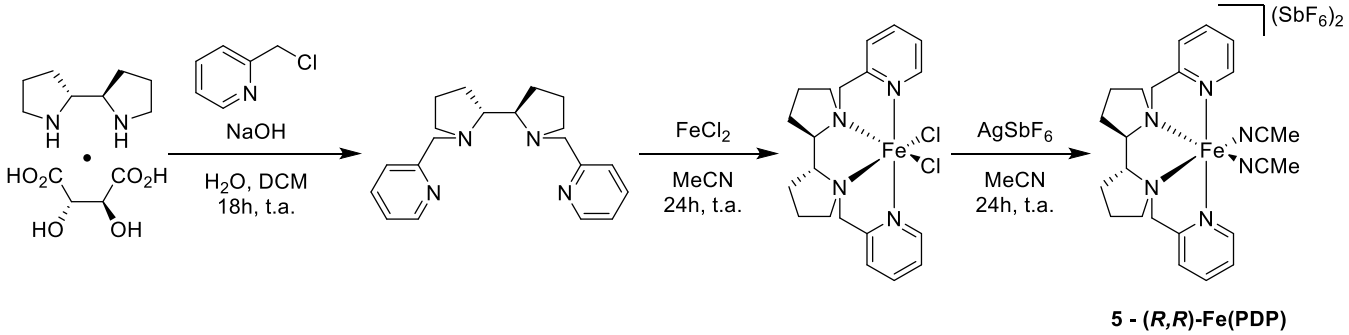
METODOLOGIA:

Três derivados do ácido deóxicólico foram propostos para se estudar os sistemas propostos para a oxidação que deverá formar o ácido cólico.



*Esquema 2 Derivatizações do ácido deoxicólico (**1**).*

Com os substratos em mão oxidações com dois catalisadores metálicos desenvolvidos por White e colaboradores[ii], o (*R*,*R*)-Fe(PDP) (**5**) e (*S*,*S*)-Fe(PDP) (**6**) e o (*R*,*R*)-Mn(CF_3-PDP) (**7**) e (*S*,*S*)-Mn(CF_3-PDP) (**8**), além de dois oxidantes orgânicos, o DMDO[iii] (**9**) e o TFDO (**10**) serão feitas.



Esquema 3: Síntese do catalisador a base de ferro desenvolvido por White e colaboradores.

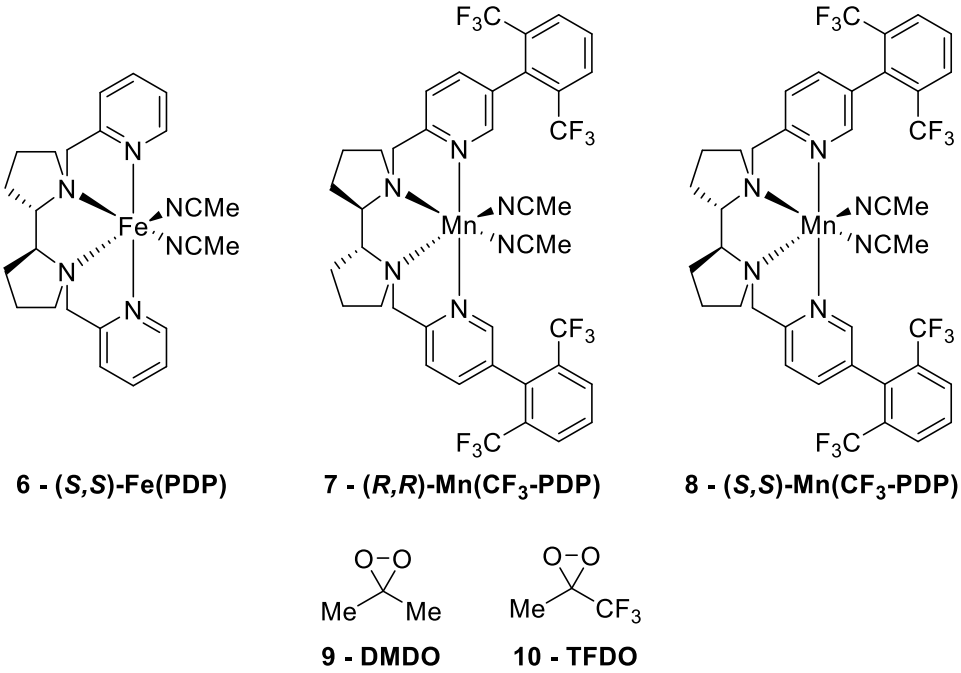
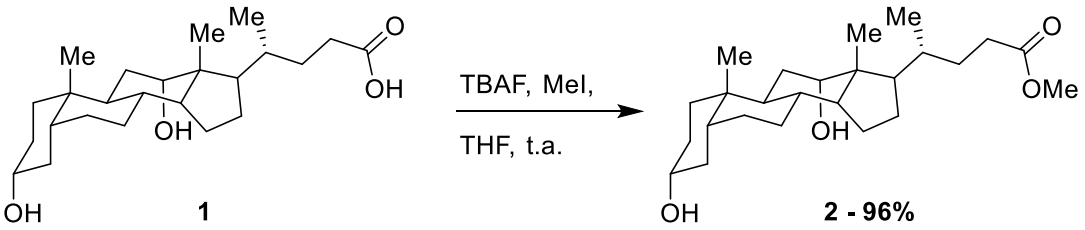


Figura 1: Outros catalisadores e oxidantes orgânicos a serem estudados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Esterificação do ácido deoxicólico:



*Esquema 4: Reação de esterificação do ácido deoxicólico (**1**).*

A esterificação do ácido deoxicólico (**1**) com iodometano e TBAF em THF, a temperatura ambiente *overnight*, gerou o éster metílico **2** com 96% de rendimento. A purificação do composto foi feita com lavagens com $NaHCO_3$ 5%, HCl 1M e solução saturada de NaCl.

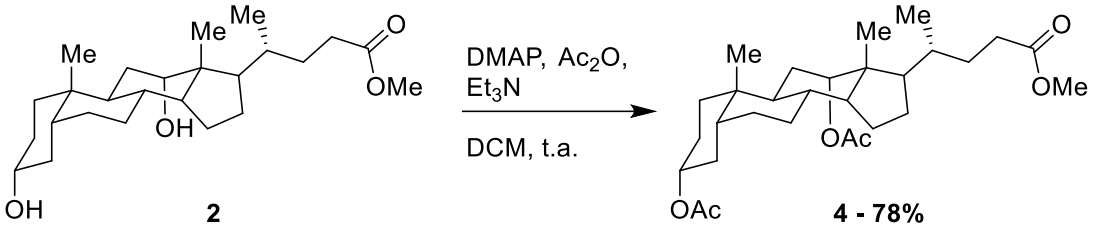
A esterificação de Fischer, com ácido sulfúrico em refluxo de metanol, também foi feita com esse composto e gerou rendimentos menores, de 80%, mas ainda pode ser otimizada.

Diacetilação do ácido deoxicólico:[iv]

*Esquema 5: Reação de diacetilação do ácido deoxicólico (**1**).*

A diacetilação das hidroxilas em C12 e C3 do ácido deoxicólico (**1**) foi feita com DMAP e anidrido acético em piridina, a temperatura ambiente *overnight*, gerou o ácido acetilado **3** com 95% de rendimento. A purificação do composto foi feita com lavagens com $NaHCO_3$ 5%, HCl 1M e solução saturada de NaCl.

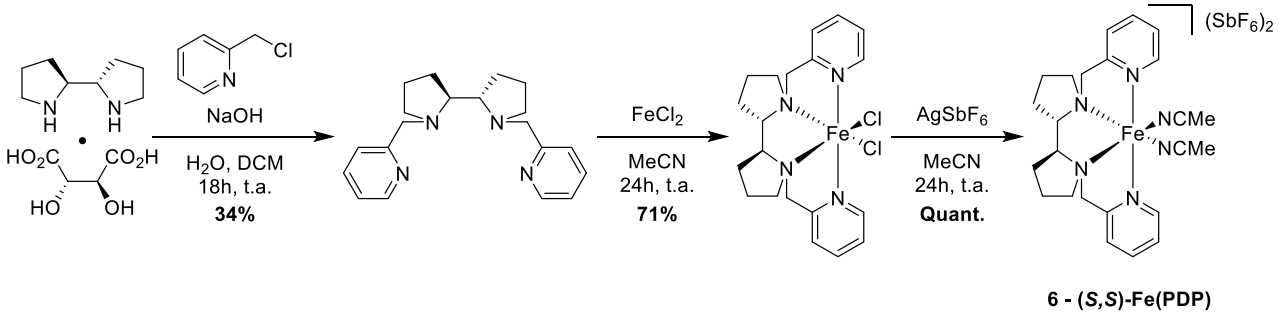
Diacetilação do éster metílico do ácido deoxicólico:



*Esquema 6: Reação de diacetilação do éster metílico do ácido deoxicólico (**2**).*

A diacetilação das hidroxilas em C12 e C3 do éster metílico **2** foi feita com DMAP, anidrido acético e trietilamina em cloreto de metileno (DCM), a temperatura ambiente *overnight*, gerou o éster metílico acetilado **4** com 78% de rendimento. A purificação do composto foi feita com lavagens com $NaHCO_3$ 5%, HCl 1M e solução saturada de NaCl.

Síntese dos catalisadores a base de ferro:



*Esquema 7: Síntese do (S,S)-Fe(PDP) (**6**) a partir da bispirrolidina.*

A síntese dos catalisadores de ferro foi feita seguindo o procedimento desenvolvido por White e colaboradores e é o mesmo procedimento para o (*S*,*S*)-Fe(PDP) (**6**) e para o (*R*,*R*)-Fe(PDP) (**5**), variando-se apenas a bispirrolidina utilizada como material de partida na primeira etapa.

O ligante PDP foi sintetizado a partir do tartarato de bispirrolidina, cloreto de picoíla e hidróxido de sódio em água e DCM, a temperatura ambiente por 18h, e foi purificado em coluna de sílica *flash*. Com o ligante em mãos a complexação do PDP com o Fe (II) foi feita com cloreto de ferro (II) em acetonitrila e atmosfera de argônio a temperatura ambiente por 24h, o complexo foi então lavado com éter etílico para purificação. Finalmente, para a obtenção do catalisador, foi feita a metátese dos ligantes cloreto por ligantes acetonitrila, com hexafluoroantimoniato de prata em acetonitrila, também em atmosfera de argônio a temperatura ambiente por 24h, filtrado em celite e em filtros 0,2 µm.

Oxidações com catalisadores a base de ferro:

As oxidações com os catalisadores (*S*,*S*)-Fe(PDP) (**6**) e (*R*,*R*)-Fe(PDP) (**5**) foram feitas em duplicata com o ácido acetilado **3** e com o éster metílico acetilado **4** e, para os substratos com o ácido carboxílico livre, com e sem a presença de AcOH, com a intenção de se observar uma lactonização, formando um anel de 5 membros no carbono terciário da cadeia lateral, a lactonização, no entanto, não foi observada.

Os RMNs dessas oxidações ainda estão em análise e os resultados dessas oxidações serão consideradas para se encontrar o melhor sistema para testarmos a oxidação com o Mn(CF_3-PDP).

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS:

A síntese dos substratos para oxidação foi otimizada de forma satisfatória e as condições para oxidação estão sendo estudadas.

As oxidações com os oxidantes orgânicos estão sendo feitas e as condições para as oxidações com os catalisadores a base de manganês estão sendo estudadas.

BIBLIOGRAFIA

[i] HOFMANN, Alan F.; HAGEY, Lee R.; KRASOWSKI, Matthew D., Bile salts of vertebrates: structural variation and possible evolutionary significance, **Journal of Lipid Research**, v. 51, n. 2, p. 226–246, 2010.

[ii] CHEN, Mark S; WHITE, M Christina, A Predictably Selective Aliphatic C–H Oxidation Reaction for Complex Molecule Synthesis, v. 318, p. 6, 2007.

[iii] Simplified Preparation of Dimethyldioxirane (DMDO), **Organic Syntheses**, v. 90, p. 350, 2013.

[iv] THAKARE, Rhishikesh *et al*, Leveraging of Rifampicin-Dosed Cynomolgus Monkeys to Identify Bile Acid 3-O-Sulfate Conjugates as Potential Novel Biomarkers for Organic Anion-Transporting Polypeptides, **Drug Metabolism and Disposition**, v. 45, n. 7, p. 721–733, 2017.