

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA ORGÂNICA

"SÍNTESE E CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL DE 1,3-DIARILPROPANOS NATURAIS"

PAULO AFONSO DE ALMEIDA

Sob a orientação dos professores:

SILAS VARELLA FRAIZ JÚNIOR

RAIMUNDO BRAZ FILHO

Tese submetida como requisito
parcial para a obtenção do grau
de Mestre em Química Orgânica.

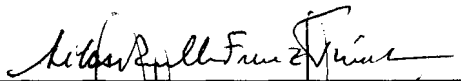
Itaguaí- RJ, março de 1995

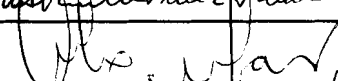
TESE

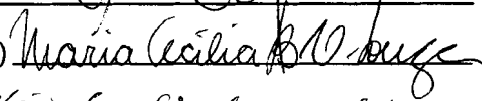
"SÍNTESE E CONFIRMAÇÃO ESTRUTURAL DE 1,3-DIARILPROPANOS NATURAIS"


PAULO AFONSO DE ALMEIDA

APROVADO EM 10 / 03 / 1995

Prof. Dr. SILAS VARELLA FRAIZ JÚNIOR (ICE-UFRRJ) 

Prof. Dr. ANSELMO ALPANDE MORAIS (ICE-UFRRJ) 

Prof.ª Dra. MARIA CECÍLIA BASTOS VIEIRA DE SOUZA (IQ-UFF) 

Prof. Dr. MÁRIO GERALDO DE CARVALHO (ICE-UFRRJ) 
(suplente)

A Rejane, pelo companherismo e carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao professor e orientador Dr. Silas Varella Fraiz Júnior, cuja orientação dinâmica e eficiente, tornou fácil e agradável a realização deste trabalho.

Ao professor e co-orientador Dr. Raimundo Braz Filho, que além da sua capacidade, experiência e profissionalismo incontestável, contribuiu de forma substancial com sua formação ideológica contestadora e inovadora dos moldes científicos e político-sociais.

Aos professores e funcionários do curso de pós-graduação, cuja amizade e estímulo tornaram possíveis a realização deste trabalho.

Ao amigo Darí Cesarin Sobrinho, principal incentivador na escolha deste caminho agora iniciado.

Aos amigos e colegas Suzana, Solange, Alaíde, Geise, Daniela, Francisco e José Carlos pelo companherismo durante o curso.

A Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, CAPES e FAPERJ pela oportunidade e apoios financeiros concedidos.

Ao Instituto Nacional de Tecnologia pelos espectros de infravermelho

Ao Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais pelos espectros de massas.

A meus pais, Joviano e Aparecida, que muitas vezes abriram mão das suas necessidades mais imediatas em prol da educação de seus filhos.

SUMÁRIO

	Pg.
1.0 - INTRODUÇÃO	01
2.0 - OBJETIVO	15
3.0 - RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
3.1 - OBTENÇÃO DAS ACETOFENONAS	19
3.1.1 - OBTENÇÃO DO 2,4-DIIDROXIBENZALDEÍDO (11)	20
3.1.1.1 - CARACTERIZAÇÃO	21
3.1.2 - OBTENÇÃO DO 4-METILRESORCINOL (12)	21
3.1.2.1 - CARACTERIZAÇÃO	22
3.1.3 - REAÇÕES DE ACILAÇÃO	23
Obtenção das acetofenonas (13) e (16)	23
3.1.3.1 - REAÇÃO COM ACETONITRILA	23
3.1.3.2 - REAÇÃO COM ÁCIDO ACÉTICO	24
3.1.3.3 - CARACTERIZAÇÃO	25
3.1.4 - REAÇÕES DAS HIDROXILAS FENÓLICAS	26
3.1.4.1 - REAÇÕES DE BENZILAÇÃO (PROTEÇÃO)	
Obtenção das acetofenonas (14), (17) e (20)	26
3.1.4.1.1. - CARACTERIZAÇÃO	28
3.1.4.2 - REAÇÕES DE METILAÇÃO	
Obtenção das acetofenonas (15), (18), (19) e (21)	29
3.1.4.2.1 - METILAÇÃO COM SULFATO DE DIMETILA	30

	vi
3.1.4.2.2 - CARACTERIZAÇÃO	32
3.2.- OBTENÇÃO DOS BENZALDEÍDOS	32
3.2.1 - OBTENÇÃO DO 2-BENZOLOXI-4,5-METILENODIOXIBENZAL- DEÍDO (22)	32
3.2.2 - OBTENÇÃO DO 4-BENZOLOXIBENZALDEÍDO (23)	33
3.2.3 - CARACTERIZAÇÃO	34
3.3. - CONDENSAÇÃO ALDÓLICA	
Obtenção das chalconas (24), (25), (26), (27) e (28)	34
3.3.1 - CARACTERIZAÇÃO	38
3.4. - HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DAS CHALCONAS	
Obtenção dos 1,3-diarilpropanos (IX-B), (XV), (XIV) e (XVIII)	41
3.4.1 - REDUÇÃO DA LIGAÇÃO DUPLA OLEFÍNICA (C=C)	42
3.4.2 - REDUÇÃO DA LIGAÇÃO CARBONÍLICA (C=O)	43
3.4.3 - HIDROGENÓLISE DO GRUPAMENTO BENZILA	45
3.4.4 - HIDROGENAÇÃO DAS CHALCONAS SINTETIZADAS	45
3.4.5 - CARACTERIZAÇÃO	51
3.4.5.1 - INFRAVERMELHO	51
3.4.5.2 - ESPECTROMETRIA DE MASSAS	53
3.4.5.3- RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	57
3.4.6 - COMPARAÇÃO COM DADOS DE LITERATURA	62
3.5- CONCLUSÃO	65
4.0- PARTE EXPERIMENTAL	66
4.1- REAÇÃO DE FORMILAÇÃO	
Preparação do 2,4-diidroxibenzaldeído (11)	68
4.2 - REDUÇÃO DE CLEMMENSEN	
Preparação do 4-metilresorcinol (12)	69
4.3 - REAÇÕES DE ACILAÇÃO	
Preparação das acetofenonas (13) e (16)	70
4.4 - REAÇÕES DE BENZILAÇÃO DAS HIDROXILAS FENÓLICAS	
Preparação das acetofenonas (14), (17), (20) e benzaldeído (23)	72

	vii
4.5- REAÇÕES DE METILAÇÃO DAS HIDROXILAS FENÓLICAS	74
Preparação das acetofenonas (15), (18), (19) e (21)	74
4.6- REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA	
Preparação das chalconas (24, (25), (26), (27) e (28)	77
4.7- HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DAS CHALCONAS	
Preparação dos 1,3-diarilpropanos (IX-B), (XIV), (XV) e (XVIII)	80
5.0 - BIBLIOGRAFIA	84
6.0- ESPECTROS	88
7.0 - ESQUEMA GERAL DE SÍNTESE	138

ÍNDICE DE TABELAS

	Pg.
1.1- USO INDÍGENA DE PLANTAS DOS GÊNEROS <i>VIROLA</i> E <i>MIRYSTICACEAE</i> NA AMAZÔNIA	02
1.2- OCORRÊNCIA NATURAL DOS 1,3-DIARILPROPANOS NOS GÊNEROS <i>VIROLA</i> E <i>MYRISTICACEAE</i>	05
1.3- 1,3-DIARILPROPANOS FITOALEXÍNICOS ISOLADOS DA <i>BROUSSONETIA PAPYRIFERA</i> (<i>MORACEAE</i>)	07
1.4- ATIVIDADE ATIFÚNGICA DAS BOUSSONINAS A & B	10
3.1- DADOS PRINCIPAIS DE I.V DA 2,4-DIIDROXIACETOFENONA (16) E 2,4-DIIDROXI-5-METILACETOFENONA (13)	25
3.2- DADOS DE RMN ¹ H DA 2,4-DIIDROXIACETOFENONA (16) E 2,4-DIIDROXI-5-METILACETOFENONA (13)	28
3.3- DADOS REACIONAIS DA BENZILAÇÃO DE HIDROXILAS FENÓLICAS DAS ACETOFENONAS	28
3.4- DADOS DE I.V. E RMN ¹ H DA 4-BENZILOXI-2-HIDROXI-5-METILACETOFENONA (14), 4-BENZILOXI-2-HIDROXIACETOFENONA (17) E 2-BENZILOXI-4-METOXIACETOFENONA (20)	29
3.5- DADOS REACIONAIS DA METILAÇÃO PARA OBTENÇÃO DAS ACETOFENONAS (14), (18), (19) E (21).	31
3.6- DADOS DE I.V E RMN ¹ H DA 4',2-DIBENZILOXI-5'-METIL- 4,5-METILENODIOXI-	

-2'-METOXICHALCONA (24)	32
3.7 - DADOS ESPECTRAIS DE I.V & RMN ¹ H DO 2-BENZOILOXI-4,5- METILENODIOXIBENZALDEÍDO (22) E 4-BENZOIXIBENZALDEÍDO (23)	34
3.8 - DADOS DAS ABSORÇÕES DE ESTIRAMENTO DE C=O, C=C OLEFÍNICO E AROMÁTICO DAS CHALCONAS	38
3.9 - DADOS DE RMN ¹ H DAS CHALCONAS (24), (25), (26), (27) E (28).	40
3.10 - HIDROGENAÇÃO DA 4-BENZOILOXI-2'-HIDROXI-4'-METOXICHALCONA (26) VARIANDO O pH	51
3.11 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS (cm ⁻¹) DAS BANDAS DE ABSORÇÃO DO SISTEMA AROMÁTICO DOS 1,3-DIARILPROPANOS	52
3.12 - PRINCIPAIS FREQUÊNCIAS (cm ⁻¹) DAS BANDAS DE ESTIRAMENTO C-H DOS 1,3-DIARILPROPANOS	52
3.13 - DADOS DAS FREQUÊNCIAS (cm ⁻¹) DAS BANDAS DE ESTIRAMENTO SIMÉTRICAS E ASSIMÉTRICAS DAS METOXILAS E DE DOBRAMENTO =C-H FORA DO PLANO DOS 1,3-DIARILPROPANOS	53
3.14 - DADOS DE MASSA DAS FRAGMENTAÇÕES ALFA COM REARRANJO-1,4 DOS 1,3-DIARILPROPANOS	55
3.15 - DADOS DE MASSA DAS FRAGMENTAÇÕES BETA COM REARRANJO-1,4 E REARRANJO-1,6 DOS 1,3-DIARILPROPANOS	57
3.16 - RMN : ¹ H (200 MHz, CDCl ₃), ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃ + MeOD), HETCOSY & COLOC DO 1,3-DIARILPROPANO (IX-B)	58
3.17 - RMN : ¹ H (200 MHz, CDCl ₃), ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃ + MeOD), HETCOSY & COLOC DO 1,3-DIARILPROPANO (XV)	59
3.18 - RMN : ¹ H (200 MHz, CDCl ₃), ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃), HETCOSY & COLOC DO 1,3-DIARILPROPANO (XIV)	60
3.19 - RMN : ¹ H (200 MHz, CDCl ₃), ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃), HETCOSY & COLOC DO 1,3-DIARILPROPANO (XVIII)	61

3.20 - DADOS DE RMN'H & E M DOS 1,3-DIARILPROPANOS; NATURAL (IX), SINTÉTICO (IX-A) E DO SINTÉTICO (IX-B)	62
3.21 - DADOS DE CARBONO-13 DOS 1,3-DIARILPROPANOS SINTETIZADOS E DO NATURAL ISOLADO DA <i>IRYANTHERA ULEI</i>	64
4.1 - CONDIÇÕES REACIONAIS DA ACILAÇÃO DO 4-METILRESORCINOL (12) E DO RESORCINOL (10)	71
4.2 - DADOS REACIONAIS DA BENZILAÇÃO DE HIDROXILAS FENÓLICAS	72
4.3 - DADOS REACIONAIS DA METILAÇÃO DE HIDROXILAS FENÓLICAS COM SULFATO DE DIMETILA	75
4.4 - DADOS REACIONAIS DA CONDENSAÇÃO ALDÓLICA - OBTENÇÃO DAS CHALCONAS	77
4.5 - DADOS REACIONAIS DA HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE CHALCONAS	80

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pg.
1.1 - FLAVONÓIDES FITOALEXÍNICOS DO XILEMA DE BROTOS DA <i>BOUSSONETIA PAPYRIFERA</i> (MORACEAE)	08
1.2 - ESPIROCOMPOSTOS ISOLADOS DA <i>BROUSSONETIA PAPYRIFERA</i> (MORACEAE), <i>I.ELLIPTICA</i> E <i>V. MULTIFLORA</i> (MYRISTICACEAE)	08
1.3 - 1,3-DIARILPROPANO SINTETIZADO POR JURD	12
2.1 - 1,3-DIARILPROPANOS SINTÉTICOS (IX-A) E (IX-B)	15
2.2 - 1,3-DIARIPROPANOS FITOALEXÍNICOS ISOLADOS DA <i>BROUSSONETIA PAPYRIFERA</i>	16
3.1 - ACETOFENONAS E BENZALDEÍDOS UTILIZADOS NA CONDENSAÇÃO ALDÓLICA PARA OBTENÇÃO DAS CHALCONAS	35
3.2 - CHALCONAS UTILIZADAS NA HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA PARA OBTENÇÃO DOS 1,3-DIARILPROPANOS	37
3.3 - RMN DE ^1H { ^1H } NOE DA CHALCONA (24)	40
3.4 - SELETIVIDADE DA HIDROGENAÇÃO DE LIGAÇÕES DUPLAS OLEFÍNICAS FRENTE A CARBONILAS	42
3.5 - SELETIVIDADE DA HIDROGENAÇÃO DE CARBONILAS FRENTE A DUPLAS OLEFÍNICAS	42
3.6 - HIDROGENAÇÃO DE CARBONILAS	43
3.7 - MECANISMO PROPOSTO POR WEIDLISCH PARA A HIDROGENAÇÃO	

	xii
CATALÍTICA DE CHALCONAS EM MEIO ÁCIDO	44
3.8 - MECANISMO PROPOSTO POR WEIDLISCH PARA A HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE CHALCONAS EM MEIO BÁSICO	44
3.9 - HIDROGENÓLISE DE HIDROXILAS FENÓLICAS	45
3.10- ESPECTRO DE RMN ¹ H (200MHz, CDCl ₃) APEÓS HIDROGENAÇÃO DA CHALCONA (26)	47
3.11 - CHALCONAS QUE ORIGINARAM DIIDROCHALCONAS EM HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA COM Pd/C	48
3.12 - 1,3-DIARILPROPANOS SINTETIZADOS	57
3.13 - ESPECTRO DE RMN ¹ H (60 MHz, CDCl ₃) DO 1,3-DIARILPROPANO NATURAL (IX) ISOLADO DA <i>I. LAEVIS</i>	63
3.14 - ESPECTRO DE RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) DO 1 ,3-DIARLIPROPANO SINTÉTICO (IX-B)	63
3.15 - ESPECTRO DE RMN ¹ H (100 MHz, CDCl ₃) DO 1 ,3-DIARLIPROPANO SINTÉTICO (IX-A)	63

ÍNDICE DE ESQUEMAS

	Pg.
1.1 - CAMINHO BIOCINTÉTICO PROPOSTO POR GOTTLIEB PARA OS 1,3-DIARILPROPANOS	03
1.2 - SÍNTESE DE 1,3-DIARILPROPANOS VIA CINAMILFENÓIS	11
1.3 - SÍNTESE DA BROUSSONINA A (XIV) POR RONALDE WHEELER	12
2.1 - SÍNTESE DE 1,3-DIARILPROPANOS VIA HIDROGENAÇÃO DE CHALCONAS	17
3.1 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DOS 1,3-DIARILPROPANOS	19
3.2 - ROTA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DAS ACETOFENONAS	20
3.3 - REAÇÃO DE FORMILAÇÃO-OBTENÇÃO DO 2,4-DIIDROXIBENZALDEÍDO (11)	21
3.4 - REAÇÃO DE REDUÇÃO DE CLEMMENSEN- OBTENÇÃO DO 4-METILRESORCINOL (12)	22
3.5 - REAÇÃO DE ACILAÇÃO COM ACETONITRILA	23
3.6 - REAÇÃO DE ACILAÇÃO COM ÁCIDO ACÉTICO	24
3.7 - REAÇÃO DE PROTEÇÃO DAS HIDROXILAS FENÓLICAS (BENZILAÇÃO)	26
3.8 - METILAÇÃO COM SULFATO DE DIMETILA DAS ACETOFENONAS	29
3.9 - OBTENÇÃO DO 2-HIDROXI-4,5-METILENODIOXIBENZALDEÍDO	32
3.10 - OBTENÇÃO DO 4-BENZILOXIBENZALDEÍDO	33
3.11 - CONDENSAÇÃO ALDÓLICA- OBTENÇÃO DAS CHALCONAS	36
3.12 - COMPARAÇÃO NUCLEOFÍLICA ENTRE ACETOFENONAS PROTEGIDAS E NÃO PROTEGIDAS NA POSIÇÃO ORTO	38
3.13 - HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA-OBTENÇÃO DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-	

	-(2"-HIDROXI - 4",5"-METILENODIOXIFENIL) - PROPANO (IX-B)	
	E1-(4'-HIDROXI-2"METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)	46
3.14 -	HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DA 4-BENZILOXI-2'-HIDROXI-4'-METOXICALCONA (26)	46
3.15 -	HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA- OBTENÇÃO DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV) E 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)- -PROPANO (XVIII)	49
3.16 -	POSSÍVEL CICLIZAÇÃO DA 4-BENZILOXI-2'-HIDROXI-4'-METOXICALCONA (26)	50

ÍNDICE DE ESPECTROS

	Pg
ESPECTRO 01 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DO 2,4-DIIDROXIBENZALDEÍDO (11)	89
ESPECTRO 02 - RMN'H (200 MHz, CD ₃ COCD ₃) DO 4-METILRESORCINOL (12)	90
ESPECTRO 03 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 2,4-DIIDROXI-5-METILACETOFENONA (13)	91
ESPECTRO 04 - RMN'H (200 MHz, CD ₃ COCD ₃) DA 2,4-DIIDROXIACETOFENONA (16)	92
ESPECTRO 05 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4-BENZILOXI-2-HIDROXI-5-METILACETOFENONA (14)	93
ESPECTRO 06 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4-BENZILOXI-2-HIDROXIACETOFENONA (17)	94
ESPECTRO 07 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4-BENZILOXI-5-METIL-2-METOXIACETOFENONA (15)	95
ESPECTRO 08 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4-BENZILOXI-2-METOXIACETOFENONA (18)	96
ESPECTRO 09 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 2-HIDROXI-4-METOXIACETOFENONA (19)	97
ESPECTRO 10 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 2-BENZILOXI-4-METOXIACETOFENONA (20)	98
ESPECTRO 11 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 2, 4-DIMETOXIACETOFENONA (21)	99
ESPECTRO12 - RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DO	

	2-BENZILOXI-4,5-METILENODIOXIBENZALDEÍDO (22)	100
ESPECTRO 13-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DO 4-BENZILOXIBENZALDEÍDO (23)	101
ESPECTRO 14-	I.V.(KBr) DA 4',2-DIBENZILOXI-5'-METIL-4,5-METILENODIOXI- -2'-METOXICALCONA (24)	102
ESPECTRO 15-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4',2-DIBENZILOXI-5'-METIL- -4,5-METILENODIOXI-2'-METOXICALCONA (24)	103
ESPECTRO 16-	I.V. (KBr) DA 4',4-DIBENZILOXI-2'-METOXICALCONA (25)	104
ESPECTRO 17-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4',4-DIBENZILOXI-2'-METOXICALCONA (25)	105
ESPECTRO 18-	I.V. (KBr) DA 4-BENZILOXI-2'-HIDROXI-4'-METOXICALCONA (26)	106
ESPECTRO 19-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4-BENZILOXI-2'-HIDROXI-4'-METOXICALCONA (26)	107
ESPECTRO 20-	I.V. (KBr) DA 4,2'-DIBENZILOXI-4'-METOXICALCONA (27)	108
ESPECTRO 21-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) 4,2'-DIBENZILOXI-4'-METOXICALCONA (27)	109
ESPECTRO 22-	I.V. (KBr) DA 4-BENZILOXI-2',4'-DIMETOXICALCONA (28)	110
ESPECTRO 23-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DA 4-BENZILOXI-2',4'-DIMETOXICALCONA (28)	111
ESPECTRO 24-	ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2"-HIDROXI-4",5"- -METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)	112
ESPECTRO 25-	I.V.(KBr) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)- -3-(2"-HIDROXI-4",5"-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)	113
ESPECTRO 26-	RMN'H (200 MHz, CDCl ₃) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)- -3-(2"-HIDROXI-4",5"-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)	114
ESPECTRO 27-	RMN ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃ + MeOD) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'- -METOXIFENIL)-3-(2"-HIDROXI-4",5"-METILENODIOXIFENIL)- -PROPANO (IX-B)	115
ESPECTRO 28-	RMN ¹ H X ¹³ C-COSY - ¹ J _{CH} (HETCOSY) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL- -2'-METOXIFENIL)-3-(2"-HIDROXI-4",5"-METILENODIOXIFENIL)- -PROPANO (IX-B)	116

ESPECTRO 29-	RMN ¹ H X ¹³ C-COSY- ⁿ J _{CH} (n=2 e 3) (COLOC;) DO 1-(4'-HIDROXI-5"-METIL-2'- -METOXIFENIL)-3-(2"-HIDROXI-4",5"-METILENODIOXIFENIL)- -PROPANO (IX-B)	117
ESPECTRO 30-	ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)	118
ESPECTRO 31-	I.V. (KBr) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)- -PROPANO (XV)	119
ESPECTRO 32-	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)	120
ESPECTRO 33-	RMN ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃ + MeOD) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)	121
ESPECTRO 34-	RMN ¹ H X ¹³ C-COSy- ¹ J _{CH} (HETCOSY) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXI FENIL)-PROPANO (XV)	122
ESPECTRO 35-	RMN ¹ H X ¹³ C-COSy- ⁿ J _{CH} (n=2 e 3) (COLOC) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)	123
ESPECTRO 36-	ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)	124
ESPECTRO 37-	I.V. (NaCl) DO 1-(2'-HIDROXI4'-METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)- -PROPANO (XIV)	125
ESPECTRO 38-	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4"- HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)	126
ESPECTRO 39-	RMN ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)	127
ESPECTRO 40-	RMN ¹ H X ¹³ C-COSy- ¹ J _{CH} (HETCOSY) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)	128
ESPECTRO 41-	RMN ¹ H X ¹³ C-COSY- ⁿ J _{CH} (n=2 e 3) (COLOC) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)	129

ESPECTRO 42 -	ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)	130
ESPECTRO 43 -	I.V. (NaCl) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)- -PROPANO (XVIII)	131
ESPECTRO 44 -	RMN ¹ H (200 MHz, CDCl ₃) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)	132
ESPECTRO 45 -	RMN ¹³ C (50,3 MHz, CDCl ₃) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)- -3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)	133
ESPECTRO 46 -	RMN ¹ H X ¹³ C-COSY- ¹ J _{CH} (HETCOSY) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)	134
ESPECTRO 47 -	RMN ¹ H X ¹³ C-COSY- ⁿ J _{CH} (n=2 e 3) (COLOC) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4"-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)	135
ESPECTRO 48 -	RMN ¹ H{ ¹ H} (NOE) DA 4',2-DIBENZILOXI-5'-METIL- -4,5-METILENODIOXI-2'-METOXICALCONA (24)	136
ESPECTRO 49 -	RMN ¹ H { ¹ H} (NOE) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)- -3-(2"-HIDROXI-4",5"-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)	137

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese de quatro 1,3-diarilpropanos. O 1-(4'-hidroxi-5'-metil-2'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano IX-B, foi sintetizado para comprovação inequívoca do produto natural IX isolado da *Iryanthera laevis* (*Myristicaceae*). O 1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano XV (Broussonina B) e o 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano XIV (Broussonina A), são fitoalexinas isoladas da *Broussonetia papyrifera* Vent (*Moraceae*) e que possuem atividades antifúngica e antibacteriana. O 1-(2',4'-dimetoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano XVIII é um produto sintético oriundo da hidrogenação catalítica da 4-benziloxi-2',4'-dimetoxichalcona.

A rota sintética utilizada envolveu a hidrogenação catalítica (Pd-C 10%) de chalconas obtidas por condensação aldólica de acetofenonas e benzaldeídos devidamente substituídos.

Os 1,3-diarilpropanos foram caracterizados por I.V, Espectrometria de massas e RMN (^1H , ^{13}C , COSY e HETCOSY).

ABSTRACT

This work describes the synthesis of four 1,3-Diarylpropanes: 1-(4'-hydroxy-5'-methyl-2'-methoxyphenyl)-3-(2''-hidroxy-4'',5''-methylenedioxyphenyl)-propane (IX-B) was synthesized with the purpose of confirming the proposed structures for the natural 1,3-diarylpropane extracted from *Iryanthera laevis* ; 1-(4'-hydroxy-2'-methoxyphenyl)-3-(4''-hydroxyphenyl)-propane (XV) (Broussonin B) and 1-(2'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3-(4''-hidrixyphenyl)-propane (XIV) (Broussonin A) are phytoalexins isolated from *Broussonetia papyrifera Vent.*, which show antifungic and antibacterian activities; 1-(2',4'-dimethoxyphenyl)-3-(4''-hydroxyphenyl)-propane (XVIII) is a synthetic product prepared by catalytic hydrogenation of 4-benzyloxy-2',4'-dimethoxychalcone.

The synthetic pathway employed in this work involved the preparation of substituted acetophenones and benzaldehydes which, by aldol condensation, afforded the corresponding chalcones. These were submitted to catalytic hydrogenation (Pd-C 10%) and were characterized by I.R, Mass Spectrometry and MNR (^1H , ^{13}C , COSY & HETCOSY).

Uns tomam éter, outros cocaína.
Eu já tomei tristeza, hoje tomo alegria.
Tenho todos os motivos menos um de ser triste.

Manuel Bandeira, 1925.

INTRODUÇÃO

O uso indígena de plantas da família *Myristicaceae* é conhecido, desde a década de 50, com a descoberta, por Schultes¹, de que várias espécies do gênero *Virola* eram utilizadas na preparação de um rapé de potente ação narcótico-alucinogênica por índios da região amazônica. Posteriormente, o mesmo autor verificou que índios da região noroeste do Brasil preparavam seus rapés alucinogênicos com base na resina de certas espécies do mesmo gênero, e também a empregavam, por via oral, como agente mimetizante do estado psicótico². Em publicação subsequente, Schultes e Holmstedt³ verificaram a utilização de folhas, casca e resina de determinadas espécies de *Virola* e gêneros correlatos, por certos grupos indígenas, na preparação de banhos para purificar feridas infectadas ou apressar sua cura, assim como em emplastos no tratamento de doenças da pele. A Tabela 1.1 apresenta o uso indígena de espécies dos gêneros *Virola* e *Iryanthera*, extraída de revisão detalhada sobre o assunto⁴.

Tabela 1.1-Uso indígena de plantas dos gêneros *Virola* e *Iryanthera* (*Myristicaceae*) na Amazônia

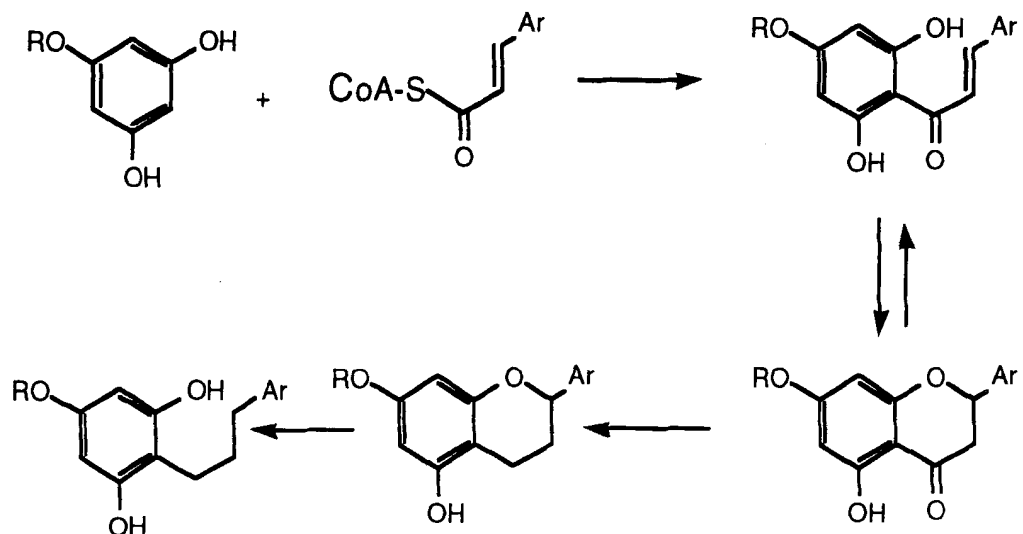
Parte	Preparação	Gênero	Uso	Tratamento:
Folhas	Chá	<i>Virola</i>	Substituto do chá	Dispepsias cólicas Feridas infectadas Infecções fúngicas, coceira da pele
	Emplastro	<i>Iryanthera</i> <i>Virola</i>		
Casca	decocto emplastro	<i>Iryanthera</i> <i>Virola</i>	Rapé alucinogênico Pílulas alucinogênicas, Veneno de flecha	Úlceras, feridas Infecções fúngicas da pele, erisipelas, manchas na pele, dor de dentes
	decocto mais pó	<i>Virola</i>		
Casca interna		<i>Virola</i>	Fumo alucinogênico	
Quino		<i>Virola</i>	Estimulante cerebral	Hemorragia, cólica, Feridas ulceradas
Seiva		<i>Virola</i>		Hemorróidas
Látex		<i>Iryanthera</i>		Envenamento estomacal
Fruto		<i>Iryanthera</i>	Isca de peixe	
Semente	gordura	<i>Virola</i>		Doenças da pele, erisipelas, hemorróidas vermes intestinais, reumatismo, asma, deficiência respiratória, tumores nas articulações

Estes estudos etnofarmacológicos inspiraram a investigação fitoquímica realizada em várias espécies dos gêneros *Virola* e *Iryanthera* (família *Myristicaceae*), oriundas da região amazônica. O estudo químico realizado revelou a existência de constituintes químicos de diferentes classes tais como: bases nitrogenadas, por exemplo, as do tipo triptamina e β -carbolina⁵, as quais está associada a ação alucinogênica dos rapés; ácidos graxos e derivados, como a trimiristina e

laurodimiristina, encontrados na gordura de “ucuúba”, produzida industrialmente a partir de *Virola sebifera* Aublet^{6,7}; neolignanas, e dentre estas a (-)-otobaína⁸, para a qual se admite a ação fungistática e fungicida das sementes de *Dialyanthera otoba* (H. et S.) Warburg⁹; e, por último, os flavonóides. Dentre estes destaca-se a presença de diidrochalconas¹⁰⁻¹², flavanonas^{10,13}, flavanas^{11,12,14-16}, 1,3-diarilpropan-2-óis¹⁷⁻²¹, isoflavonas^{19,22}, e também de 1,3-diarilpropanos, enquadrados em uma nova sub-classe. O presente trabalho registra a ocorrência natural, determinação estrutural, síntese e propriedades biológicas de 1,3-diarilpropanóides.

Considerações biogenéticas permitem situar os 1,3-diarilpropanos naturais, também denominados virolanos, na classe dos flavonóides, grupo de substâncias que apresentam um esqueleto básico de 15 átomos de carbono contendo dois grupos arilas ligados por uma unidade C₃. A ocorrência de outras substâncias da classe dos flavonóides, como diidrochalconas, flavanonas e flavanas, ao lado de 1,3-diarilpropanos nas espécies dos gêneros já citados, levou Gottlieb²³ a propor um caminho biossintético para os virolanos (Esquema 1.1).

Esquema 1.1 - Caminho biossintético proposto para os 1,3-diarilpropanos²³



Esta rota envolve a cinamoilação de uma unidade triacetato, formalmente representada por um fenol, originando uma chalcona intermediária em equilíbrio com uma flavanona, a qual, por redução, daria uma flavana, e esta, por hidrogenólise, levaria ao 1,3-diarilpropano .

Até 1990 treze 1,3-diarilpropanos haviam sido isolados e identificados de espécies dos gêneros *Virola* e *Iryanthera* (família *Myristicaceae*, Tabela 1.2) e três em *Broussonetia papyrifera* (família *Moraceae*, Tabela 1.3). O 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3'',4''-metilenodioxifenil)propano (I) foi o primeiro 1,3-diarilpropano encontrado no reino vegetal, isolado da madeira do tronco de *Virola multinervia*, tendo sido denominado de virolano¹⁷. Essa substância aparece com maior frequência na família, sendo encontrado posteriormente em mais onze espécies dos dois gêneros citados.

Os 1,3-diarilpropanos caracterizam-se pela presença de padrões de substituição distintos nos anéis A (proveniente biogeneticamente da via acetato-malonato) e B (via chiquimato). O anel A comumente apresenta funções oxigenadas (hidroxi e/ou metoxi) nas posições orto e para (2' e 4'), registrando-se apenas um único caso de monossustituição em para (II) e dois casos de trissustituição nas posições orto e para (2', 4' e 6'), (X , XI e XIII). Pode apresentar também substituintes metila nas posições 3' (IV), 5' (IX), 3 'e 5' (VIII e XIII). O anel B comumente apresenta funções oxigenadas (hidroxi e/ou metoxi ou metilenodioxo) nas posições 4'' e 5'' ou 3'' e 4''. Em alguns casos observa-se a presença de anel B trioxigenado (II, IV, V, VIII , IX e XII). Em um único caso foi observado a presença do substituinte prenila (XVI)

Até 1979, quando haviam sido isolados apenas os nove primeiros 1,3-diarilpropanos (Tabela 1.2), acreditava-se que estas substâncias estavam restritas `as espécies da família *Myristicaceae*¹.

Tabela 1.2 - Ocorrência natural de 1,3-diarilpropanos nos gêneros *Virola* e *Iryanthera* (Myristicaceae).

	1,3-diarilpropanos	Planta (ref.)
I		<i>V. multinervia</i> (17), <i>V. caducifolia</i> (22), <i>V. divergens</i> (20), <i>V. flexuosa</i> (19), <i>V. guggenheimii</i> (20), <i>V. melinonii</i> (18), <i>V. pavonis</i> (18), <i>V. surinamensis</i> (18), <i>V. venosa</i> (18), <i>I. coriacea</i> (24), <i>I. paraensis</i> (25), <i>V. minutiflora</i> (21).
II		<i>I. coriacea</i> (24).
III		<i>I. coriacea</i> (24), <i>I. polyneura</i> (10), <i>I. paraensis</i> (25), <i>I. grandis</i> (16), <i>I. tricornis</i> (25).
IV		<i>I. polyneura</i> (10), <i>I. laevis</i> (11), <i>I. grandis</i> (16), <i>I. paraensis</i> (25), <i>I. ulei</i> (28)
V		<i>I. coriacea</i> (24), <i>I. paraensis</i> (25), <i>I. laevis</i> (11), <i>I. tricornis</i> (25), <i>I. grandis</i> (16), <i>I. ulei</i> (28)
VI		<i>I. coriacea</i> (24), <i>I. paraensis</i> (25), <i>I. elliptica</i> (15), <i>I. tricornis</i> (25).
VII		<i>V. multinervia</i> (26, 27).
VIII		<i>I. coriacea</i> (24), <i>I. laevis</i> (11), <i>I. ulei</i> (28)
IX		<i>I. laevis</i> (11, 27) <i>I. ulei</i> (28)
X		<i>I. grandis</i> (16)
XI		<i>I. grandis</i> (16)
XII		<i>I. calophylloidea</i> (12)
XIII		<i>I. ulei</i> (28)

Em 1980, entretanto, Takasugi e col.²⁹ isolaram dois novos 1,3-diarilpropanos, denominados broussonina A (XIV) e B (XV), do extrato acetônico de tecidos do floema e do córtex de brotos de *Broussonetia papyrifera* Vent (fam. *Moraceae*) contaminados com o fungo *Fusarium solani* f. sp. *mori*. Estas substâncias (tabela 1.3) não foram encontradas nos extratos correspondentes de tecidos sadios, sendo então classificadas como fitoalexinas, após a verificação de atividade antifúngica.

Em trabalho subsequente³⁰, o mesmo autor observou a formação de um novo 1,3-diarilpropano, que denominou de broussonina C (XVI), em tecidos doentes do xilema de brotos da mesma espécie, apresentando atividade antifúngica, ausente nos tecidos sadios (Tabela 1.3). Este 1,3-diarilpropano se diferencia de todos os outros isolados anteriormente pela presença de um grupo prenila na posição 3" do anel B. Cabe salientar também a co-ocorrência de uma flavana, denominada broussina (1), inédita na literatura, e do mesmo modo que a broussonina C, esta flavana apresentou atividade antifúngica, sendo também classificada como fitoalexina.

Estudos posteriores sobre a produção de fitoalexinas encontradas nos tecidos inoculados da mesma espécie 31 revelaram a existência de dois 1,3-diarilpropanos, broussoninas E (VII) e F (VI) registrados anteriormente em *V. multinervia* ²⁶ e ²⁷ e *I. coriaceae* ²⁴ *I. elliptica* ¹⁵ *I. paraensis* ²⁵ e *I. tricornis* ²⁵ respectivamente. A co-ocorrência, de duas flavanas (demetilbroussina, 2) e flavan-2-

ol (broussinol, 3), 1,3-diarilpropan-2-ol (broussonina D, 4) e duas chalconas (5 e 6), fato já observado na investigação fitoquímica realizada em *Myristicaceae*^{10,11,21}, reforça o caminho biossintético proposto para os 1,3-diarilpropanos²³, considerados flavonóides mais simples encontrados na natureza (Figura 1.1).

Tabela - 1,3-diarilpropanos fitoalexínicos isolados da *Broussonetia papyrifera* (Moraceae)

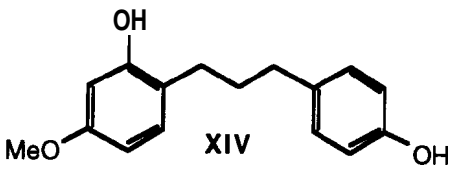
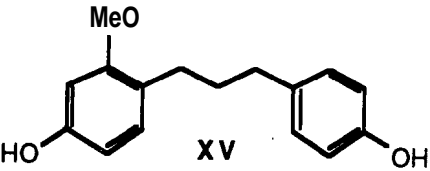
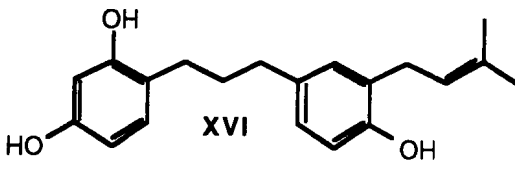
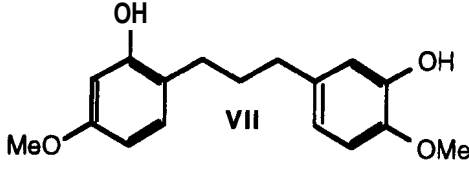
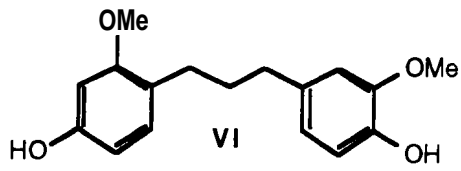
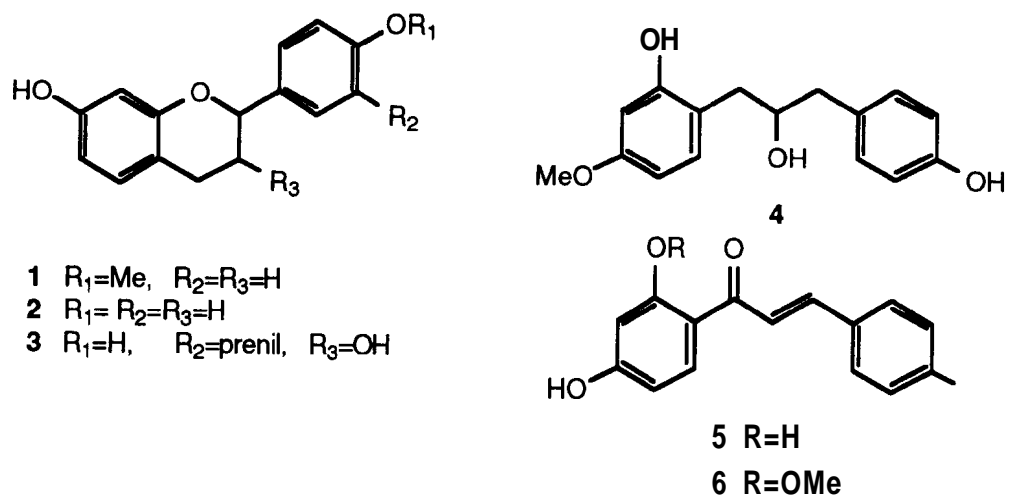
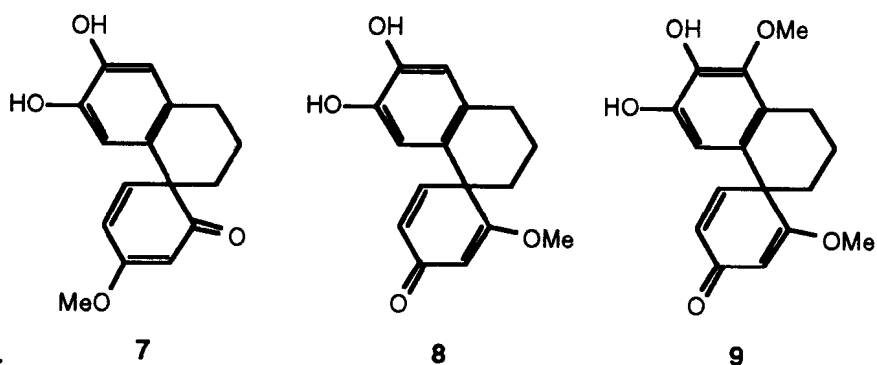
1,3-diarilpropanos	Nome trivial	Referência
 <p>XIV</p>	Broussonina A	29
 <p>XV</p>	Broussonina B	29
 <p>XVI</p>	Broussonina C	30
 <p>VII</p>	Broussonina E	31
 <p>VI</p>	Broussonina F	31

Figura 1.1



Posteriormente, examinando mais detalhadamente as frações polares, Takasugi e col.³² isolaram, ainda, dois novos compostos, as espirobroussoninas A e B (7 e 8 respectivamente) que apresentaram também atividade antifúngica e antibacteriana. Estes compostos apresentam anel espirociclo-hexadienônico, como a espiroeliptina (9), isolada em *I. elliptica*¹⁵ e *V. multiflora*²¹ (*Myristicaceae*)

Figura 1.2



As propriedades biológicas dos 1,3-diarilpropanos naturais podem ser relacionadas com o papel que desempenham na defesa vegetal contra a ação de microorganismos. Os estudos realizados por Takasugi e col.²⁹ sobre a produção de

fitoalexinas nos tecidos corticais e do floema dos brotos de *Broussonetia papyrifera* vent. (*Moraceae*) contaminados com o fungo *Fusarium solani* f. sp. *mori* revelaram a presença da broussonina A (XIV) e da broussonina B (XV) (Tabela 1.3) nos tecidos doentes, não tendo sido detectados nos extratos correspondentes aos tecidos saudáveis. A atividade antifúngica destas substâncias foi avaliada pela determinação da concentração mínima (molar) requerida para a completa inibição do crescimento de vários fungos (tabela 1.4).

Tabela 1.4 - Atividade antifúngica das broussoninas A e B²⁹

Fungo	A(XIV) ^a	B(XV) ^a
<i>Fusarium roseum</i>	2 x 10 ⁻⁴	2 x 10 ⁻⁴
<i>F. laterium</i> f. sp. <i>mori</i>	2 x 10 ⁻⁴	2 x 10 ⁻⁴
<i>F. solani</i> f. sp. <i>mori</i>	9 x 10 ⁻⁴	9 x 10 ⁻⁴
<i>Diaphorte nomurai</i>	2 x 10 ⁻⁴	2 x 10 ⁻⁴
<i>Stigmina mori</i>	2 x 10 ⁻⁴	5 x 10 ⁻⁴
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	2 x 10 ⁻⁴	2 x 10 ⁻⁴
<i>Bipolaris laersiae</i>	9 x 10 ⁻⁴	9 x 10 ⁻⁴
<i>Rosellinia necatrix</i>	2 x 10 ⁻⁴	2 x 10 ⁻⁴

a-Concentração mínima requerida para completa inibição do crescimento fúngico.

A Broussonina C (XVI) foi produzida nos tecidos feridos (não inoculados) do xilema dos brotos da mesma planta, conhecida como "amoreira de papel" (paper mulberry), os quais foram picados e guardados a temperatura ambiente por 9 dias (10°C por 3 dias e 20°C por 6 dias). Esta substância não foi detectada no extrato acetônico dos tecidos saudáveis do xilema e se mostrou ativa contra o fungo

Bipolaris laersiae a uma concentração de 10^{-4} a 10^{-5} M, sendo então qualificada como fitoalexina³⁰.

Posteriormente Shirata e col.³³ verificaram que a córtex dos brotos da mesma planta produzia fitoalexinas dentro de 1 a 2 dias pela infecção por *Pseudomonas cichorii* ou *Fusarium solani f. sp. mori*. O extrato acetônico da córtex dos brotos infectados revelaram a presença de broussonina A (XIII) e B (XIV) e mostrou capacidade inibitória contra o fungo *Bipolaris laersiae* no bioensaio realizado. As atividades antifúngica e antibacteriana das broussoninas A e B foram testadas contra 30 espécies de fungos fitopatogênicos e 24 espécies de bactérias. Apresentaram atividades antifúngicas bastante semelhantes e inibiram o crescimentos dos fungos testados a 56 ppm, sendo que, a maior atividade foi exibida contra o fungo *Diaphorte nomurai* a 3,2 ppm. Apresentaram ainda, alta atividade antibacteriana contra *Agrobacterium* e *Streptomices* mas baixa atividade contra *Pseudomonas*.

As broussoninas E e F (1,3-diarilpropanos VII e VI respectivamente), encontrados constitucionalmente em *Myristicaceae*, foram isoladas também dos tecidos corticais dos brotos da mesma planta³², inoculados com o fungo *F. solani f. sp. mori*, ainda que em menor quantidade que as broussoninas A, B e C. Essas broussoninas não foram detectadas nos tecidos sadios e apresentaram atividade antifúngica contra *Bipolaris laersiae* a uma concentração de 10^{-4} M.

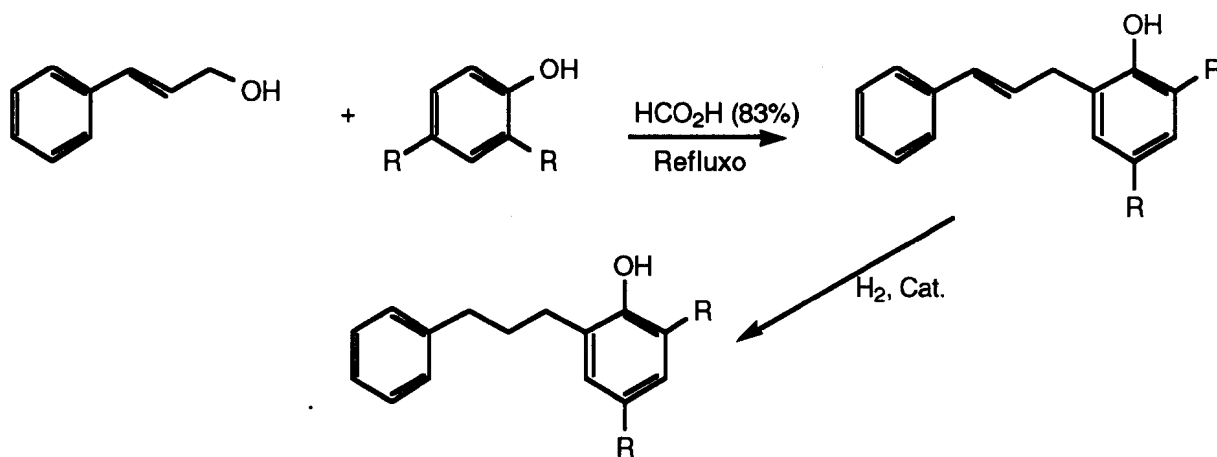
Mesmo antes de se observar sua ocorrência natural, 1,3-diarilpropanos foram sintetizados e empregados com objetivos diversos. Pode-se destacar sua utilização: como materiais de partida na síntese de derivados tetralínicos espirociclohexadienônicos, obtidos através do acomplamento oxidativo intramolecular de fenóis, como método importante na síntese de alcalóides^{34,35}; em estudos conformacionais

através de dados espectrais, ao apresentar fluorescência pela formação de excímero³⁶; na comprovação estrutural de flavana através de sua conversão em 1,3-diarilpropano por redução com sódio em amônia líquida³⁷

1,3-Diarilpropanos podem ser obtidos pela cinamilação direta de fenóis catalisada por ácido, seguida da hidrogenação catalítica do cinamilfenol resultante³⁸.

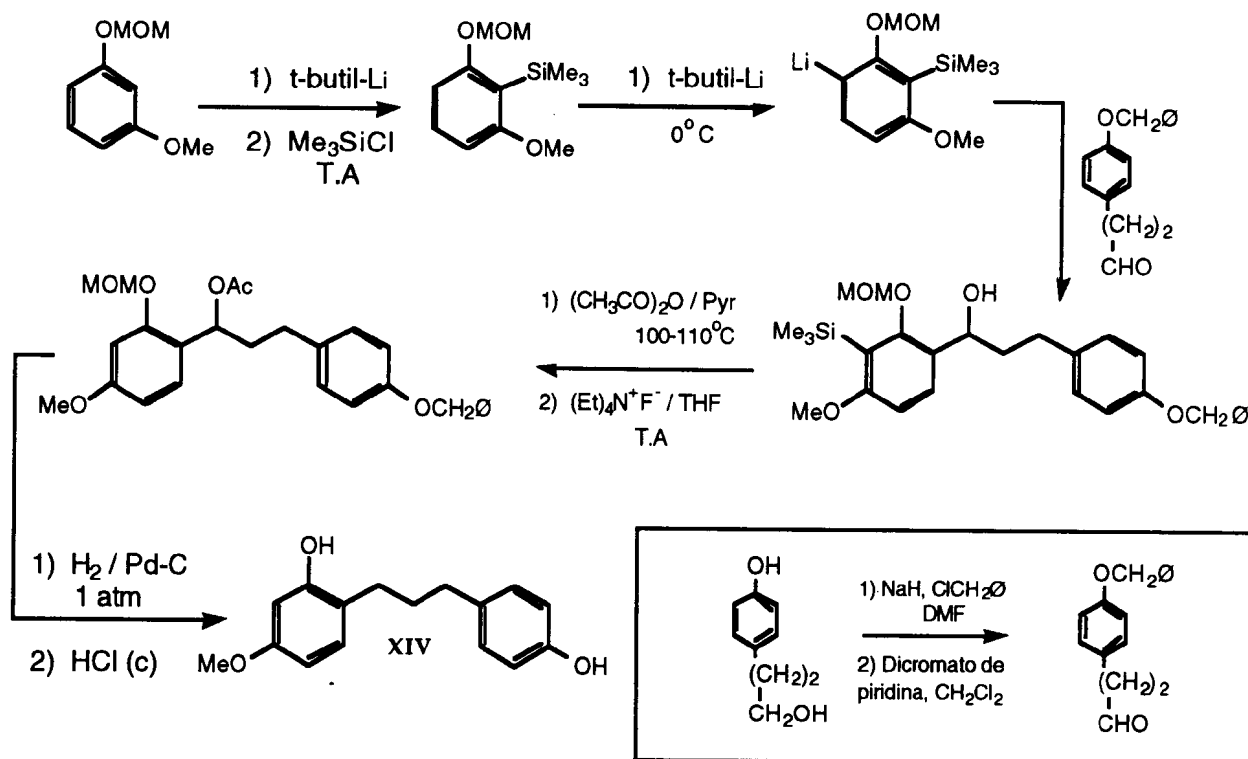
(Esquema 1.2).

Esquema 1.2 - Síntese de 1,3-diarilpropanos via cinamilfenóis



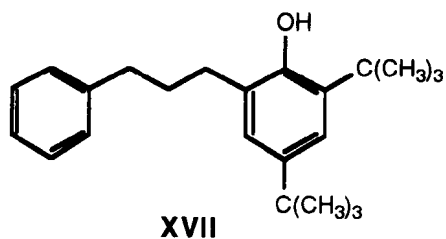
Ronald e Wheeler³⁹ obtiveram a broussonina A (XIV) pela condensação do 3-[4-(benziloxi)fenil]propanal com o 3-metoxi-2-(trimetilsilil)-1-(metoximetoxi)benzeno, através de seu derivado litiado na posição 6 (Esquema 1.3).

Esquema 1.3 - Síntese da broussonina A (XIV) por Ronald e Wheeler



Cabe ressaltar também que o 1,3-diarilpropano sintético **XVII** foi descrito por Jurd³⁸ como substância capaz de inibir ou retardar o crescimento da larva do mosquito transmissor da malária a uma concentração de 0,89 ppm (90% dos casos). (Figura 1.3).

Figura 1.3



Entretanto, a rota mais simples e utilizada neste trabalho envolve a condensação, em meio básico, de acetofenonas e benzaldeídos convenientemente substituídos, obtendo-se as respectivas chalconas que, por hidrogenação catalítica, fornecem os 1,3-diarilpropanos.^{40,41,42}

FITOALEXINAS - Considerações Gerais

As plantas possuem um sofisticado mecanismo reacional de defesa ativo contra patógenos. Os principais objetivos destas reações são: Inibir os microorganismos com substâncias antibióticas e enzimas hidrolíticas, inativar as exoenzimas produzidas por esses microorganismos com inibidores específicos, isolar a lesão fazendo depósito de ligninas ou modificações químicas na parede celular com polifenóis ou glicoproteínas ricas em hidroxiprolina.⁴³

As fitoalexinas são parte do mecanismo de defesa ativo das plantas, que é iniciado como resposta a uma agressão física, várias formas de stress ou a um sinal químico derivado da invasão por microorganismos.

As fitoalexinas acumulam-se em plantas ou células cultivadas somente por um determinado tempo, quando posteriormente são rapidamente degradadas ou polimerizadas por peroxidases extracelulares. Este acúmulo transiente ou temporário, requer uma explicação pois, à primeira vista, a persistência desse acúmulo expressaria um prolongamento da performance da atividade antibiótica por mais tempo.

O desaparecimento das fitoalexinas está ligado ao fato desses compostos serem secretados pelas células produtoras para dentro do espaço

extracelular do corte ou região atingida, onde ocorre uma intensa atividade da peroxidase ácida extracelular (doadora de H₂O₂-oxidoreductase).

As fitoalexinas podem também estar sujeitas à degradação peroxidativa de polimerização, que funciona como um agente de incorporação do substrato ao material polimérico (ligninas, matriz de celulose etc.).

Há uma hipótese em que o processo peroxidativo de polimerização, além de ser significativo no decréscimo da concentração de fitoalexinas no espaço extracelular, estaria ligado a reações envolvendo radicais e peróxido de hidrogênio que, desta forma, poderia exercer uma forte atividade antimicrobiana, superando a toxidez antifúngica da própria fitoalexina.⁴³

Vários mecanismos de defesa das plantas podem iniciar-se simultaneamente, embora muitas plantas não respondam por indução a muitos desses mecanismos.

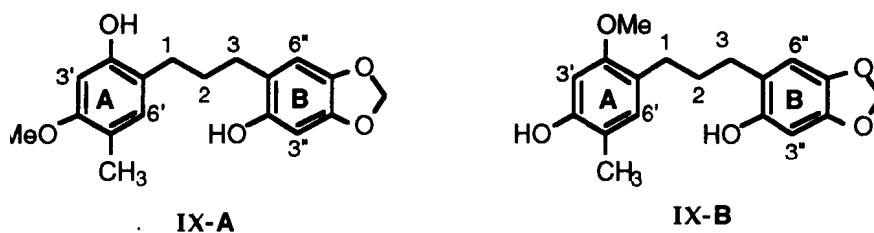
A indução da formação de fitoalexinas em cortes ou em culturas de células resulta da percepção, pelas células das plantas do agente invasor, que podem ser de origem biótica ou abiótica. Os agentes de origem biótica são polissacarídeos, proteínas, glicoproteínas e ácido graxos insaturados, que são componentes estruturais de microorganismos patogênicos e não patogênicos. Os agentes de origem abiótica são a luz ultravioleta, íons de metais pesados, detergentes, frio, calor e, ainda, pancadas que provoquem várias formas de stress. Os íons de metais pesados são ótimos agentes de indução devido a sua alta toxidez.

Dentre as estruturas básicas mais comuns com propriedades fitoalexínicas estão: Ácido fenólico, bifênil, estilbeno, flavonóide, isoflavonóide, sesquiterpeno, diterpeno, triterpeno, fenantreno, cumarina, isocumarina, furanocumarina, furanoterpeno etc.

OBJETIVO

Dos treze 1,3-diarilpropanos relacionados na Tabela 1.2, de (I) a (VI) foram sintetizados nos trabalhos de Morais⁴¹, e tiveram suas estruturas confirmadas. Posteriormente, nos trabalhos de Fraiz Jr⁴², foram sintetizados os 1,3-diarilpropanos (VII,VIII e IX). Contudo, restou dúvidas a respeito da estrutura do 1,3-diarilpropano (IX) isolado em *Iryanthera laevis*¹¹, e mais recentemente, em *Iryanthera ulei*²⁸. Havia uma significativa diferença entre os deslocamentos químicos dos prótons H-3' e H-3'' do produto natural e do sintetizado (IX-A). Esta diferença apresentada nos espectros de RMN ¹H das estruturas do 1,3-diarilpropanos natural (IX) e sintético (IX-A) era devido, provavelmente, ao correto posicionamento da metoxila do anel A. No intuito de esclarecer a dúvida surgida, objetivou-se sintetizar novamente o 1,3-diarilpropano (IX), desta vez com a metoxila na posição 2', produto sintético (IX-B) (Fig. 2.1).

Figura 2.1



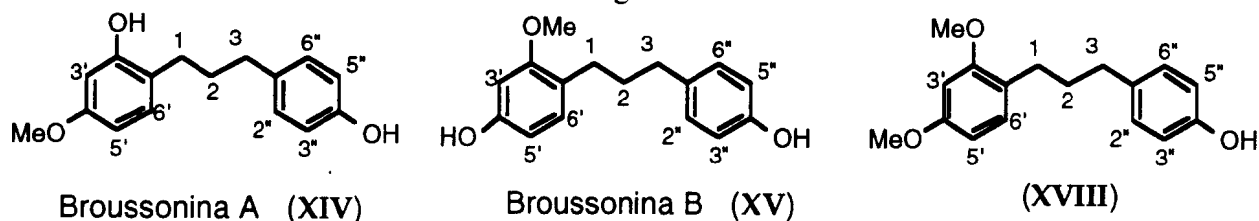
A partir de 1980, com a identificação em *Broussonetia papyrifera* (família *Moraceae*) de três novos 1,3-diarilpropanos naturais (XIV), (XV) e (XVI) (broussoninas A, B e C, respectivamente), além dos 1,3-diarilpropanos (VII) e (VI) (broussoninas E e F) anteriormente já identificados na família *Myristicaceae*, aumenta o interesse por essas substâncias, por seu isolamento em uma nova família, acompanhado da descoberta de suas propriedades fitoalexínicas, como a atividade antifúngica e antibacteriana.

O interesse pela atividade antifúngica e antibacteriana da broussonina A e B (Figura 2.2) levou Ronald e Wheeler³⁹ a sintetizar a broussonina A (Esquema 1.3), por uma rota pouco clássica para a obtenção de um flavonóide, mas com um objetivo que parece evidente: o registro de patente da broussonina A.

Levando-se em consideração que a rota sintética via condensação aldólica de benzaldeídos e acetofenonas é mais simples, objetivou-se, portanto, sintetizar a broussonina B (1,3-diarilpropano XV).

Sintetizada a broussonina B (1,3-diarilpropano XV) e de posse da rota sintética similar e dos reagentes de partida, resolveu-se por bem sintetizar também a broussonina A (1,3-diarilpropano XIV), já sintetizada por Ronald e Wheeler³⁹ via condensação do 3-[4-(benziloxi)fenil]propanal com 3-metoxi-2-(trimetilsilil)-1-(metoximetoxi)benzeno. Durante a síntese da broussonina A, surgiu a necessidade de sintetizar o 1-(2',4'-dimetoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano (XVIII), não isolado como produto natural, por motivos que serão discutidos na seção 3.4.4.

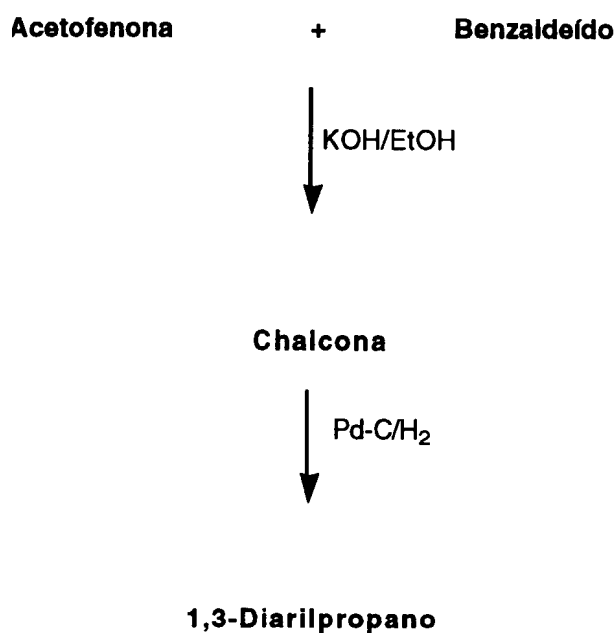
Fig.2.2



A rota sintética dos 1,3-diarilpropanos utilizada no presente trabalho foi empregada também por Morais⁴¹ e Fraiz Jr.⁴² em trabalhos anteriores e guarda semelhança com a rota biossintética proposta por Gottlieb²³. Nesta rota biossintética (Esquema 1.1), ocorre um equilíbrio entre chalcona e flavanona, onde a flavanona por redução fornece uma flavana, que por hidrogenólise leva ao 1,3-diarilpropano.

Na rota sintética utilizada (Esquema 2.1), por condensação aldólica de benzaldeídos a acetofenonas adequados, obtêm-se as chalconas que, por hidrogenação catalítica, fornecem diretamente os 1,3-diarilpropanos.

Esquema 2.1



RESULTADOS E DISCUSSÃO

O caminho sintético utilizado para a obtenção dos 1,3-diarilpropanos descrito a seguir, envolveu reações clássicas da literatura^{41,44}.

A) Obtenção das acetofenonas (formilação, redução de Clemmensen, C-acilação, O-metilação e O-benzilação de fenóis adequados)

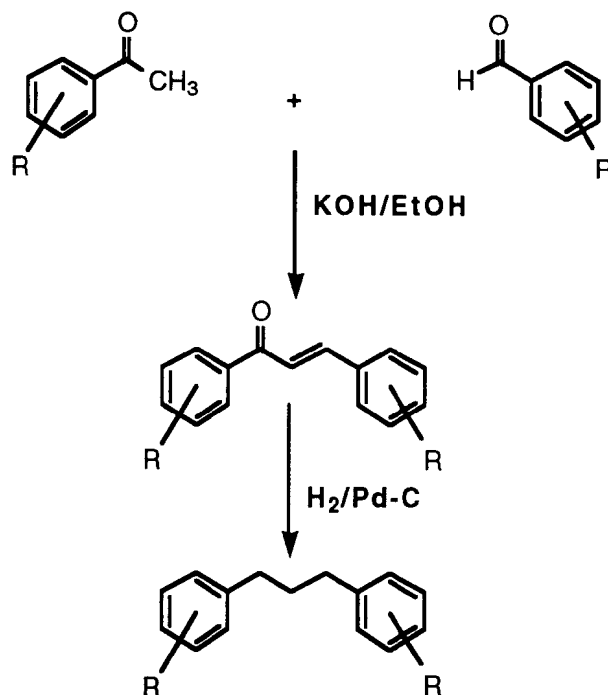
B) Obtenção dos benzaldeídos (Proteção de hidroxila fenólica através de O-benzilação).

C) Obtenção de chalconas pela condensação aldólica de acetofenonas e benzaldeídos adequados.

D) Hidrogenação catalítica das chalconas.

Todas as reações apresentaram rendimentos satisfatórios e foram efetuadas em condições relativamente simples de acordo com o Esquema 3.1, Pg.19).

Esquema 3.1

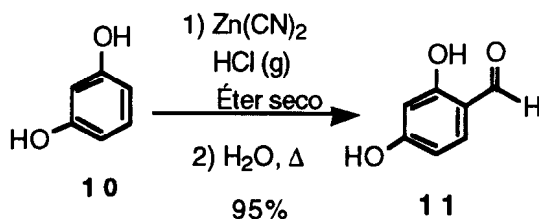


3.1 OBTENÇÃO DAS ACETOFENONAS

As acetofenonas (15), (18), (19), (20) e (21) utilizadas na obtenção das chalconas, devidamente substituídas e protegidas, foram obtidas por acilação dos fenóis adequados (10) e (12) seguida de benzilação e metilação (15) e (18), metilação e benzilação (20), apenas metilação (21) e (19) (Esquema 3.2, Pg.20).

Para a obtenção do 4-metilresorcinol (12), fez-se a reação de Gattermann-Adans⁴⁵ para formilação do resorsinol (10), obtendo-se o 2,4-diidroxibenzaldeído (11), que a seguir foi submetido a redução de Clemmensen modificada por Martin⁴⁶.

Esquema 3.3



3.1.1.1- CARACTERIZAÇÃO

A caracterização do 2,4-diidroxibenzaldeído (11) se deu por análise de I.V. e RMN ¹H (Pgs. 68 e 89).

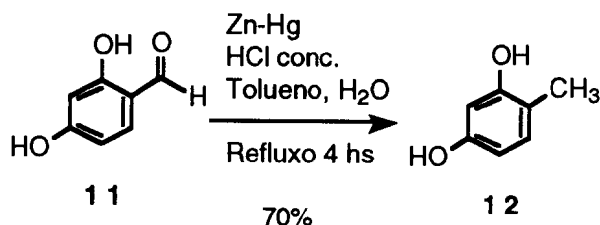
Dados de I.V. mostram principalmente banda de absorção em 1630 cm⁻¹, característica de carbonila conjugada com anel aromático e quelatada em ligação de hidrogênio intramolecular. Os dados de RMN ¹H mostram deslocamentos em 11,39 ppm, referente a hidroxila quelatada e 9,67 ppm referente ao próton da carbonila aldeídica.

3.1.2 OBTENÇÃO DO 4-METILRESORCINOL (12)

Esta etapa permitiu a obtenção do 4-metilresorcinol pela redução da carbonila aldeídica do 2,4-diidroxibenzaldeído (11), utilizando o método de redução de Clemmensen. Este método, que utiliza amálgama de zinco em presença de ácido clorídrico concentrado e refluxo normalmente em etanol, apresentou problemas, inicialmente, quando o substrato formava um material resinoso de natureza provavelmente polimérica. Foi testado então, com sucesso, o método de redução de Clemmensen utilizado por Martin⁴⁶ que substitui o etanol por tolueno. Esta substituição leva à formação de três fases distintas no meio reacional: amálgama (fase sólida), ácido (fase aquosa) e tolueno (fase orgânica). O substrato, ao se

distribuir agora entre as duas fases líquidas, tem sua concentração diminuída na fase aquosa (em contato com a amálgama), minimizando desta forma a redução bimolecular (Esquema 3.4).

Esquema 3.4



3.1.2.1 - CARACTERIZAÇÃO

A caracterização do 4-metilresorcinol se deu pela interpretação dos dados de I.V. e RMN ¹H (Pgs. 69 e 90). Pelos dados de I.V., observa-se o desaparecimento da banda de absorção em 1630 cm⁻¹ referente a carbonila aldeídica e o aparecimento de bandas entre 2860 e 2810 cm⁻¹ referente a estiramento C-H da metila aromática. A confirmação por RMN de ¹H se deu pelo desaparecimento dos deslocamentos em 11,39 e 9,67 ppm referentes a hidroxila quelatada e próton carbonílico, respectivamente e pelo aparecimento de sinal em 2,05 ppm referente à metila aromática. Nota-se também uma variação no deslocamento de H-6 de 7,43 para 6,84 ppm devido ao desaparecimento do efeito de desproteção da carbonila e o aparecimento do efeito protetor da metila em posição orto.

3.1.3 - REAÇÕES DE ACILAÇÃO

Obtenção das Acetofenonas: (13) e (16)

Entre os compostos C-acilantes mais usados estão a acetonitrila⁴⁷, o ácido acético e seus derivados. Entre os derivados do ácido acético, o cloreto de acetila é o mais reativo seguido do anidrido acético e finalmente o próprio ácido acético, o cloreto de acetila é também O-acilante, portanto seria necessário a proteção das hidroxilas fenólicas, o que inviabiliza o uso deste composto acilante, devido ao fato das hidroxilas fenólicas somente se tornarem seletivas a uma proteção justamente após a acilação.

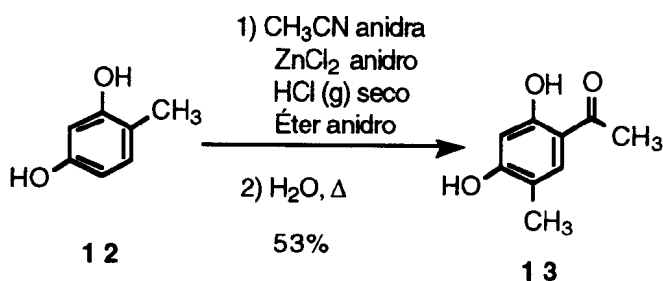
O método empregado por Cooper⁴⁸ utiliza ácido acético como agente acilante e cloreto de zinco como ácido de Lewis. Existem variantes desse método, como por exemplo, o que utiliza anidrido acético como reagente e ácido acético como solvente, além do cloreto de zinco.

3.1.3.1 - ACILAÇÃO COM ACETONITRILA

Com o objetivo de obter a 2,4-dihidroxi-5-metilacetofenona (13) a partir de 4-metilresorcinol (12), optou-se inicialmente pelo método de Gulati⁴⁷ (reação de Houben-Hoesch) que utiliza acetonitrila como agente acilante, cloreto de zinco e cloreto de hidrogênio diluídos em éter etílico seco, sob banho de gelo.

Após várias tentativas obteve-se sucesso em uma única vez, com rendimento de 53% e um produto com bom grau de pureza. Porém, devido talvez à necessária acuidade no controle da secura dos reagentes, o rendimento da reação não apresentou reprodutividade (Esquema 3.5).

Esquema 3.5



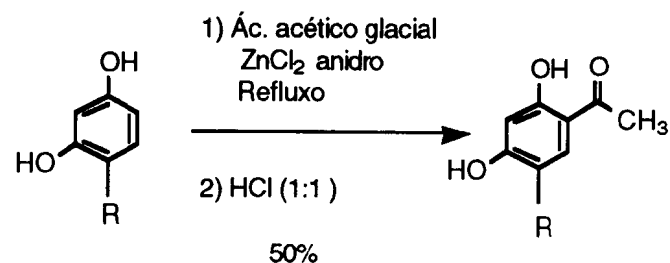
3.1.3.2 - ACILAÇÃO COM ÁCIDO ACÉTICO

Na necessidade de obter maior quantidade de 2,4-dihidroxi-5-metilacetofenona (13) optou-se pela alternativa usada por Cooper⁴⁸ que utiliza ácido acético glacial recém-destilado e cloreto de zinco anidro sob refluxo a 140°C (Esquema 3.6).

A reação apresentou boa reprodutividade, menor tempo para se efetivar e rendimento equivalente a anterior, além de fácil controle das condições reacionais.

Devido as vantagens da acilação com ácido acético e cloreto de zinco, optou-se por este método para a obtenção da 2,4-dihidroxiacetofenona (16). A utilização de anidrido em lugar do ácido levou a rendimento e grau de pureza equivalentes, (Esquema 3.6).

Esquema 3.6



12 R=Me

10 R=H

13 R=Me

16 R=H

3.1.3.3 - CARACTERIZAÇÃO

A caracterização das acetofenonas foi obtida pela análise de dados espectrais de I.V. e RMN ^1H (Pgs. 71,91 e 92).

As principais frequências de absorção de I.V. estão de acordo com o esperado, como carbonila conjugada com anel aromático e em ligação de hidrogênio intramolecular (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 - Dados principais de I.V. (cm^{-1}) da 2,4-diidrox-5-metilacetofenona (13) e 2,4-diidroxiacetofenona (16).

Acetofenona	OH	C=O	C=C(Aromático)
(13)	3300	1630	1600 e 1495
(16)	3300	1625	1600 e 1520

Os dados de RMN ^1H possuem seus deslocamentos químicos, multiplicidades e intensidades relativas dos sinais de acordo com as estruturas previstas (Tabela 3.2).

Tabela 3.2 - Dados de RMN ^1H (200 MHz) da 2,4-dihidroxi-5-metilacetofenona (13) e 2,4-diidroxiacetofenona (16)

H	δH (13) CDCl_3	δH (16) CD_3COCD_3
H-3	6,31 s	6,31 d, J=2,34 Hz
H-5	-	6,42, dd, J=8,76 e 2,34 Hz
H-6	7,44 s	7,72 d, J=8,76 Hz
$\text{CH}_3\text{-CO}$	2,53 s	2,53 s
$\text{CH}_3\text{-Ar}$	2,17s	-
OH-2	12,53 sl	11,70 sl
OH-4	5,6 sl	9,50 sl

3.1.4 REAÇÕES DAS HIDROXILAS FENÓLICAS

As acetofenonas a serem utilizadas nas reações de condensação aldólica devem possuir suas hidroxilas devidamente metiladas e protegidas por benzilação. Devido a maior velocidade na metilação da hidroxila para, a proteção por benzilação, anteriormente à metilação, se fez necessária em (15) e (18), (Esquema 3.2, Pg. 20). A seletividade das hidroxilas ocorre em função da maior acidez na posição para, devido a conjugação com a carbonila cetônica e também pelo fato da hidroxila orto estar quelatada em ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila, o que faz diminuir sua acidez.

Outro fator favorável à proteção das hidroxilas é o sensível aumento do rendimento na obtenção das chalconas, que se dá por condensação em meio básico, o que tornaria as hidroxilas potencialmente nucleofílicas, fato não desejado.

A C-alquilação pode competir com a O-alquilação em função do solvente empregado⁴⁹. Sabe-se que a O-alquilação é favorecida quando o solvente utilizado deixa o oxigênio fenólico livre de solvatação, utilizando para isto solventes apolares apróticos. A C-alquilação é favorecida quando utilizamos solventes hidroxilados⁵⁰. Fatores estéricos e eletrônicos podem também interferir na reatividade de hidroxilas fenólicas.

3.1.4.1 - REAÇÕES DE PROTEÇÃO (BENZILAÇÃO)

Obtenção das acetofenonas: (14), (17) e (20)

Vários são os fatores a refletir na escolha de um reagente para proteção de determinada função:

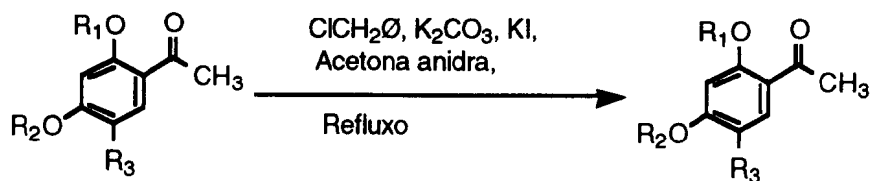
a) O substrato e seu derivado devem ser estáveis na sequência de reações químicas a que forem submetidos;

- b) O reagente escolhido deve atuar seletivamente e com bom rendimento;
 c) A função protegida deve ser regenerada com relativa facilidade, através de reações que não afetem uma outra função do substrato.

A escolha do reagente de proteção das hidroxilas fenólicas recaiu sobre o cloreto de benzila em meio básico. Esta reação se dá por ataque nucleofílico do fenóxido formado sobre o grupo alquila, tendo-se no íon cloreto um bom grupo abandonador. Outro fator considerável na escolha do cloreto de benzila é que este forma um éter que sofre hidrogenólise com facilidade durante a hidrogenação catalítica das chalconas, regenerando as hidroxilas. Entretanto, um fator de desvantagem na escolha do cloreto de benzila, que não deve ser desconsiderado, é a sua alta toxidez e potencialidade carcinogênica.

Na obtenção das acetofenonas (14) e (17) (Esquema 3.7), a seletividade na benzilação da hidroxila em posição para à carbonila foi conseguida fazendo um controle estequiométrico da base (K_2CO_3) e do cloreto de benzila em 1:1 (Tabela 3.3). Na obtenção da acetofenona (20) (Esquema 3.7), apesar do excesso da base e do cloreto de benzila, notamos um aumento do tempo de reação em relação a (17 e 14) devido à menor acidez da hidroxila orto em relação à hidroxila para (tabela 3.3).

Esquema 3.7



13 $R_1=R_2=H, R_3=CH_3$

14 $R_1=H, R_2=CH_2O, R_3=CH_3$

16 $R_1=R_2=R_3=H$

17 $R_1=H, R_2=CH_2O, R_3=H$

19 $R_1=R_3=H, R_2=Me$

20 $R_1=CH_2O, R_2=Me, R_3=H$

Observou-se também um aumento do tempo de reação da acetofenona (13) para a (16). Na acetofenona (13) o efeito eletrônico doador da metila aromática (Esquema 3.7), diminui a acidez da hidroxila fenólica na posição 4 aumentando o tempo de reação, em condições reacionais equivalentes (Tabela 3.3).

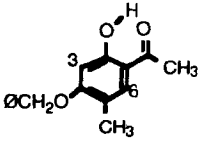
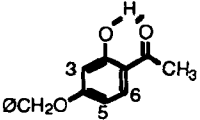
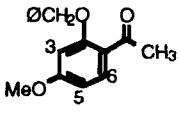
Tabela 3.3 - Dados reacionais da benzilação de hidroxilas fenólicas das acetofenonas

	ACETOFENONA		
	2,4-diOH-5-Me (13)	2,4-diOH (16)	2-OH-4-OMe (19)
SUBSTRATO (g)-[moles]	(1,08)-[0,0065]	(3,00)-[0,0197]	(2,00)-[0,0125]
K₂CO₃ (g)-[moles]	(1,08)-[0,0065]	(3,00)-[0,0197]	(5,00)-[0,0362]
KI (g)-[moles]	(1,10)-[0,0065]	(3,30)-[0,0197]	(2,00)-[0,0120]
C₆H₅CH₂Cl (ml)-[moles]	(0,75)-[0,0065]	(2,27)-[0,0197]	(2,75)-[0,0240]
TEMPO (hs)	45	16	24
RENDIMENTO	72%	80%	80%
P.FUSÃO (°C)	83-85	100	80
PRODUTO	(14) 2-OH-4-OCH ₂ Ø-5-Me	(17) 2-OH-4-OCH ₂ Ø	(20) 2-OCH ₂ Ø-4-OMe

3.1.4.1.1 - CARACTERIZAÇÃO

A caracterização das acetofenonas benziladas (14), (17) e (20) foi obtida com base nos dados de I.V. e RMN ¹H (Tabela 3.4).

Tabela 3.4 - Dados espectrométricos da 4-benziloxi-2-hidroxi-5-metilacetofenona (14), 4-benziloxi-2-hidroxiacetofenona (17) e da 2-benziloxi-4-metoxiacetofenona (20)

ACETOFENONA	I.V (cm ⁻¹), (KBr)	RMN ¹ H (CDCl ₃ , 200 MHz)
 <p>14</p>	3030, 2925, 1640, 1590, 1500, 1460, 1380, 1360, 1335, 1260, 1195, 1060, 1010, 995, 960, 825, 700, 640	δ : 12,65(sl, OH); 7,44(s, H-6); 7,40-7,31(m, H-Ar); 6,43(s, H-3); 5,08(s, OCH ₂ Ø); 2,53(s, COCH ₃); 2,18(s, CH ₃ -Ar)
 <p>17</p>	3020, 2970, 1630, 1620, 1495, 1360, 1320, 1240, 1180, 1125, 1000, 955, 835, 810, 760, 740, 710, 620.	δ : 12,72(sl, OH); 7,62(dd, J=7,2 e 2,2 Hz, H-6); 7,40-7,29(m, H-Ar); 6,50(dd, J=7,2 e 2,2 Hz, H-5); 6,48(d, J=2,2 Hz, H-3); 5,07(s, OCH ₂ Ø); 2,55(s, COCH ₃)
 <p>20</p>	3050, 3035, 3000, 2975, 2945, 2840, 1660, 1570, 1510, 1470, 1455, 1440, 1430, 1425, 1380, 1310, 1270, 1220, 1200, 1170, 1135, 1110, 1070, 1040, 1010, 970, 965, 910, 840, 820, 760.	δ : 7,86(d, J=9,0 Hz, H-6); 7,43-7,38(m, H-Ar); 6,56(d, J=9 Hz, H-5); 6,52(s, H-3); 5,14(s, OCH ₂ Ø); 3,84(s, OMe); 2,57(s, COCH ₃).

3.1.4.2 - REAÇÕES DE METILAÇÃO

Obtenção das acetofenonas (15), (18), (19) e (21)

Em função da acidez diferenciada apresentada pelas hidroxilas orto e para ao grupo acetila (Esquema 3.8), as acetofenonas tornam-se seletivas principalmente em relação ao diazometano, que não metila a posição orto em ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila.

A metilação com sulfato de dimetila na hidroxila em posição para ao grupo acetila foi conseguida, fazendo-se um controle estequiométrico dos reagentes. Na posição orto foi utilizado um excesso do agente metilante e da base (Tabela 3.5).

3.1.4.2.1 - A METILAÇÃO COM SULFATO DE DIMETILA

Normalmente é feita com refluxo em acetona anidra utilizando carbonato de potássio como base, podendo ser utilizado também uma solução aquosa de KOH e refluxo. ^{51,52}

Na metilação das acetofenonas, observa-se um maior tempo de reação para as hidroxilas na posição orto, em ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila (14 e 17) em comparação com a hidroxila na posição para de (16).

Este fato se dá devido a maior acidez na hidroxila em posição para, conjugada com carbonila, e também pela menor acidez da hidroxila em posição orto quelatada com a carbonila. O menor tempo de reação da acetofenona (17) em comparação com (14), é devido ao fato de que esta última possui grupo metila, cujo efeito doador de elétrons diminui a acidez da hidroxila fenólica na posição para (Esquema 3.8).

Esquema 3.8 - Metilação das hidroxilas fenólicas com sulfato de dimetila

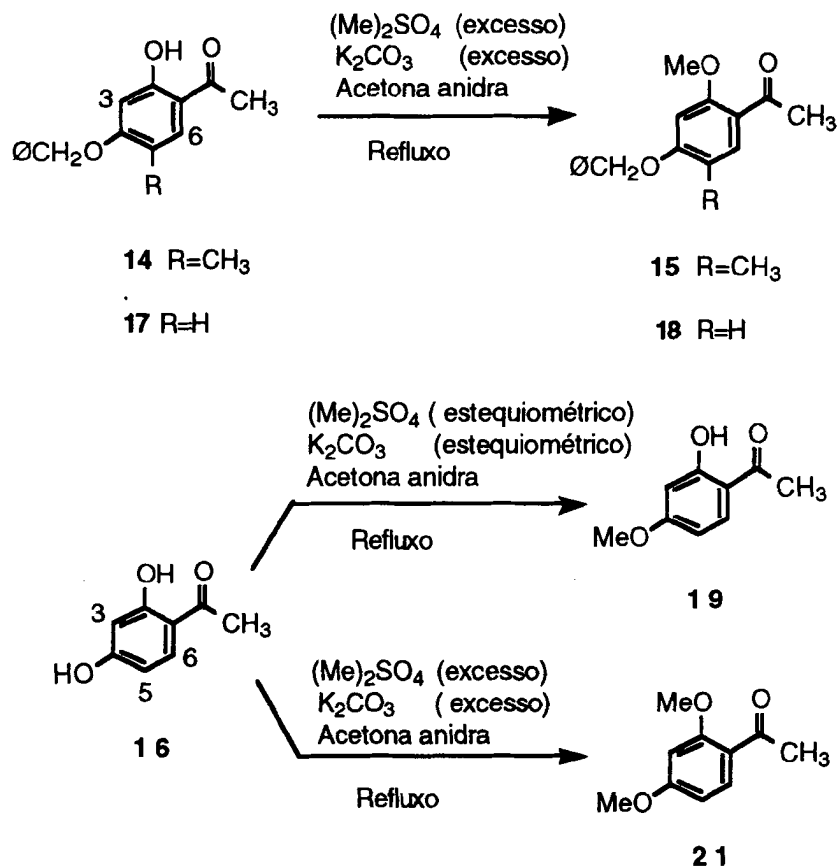


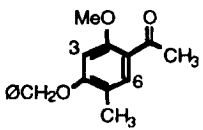
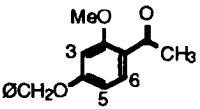
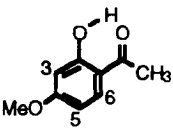
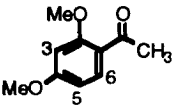
Tabela 3.5 - Dados reacionais de metilação para obtenção da 4-benziloxi-5-metil-2-metoxiacetofenona (**15**), 4-benziloxi-2-metoxiacetofenona (**18**), 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (**19**) e 2,4-dimetoxiacetofenona (**21**)

	acetofenona			
	(14)	(17)	(16)	(16)
SUBSTRATO	4-OCH ₂ Ø-2-OH-5-Me	4-OCH ₂ Ø-2-OH	2,4-diOH	2,4-diOH
(g)-[moles]	(1,00)-[0,0039]	(2,00)-[0,0083]	(1,66)-[0,0120]	(1,90)-[0,0125]
K ₂ CO ₃	(2,70)-[0,0195]	(5,00)-[0,0362]	(1,66)-[0,0120]	(1,90)-[0,0125]
(g)-[moles]				
(Me) ₂ SO ₄	(1,84)-[0,0195]	(4,00)-[0,0422]	(1,14)-[0,0120]	(3,42)-[0,0361]
(ml)-[moles]				
TEMPO (hs)	15	10	4,0	7,0
RENDIMENTO	95%	95%	92%	70%
PRODUTO	(15)	(18)	(19)	(21)
	4-OCH ₂ Ø-2-OMe-5-Me	4-OCH ₂ Ø-2-OMe	2-OH-4-OMe	2,4-diOMe

3.1.4.2.2-CARACTERIZAÇÃO

A confirmação das acetofenonas metiladas foi obtida por dados de I.V. e RMN ^1H como mostra a Tabela 3.6. (Pgs. 95,96, 97 e 99).

Tabela 3.6 - dados de IV e RMN ^1H da 4-benziloxi-5-metil-2-metoxiacetofenona (**15**), 4-benziloxi-2-metoxiacetofenona (**18**), 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (**19**) e 2,4-dimetoxiacetofenona (**21**)

ACETOFENONA	I.V (cm^{-1}), (KBr)	RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz)
 <p>15</p>	3090, 3060, 3030, 3000, 2920, 2860, 1655, 1605, 1575, 1500, 1465, 1440, 1405, 1350, 1250, 1185, 1020, 905, 840, 725, 690, 600.	δ : 7,65(s, H-6); 7,41-7,34(m, H-Ar); 6,43(s, H-3); 5,13(s, $\text{OCH}_2\text{Ø}$); 3,84(s, OMe); 2,54(s, COCH_3); 2,18(s, CH_3 -Ar)
 <p>18</p>	2980, 2950, 2930, 1640, 1590, 1575, 1500, 1465, 1420, 1365, 1250, 1195, 1170, 1110, 1020, 990, 965, 825, 760, 695, 600	δ : 7,81(d, $J=8,62$ Hz, H-6);7,41-7,34(m, H-Ar); 6,59(dd, $J=8,64$ e $2,34$ Hz, H-5); 6,51(d, $J=2,16$ Hz, H-3); 5,09(s, $\text{OCH}_2\text{Ø}$); 3,85(s, OMe); 2,55(s, CH_3CO)
 <p>19</p>	3030, 2990, 2860, 1735, 1640, 1630, 1580, 1510, 1445, 1370, 1335, 1275, 1255, 1210, 1170, 1155, 1135, 1075, 1020, 980, 950, 835, 620.	δ : 12,73 ppm OH 7,61(d, $J=9,2$ e $2,3$ Hz, H-6); 6,44(dd, $J=9,2$ e $2,3$ Hz, H-5); 6,40(d, $J=2,3$ Hz, H-3); 3,82(s, OMe); 2,54(s, COCH_3).
 <p>21</p>	3438, 2930, 2846, 1600, 1500, 1461, 1361, 1253, 1207, 1161, 1030, 830.	δ : 7,80 (d, $J=8,7$ Hz, H-6); 6,50 ((dd, $J=7,0$ e $2,3$ Hz, H-5); 6,42 (d, $J=2,3$ Hz H-3); 3,86 (s, 2-OMe); 3,82 (s, 4-OMe); 2,54 (s, COCH_3).

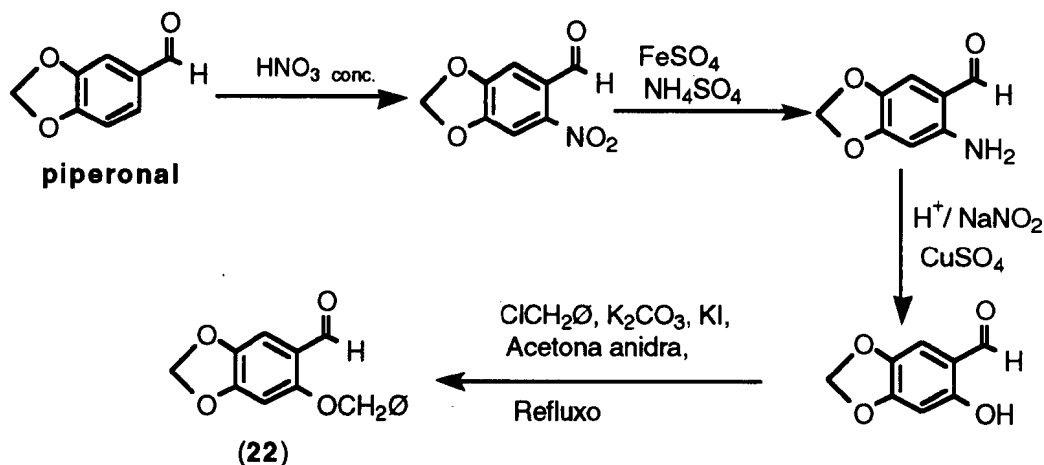
3.2 - OBTENÇÃO DOS BENZALDEÍDOS

3.2.1-OBTENÇÃO DO 2-BENZILOXI-4,5-METILENODIOXIBENZALDEÍDO (**22**)

Este benzaldeído foi cedido gentilmente pelo professor Anselmo A.

Morais⁴¹, preparado já há algum tempo, durante seu doutoramento de acordo com a rota sintética do Esquema 3.9 .

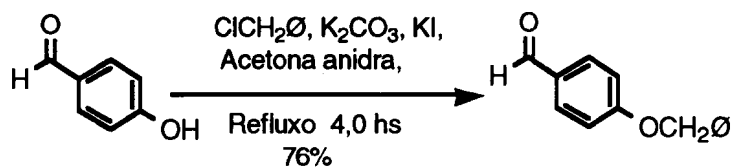
Esquema 3.9



3.2.2 - OBTENÇÃO DO 4-BENZILOXIBENZALDEÍDO (22)

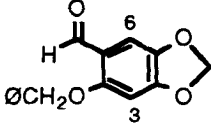
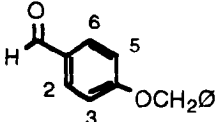
Este benzaldeído foi obtido por uma simples benzilação do 4-hidroxibenzaldeído conforme Esquema 3.10.

Esquema 3.10



Cuidados devem ser tomados na reação de benzilação do 4-hidroxibenzaldeído em acetona, pois um excesso de carbonato de potássio ou tempo prolongado de refluxo causa a condensação deste solvente com o benzaldeído. Portanto, um outro solvente polar aprótico seria mais indicado.

Tabela-3.7- Dados espectrométricos de IV e RMN ^1H do 2-benziloxi-4,5-metilenodioxibenzaldeído (**22**) e 4-benziloxibenzaldeído (**23**)

BENZALDEÍDO	I.V (cm^{-1}), (KBr)	RMN ^1H (CDCl_3)
 <p>22</p>	3020, 2920, 2850, 2740, 1670, 1615, 1500, 1465, 1400, 1355, 1260, 1030, 990, 920, 855	(200 MHz), δ : 10,3 CHO 7,42(s, C_6H_5); 7,38(s, H-6); 6,00(s, H-3); 5,87(s, OCH_2O); 5,18(S, OCH_2O);
 <p>23</p>	3070, 3050, 2810, 2730, 1685, 1600, 1575, 1505, 1460, 1450, 1425, 1395, 1255, 1205, 1160, 1010, 870, 830, 730, 695.	(200 MHz), δ : 9,86(s, HCO); 7,83(dd, $J=8,8$ e $2,0$ Hz, H-2,6); 7,40 (m, C_6H_5) 5,13(s, OCH_2O) 7,05 (dd, $J = 8,8$ e $2,0$ Hz H-3,5

3.3 - CONDENSAÇÃO ALDÓLICA

Obtenção das Chalconas (24), (25), (26), (27) e (28)

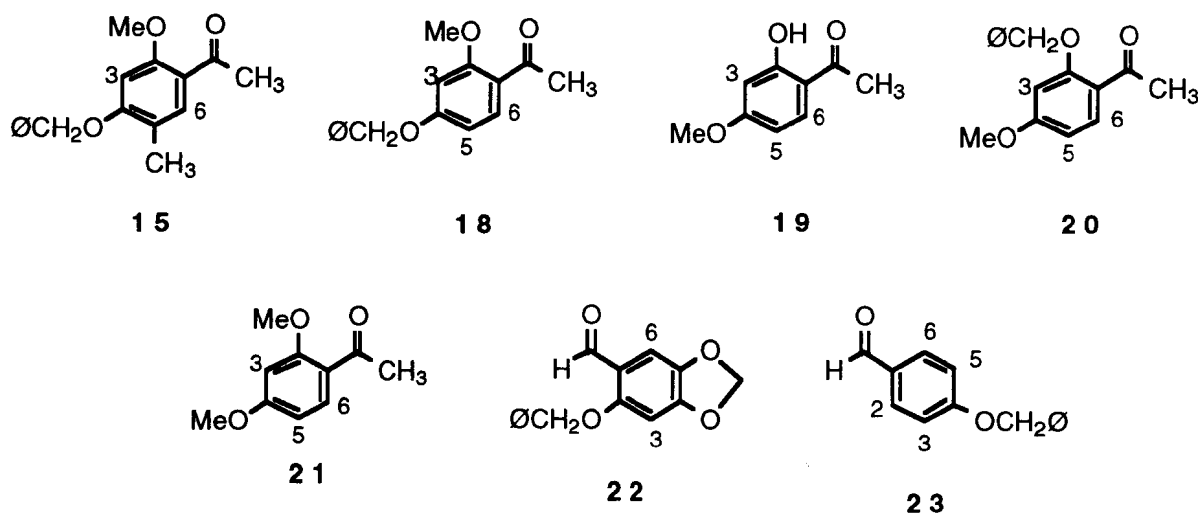
Chalconas são flavonóides, caracterizados por dois anéis benzênicos ligados entre si por três átomos de carbono, compondo um sistema carbonílico α,β -insaturado. Portanto, as chalconas possuem o esqueleto básico para a formação de outros flavonóides, tais como flavonas, flavanonas, diidrochalconas, isoflavanonas, isoflavanas e também 1,3-diarilpropanos, que é o objetivo deste trabalho.

O método escolhido para a obtenção das chalconas foi o da condensação de acetofenonas e benzaldeídos devidamente substituídos (Fig. 3.1).

Esta condensação pode se dar tanto em meio ácido como em meio básico. O emprego de meio básico é o mais comumente encontrado na literatura.

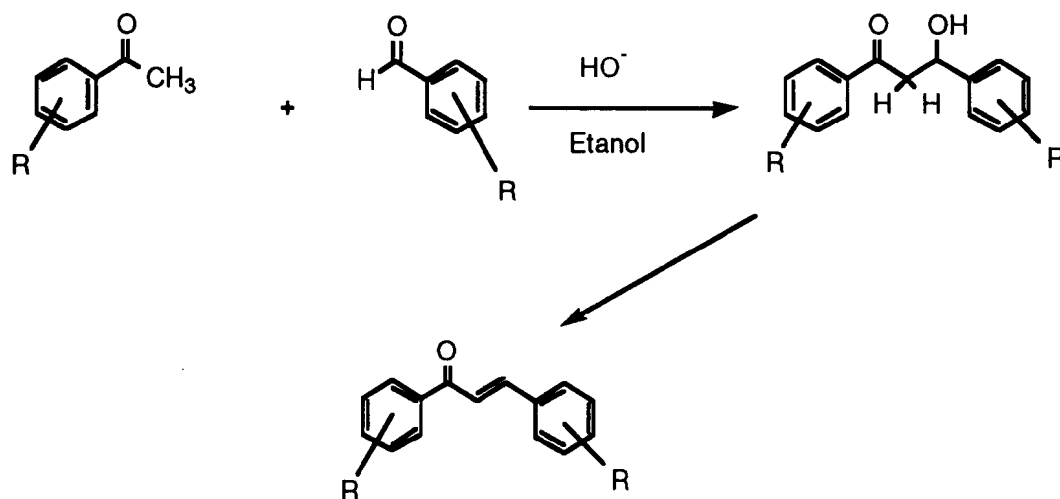
A condensação em meio básico ocorre com melhores resultados quando as hidroxilas fenólicas estão protegidas. O grupo benzila é o que oferece maiores vantagens como protetor, porque sofre hidrogenólise durante a etapa posterior (hidrogenação catalítica), recuperando desta forma a hidroxila, o que não ocorre por exemplo, com o grupo metila. No entanto, há registros na literatura, de condensação aldólica sem a proteção das hidroxilas fenólicas.⁵³ Uma particularidade pode ocorrer com as 2'-hidroxichalconas, que se isomerizam formando flavanonas, fato que se dá tanto em meio básico como em meio ácido. Tal fato oferece dificuldades na separação, devido à semelhante solubilidade dos produtos em solventes tais como álcoois, éteres e ésteres.

Figura 3.1 - Acetofenonas e benzaldeídos utilizados na condensação aldólica - obtenção das chalconas



A técnica utilizada para obtenção das chalconas foi a condensação aldólica de acetofenonas e benzaldeídos adequadamente substituídos, em solução etanólica de hidróxido de potássio. Esta condensação é uma reação nucleofílica que passa pelo intermediário 1,3-difenil-3-hidroxiopropanona, e que por desidratação leva a chalcona (Esquema 3.11).

Esquema 3.11

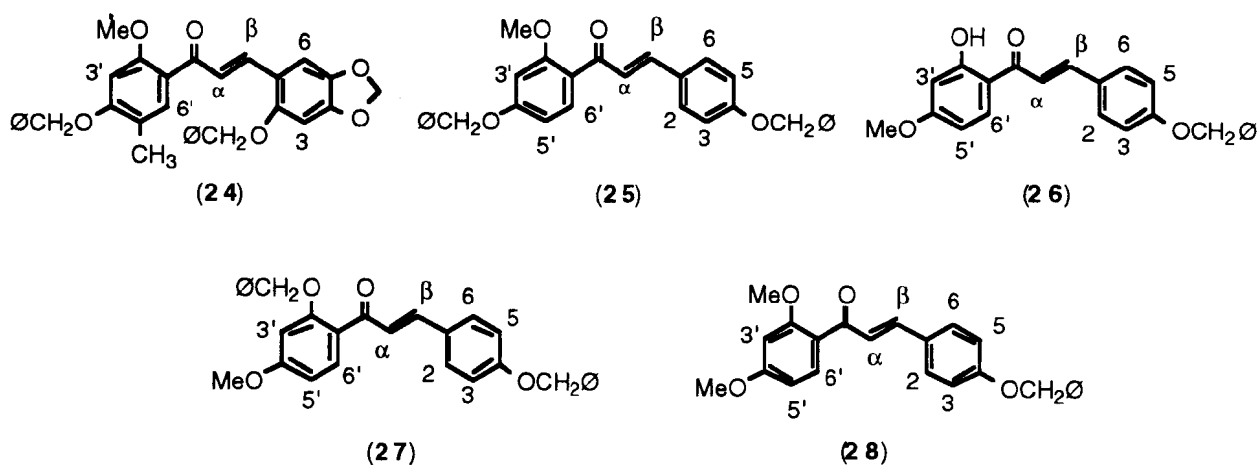


Na obtenção da 4',2-dibenziloxi-5'-metil-4,5-metilenodioxo-2'-metoxichalcona (24), ocorreram inicialmente problemas de polimerização, que poderiam estar sendo gerados pelo excesso de nucleófilo na reação. A alternativa para isto foi, primeiro dissolver o benzaldeído e a acetofenona em 10% do volume total do etanol a ser utilizado. Posteriormente, fez-se uma solução alcalina com o volume restante do etanol, para em seguida, ser gotejada lentamente sobre a solução fenólica com forte agitação. A chalcona (24) foi a única a se apresentar na forma de óleo viscoso.

A 4-benziloxi-2'-hidroxi-4'-metoxichalcona (26) foi obtida com a utilização da acetofenona (19), única a possuir hidroxila não protegida, estando esta na posição 2' em ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila. A obtenção da chalcona (26) apresentou uma particularidade em relação às demais. A chalcona precipitava sempre acompanhada dos reagentes de partida. Uma alternativa utilizada foi aumentar a concentração da base e o tempo de reação. Após a precipitação da chalcona, verificou-se um baixo rendimento mas bom grau de pureza. Ao acidificar o meio reacional para forçar uma segunda precipitação, esta ocorria

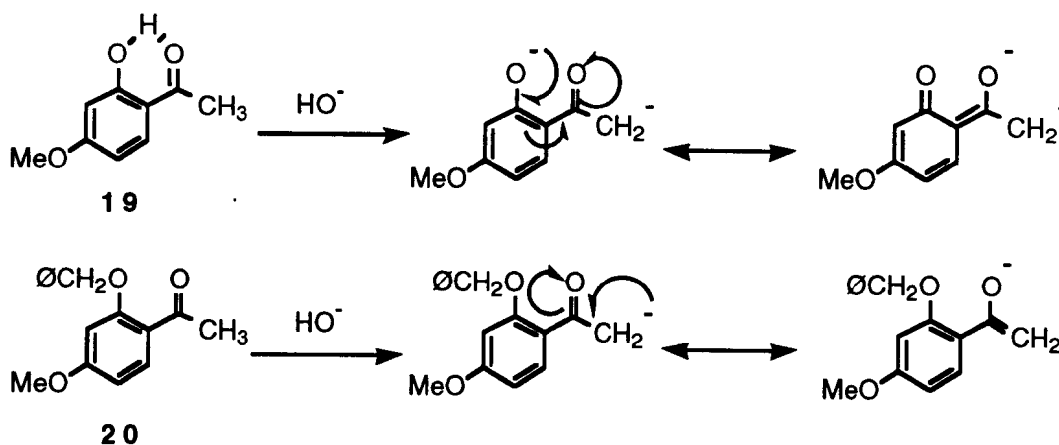
sempre acompanhada de material de partida. A dificuldade na obtenção da chalcona (26) foi devida provavelmente, à acetofenona (19) que possui hidroxila não protegida em posição orto, de modo que, quando é desprotonada, o fenóxido formado conjuga-se com a carbonila e desfavorece a estabilização do carbânion formado. Este fato já não ocorre, por exemplo com as acetofenonas (20) e (21) (esquema 3.12). Ao se benzilar ou metilar a hidroxila livre da acetofenona (19), obtendo-se assim as acetofenonas (20 e 21), visando obter as chalconas (27 e 28), respectivamente, estes problemas desapareceram.

Figura 3.2 - Chalconas utilizadas na hidrogenação catalítica: 4',2-dibenziloxi-5'-metil-4,5-metilenodioxichalcona (24); 4,4'-dibenziloxi-2'-metoxichalcona (25); 2',4-dibenziloxi-4'-metoxichalcona(27); 4-benziloxi-2',4'-dimetoxichalcona (28) e 4-benziloxi-2'-hidroxi-4'-metoxichalcona(26)



A 2',4-dibenziloxi-4'-metoxichalcona (27) e 4-benziloxi-2',4'-dimetoxichalcona (28) precipitaram rapidamente, com ótimo rendimento e grau de pureza. A obtenção da 4,4'-dibenziloxi-2'-metoxichalcona (25) ocorreu também sem maiores problemas, com bom rendimento e pureza tais como as chalconas (27) e (28).

Esquema 3.12



3.3.1 - CARACTERIZAÇÃO

A caracterização das chalconas se deu pela interpretação dos dados de IV, e RMN ^1H (Pgs. 77 a 79 e 102 a 110).

Infravermelho

Os dados espectrométricos de infravermelho das chalconas caracterizaram-se principalmente pelas absorções da carbonila α,β -insaturada, da dupla olefínica e do sistema aromático.

Tabela 3.8-Dados das absorções (cm^{-1}) de estiramento de C=O , C=C olefínico e C=C aromático das chalconas

CHALCONA	C=O	C=C (OLEFINÍCO)	C=C (AROMÁTICO)
24	1648	1624	1610,1580,1505
25	1648	1620	1602,1575,1512
26	1635	1600	1582,1565,1515
27	1651	1624	1604,1575,1512
28	1642	1619	1604,1585,1512

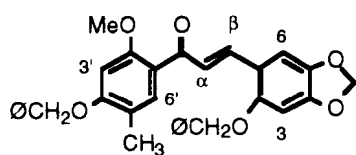
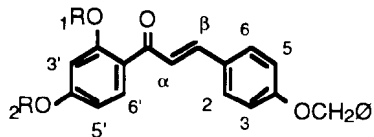
Podemos verificar que a 4-benziloxi-2'-hidroxi-4'-metoxichalcona (26) (Tab. 3.8), devido à ponte de hidrogênio intramolecular, levou sua carbonila a absorver em menor frequência. Quando esta ponte foi quebrada, por benzilação ou metilação, nas chalconas (27) e (26) respectivamente, verificou-se um aumento considerável na absorção. O mesmo fato se verifica com o C=C da dupla olefínica.

Ressonância Magnética

A análise comparativa dos espectros de RMN ^1H das chalconas (24), (25), (26), (27) e (28) nos permite agrupar os prótons em quatro grupos distintos: anel A, anel B, dupla olefínica e substituintes dos anéis. (Tabela 3.9).

Na análise comparativa da Tabela 3.9, pode-se verificar que a benzila na posição 2' da chalcona (27) está desprotegendo os prótons em sua vizinhança, sendo H- α , H-3' e H-6' os mais desprotegidos em suas respectivas colunas. Fenômeno semelhante é observado quando a benzila se encontra na posição 4' da chalcona (25), onde ficam evidenciadas as desproteções dos prótons H-3' e H-5', embora este fenômeno esteja neutralizado no próton H-3' da chalcona (24), pelo efeito de proteção da metila na posição 5'. Notamos também que H-b na chalcona (24) é o mais desprotegido, em relação aos demais de sua coluna, devido a desproteção da benzila na posição 2 (anel B), fato que não é observado em H-3 devido ao efeito protetor dos oxigênios das posições 4 e 5.

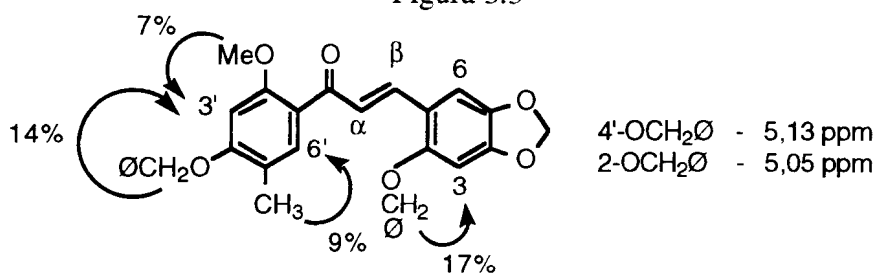
Observa-se também na chalcona (26) que H- β está bastante desprotegido, dado o deslocamento da nuvem eletrônica do sistema α,β -insaturado sobre a carbonila, em função da ponte de hidrogênio intramolecular. Outro fator de desproteção se deve ao fato da ponte de hidrogênio intramolecular fixar o cone de desproteção da carbonila sobre o próton H-6', aumentando sensivelmente seu deslocamento químico.

Tabela 3.9- dados de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) das chalconas (**24**), (**25**), (**26**), (**27**) e (**28**)**24****25** $\text{R}_1=\text{Me}$, $\text{R}_2=\text{CH}_2\text{O}$ **26** $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{Me}$ **27** $\text{R}_1=\text{CH}_2\text{O}$, $\text{R}_2=\text{Me}$ **28** $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{Me}$

CHALCONA	DUPLA OLEF.		ANEL A			ANEL B		SUBSTITUENTES	
	H- α	H- β	H-3'	H-5'	H-6'	H-3,5	H-2,6	OMe	CH_2O
2'-metoxi 24	7,50	8,06	6,44	-	7,53	6,53 (H-3)	7,08 (H-6)	3,75	5,13 e 5,05
25	7,36	7,63	6,57	6,61	7,71	6,96	7,53	3,86	5,10 e 5,08
28	7,39	7,65	6,45	6,56	7,74	6,99	7,55	3,90 e 3,87	5,11
2'-benziloxi 27	7,52	7,66	6,58	6,60	7,89	6,86	7,44-7,26	3,88	5,14 e 5,10
2'-hidroxi 26	7,44	7,84	6,45	6,48	7,81	6,99	7,59	3,84	5,10

Apenas na 4',2-dibenziloxi-5'-metil-2'-metoxi-4,5-metilenodioxichalcona (**24**) foi feito o experimento NOE, verificando-se desta forma a posição correta de cada substituinte e tirando dúvidas sobre os deslocamentos de 4'- OCH_2O e 2'- OCH_2O (Figura 3.3, Espectro 48, Pg.136).

Figura 3.3

**24**

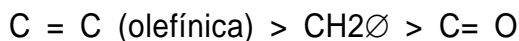
3.4 - HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE CHALCONAS

Obtenção dos 1,3-diarilpropanos (IX-B), (XV), (XIV) e (XVIII)

As chalconas sintetizadas podem sofrer hidrogenação catalítica seletivamente em suas principais funções:

- a) Carbonila (sistema α,β -insaturado)
- b) Dupla olefínica (sistema α,β -insaturado)
- c) Grupo benzila (protegendo hidroxila)
- d) Hidroxila fenólica (pode ser reduzida)
- e) Anel aromático (pode sofrer redução total)

A hidrogenação catalítica utilizada neste trabalho visou a redução das três principais funções acima em uma única etapa, onde se observou a seguinte ordem de facilidade de hidrogenação:



Na redução catalítica vários são os fatores que podem exercer influência, dependendo do substrato e do objetivo da hidrogenação. A seleção do solvente, temperatura de reação, pressão do hidrogênio, quantidade e qualidade do catalisador escolhido, podem interferir na seletividade da hidrogenação.

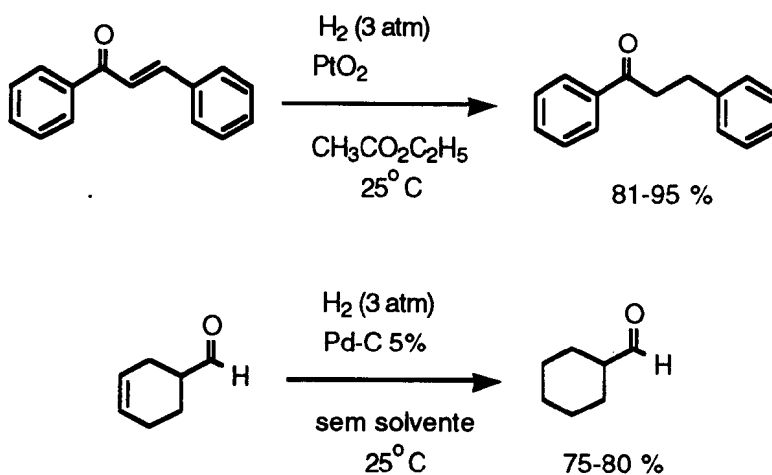
Na hidrogenação a baixa pressão (0 a 60 psi) normalmente utiliza-se catalisadores a base de metais nobres como: platina, níquel, paládio, rutênio e ródio⁵⁴. Estes metais normalmente estão depositados sobre suportes inertes, tais como: carbono, alumina, sulfato de bário, carbonato de cálcio e carbonato de estrôncio. A atividade do catalisador é diminuída quando se muda o suporte inerte⁵⁴ na seguinte ordem: Carbono > BaSO₄ > CaCO₃ ou SrCO₃.

Outro fator que pode interferir na reatividade, é a concentração do metal sobre o suporte inerte.

3.4.1 - Redução da dupla ligação olefínica (C=C)

Ligações duplas olefínicas podem sofrer hidrogenação catalítica seletiva estando conjugadas ou não com carbonilas^{55,56}, sendo o paládio o catalisador mais utilizado (Figura 3.4).

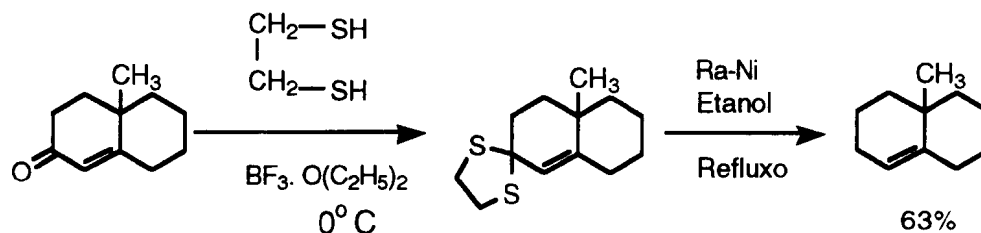
Figura 3.4



A escolha do solvente pode possuir papel decisivo quando a dupla está isolada e o objetivo é a isomeria do produto hidrogenado^{57,58}.

Apesar da maior velocidade de hidrogenação da ligação C=C olefínica em relação à carbonila, existe uma alternativa para reduzir apenas a carbonila, fazendo-se a proteção com etano-ditiol em éter etílico e BF_3 , seguido de refluxo em etanol e liga de Ni-Ra (7 g para 1 g de ditiocetona). O excesso de Ni-Ra se deve ao envenenamento provocado pelo enxofre no catalisador⁵⁹ (Figura 3.5).

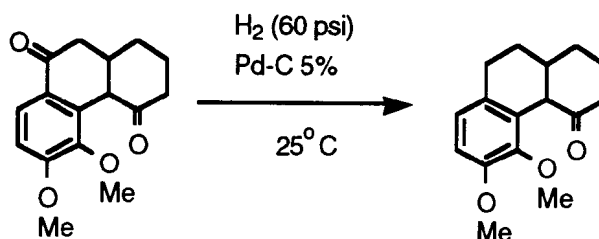
Figura 3.5



3.4.2 - Redução da ligação Carbonílica (C = O)

Carbonilas conjugadas com anel aromático, dupla olefínica ou outra carbonila, sofrem hidrogenação com mais facilidade, quando comparada a condições onde se encontram isoladas⁶⁰. (Figura 3.6).

Figura 3.6

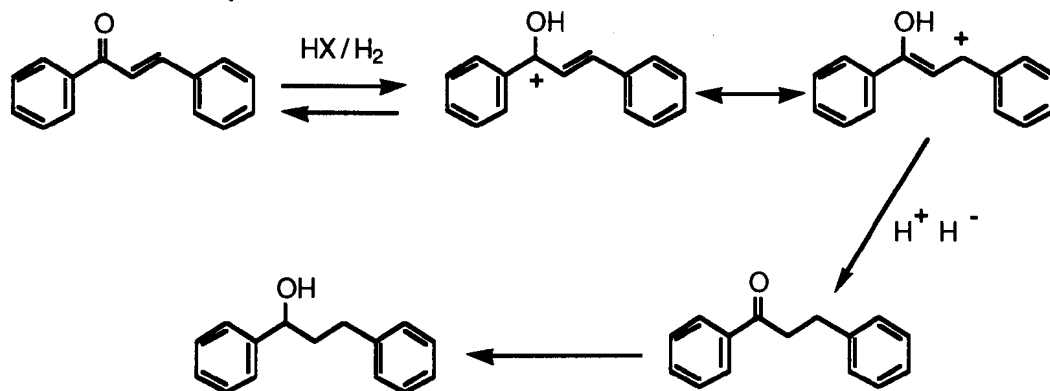


A redução catalítica da carbonila é facilitada com o aumento da concentração do meio ácido⁶¹ (catalisador de platina sobre carbono), fato também observado neste trabalho (catalisador de paládio sobre carbono). Aschalconas podem sofrer redução total do sistema carbonílico α,β -insaturado Weidlich e Col.⁶² postularam dois mecanismos para a hidrogenação catalítica, ambos podendo ocorrer simultaneamente e sujeitos à influência do pH (Fig.3.7 e 3.8, Pg. 44). O primeiro mecanismo é favorecido em pH ácido e é por via iônica. O segundo é favorecido em pH alcalino e parece ser por via radicalar.

No mecanismo iônico, em pH ácido, a polarização do sistema carbonílico α,β -insaturado governa a entrada dos átomos de hidrogênio na forma H^+ , podendo formar cetona saturada e ou álcool benzílico.

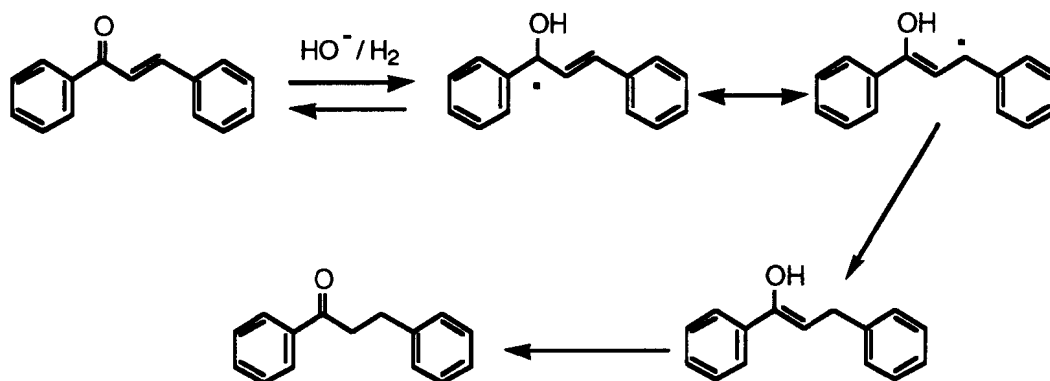
A adição-1,2 é favorecida pela polarização. O primeiro mol de hidrogênio é consumido na completa saturação da olefina, obtendo-se a cetona saturada. A adição do segundo mol de hidrogênio produz álcool, produto intermediário na conversão do grupo carbonílico a grupo metilênico⁶³ (Figura 3.7).

Figura 3.7 - Mecanismo proposto por Weidlich⁶² para hidrogenação catalítica de chalconas em meio ácido



Em pH alcalino, a via radicalar é favorecida, ocorrendo adição-1,4 devido ao efeito mesomérico. (Figura 3.8).

Figura 3.8 - Mecanismo proposto por Weidlich⁶² para hidrogenação catalítica de chalconas em meio básico



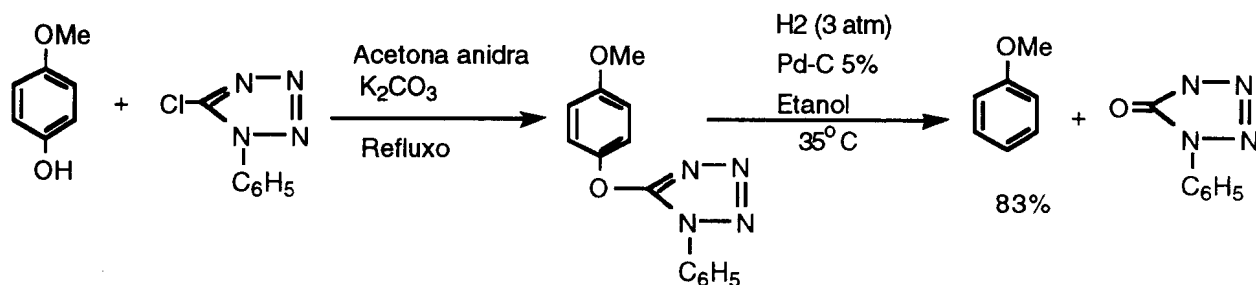
3.4.3 - Hidrogenólise do Grupo Benzila (-CH₂Ø)

A hidrogenólise do grupo benzila por hidrogenação catalítica é simples e não apresenta dificuldades, sendo favorecida em meio ácido⁶⁴ e desfavorecida em meio básico⁶⁵, fato observado neste trabalho.

Quando o objetivo é evitar a hidrogenólise, a utilização de catalisadores à base de rutênio e ródio é recomendada⁶⁶, assim como a adição de sais alcalinos⁶⁷.

A hidrogenólise de uma hidroxila fenólica é bem mais difícil, quando comparada a uma hidroxila alquílica. No entanto, redução de hidroxilas fenólicas pode ser obtida com facilidade⁶⁸ pela O-alkilação desta com 1-fenil-5-clorotetrazol sob refluxo em acetona e carbonato de potássio e posterior hidrogenação em Pd-C (5%). (Figura 3.9).

Figura 3.9



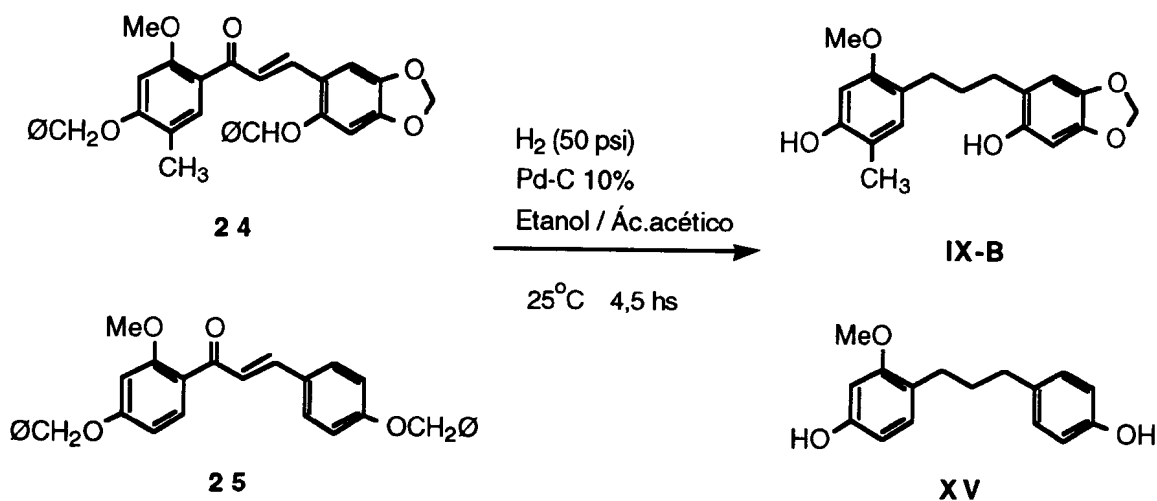
3.4.4 Hidrogenação das Chalconas

A obtenção dos 1,3-diarilpropanos foi obtida por hidrogenação catalítica de chalconas, nos mesmos moldes dos trabalhos de Morais⁴¹ e Fraiz Jr.⁴², utilizando Pd-C (10%) como catalisador, hidrogênio a 50 psi, etanol e ácido acético.

A obtenção do 1-(4'-hidroxi-5'-metil-2'-metoxifenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano (IX-B), para confirmação do produto natural isolado da *Iryanthera laevis*¹¹, foi obtido como produto único da hidrogenação catalítica da 4',2'-dibenziloxi-5'-metil-4,5-metilenodioxi-2'-metoxichalcona (24) (Esquema 3.13).

Também como produto único de hidrogenação catalítica, foi obtida a fitoalexina 1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano (XV), oriunda da 4,4'-dibenziloxi-2'-metoxichalcona (25) (Esquema 3.13).

Esquema 3.13



Contudo, na obtenção do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano (XIV) através da hidrogenação catalítica da 4-benziloxi-2'-hidroxi-4'-metoxichalcona (26), efetuado em condições idênticas às anteriores descritas, além do 1,3-diarilpropano (XIV) esperado, obteve-se como produto de hidrogenação parcial a 4,2'-diidroxi-4'-metoxidiidrochalcona (29) (Esquema 3.14 e Figura 3.10).

Esquema 3.14

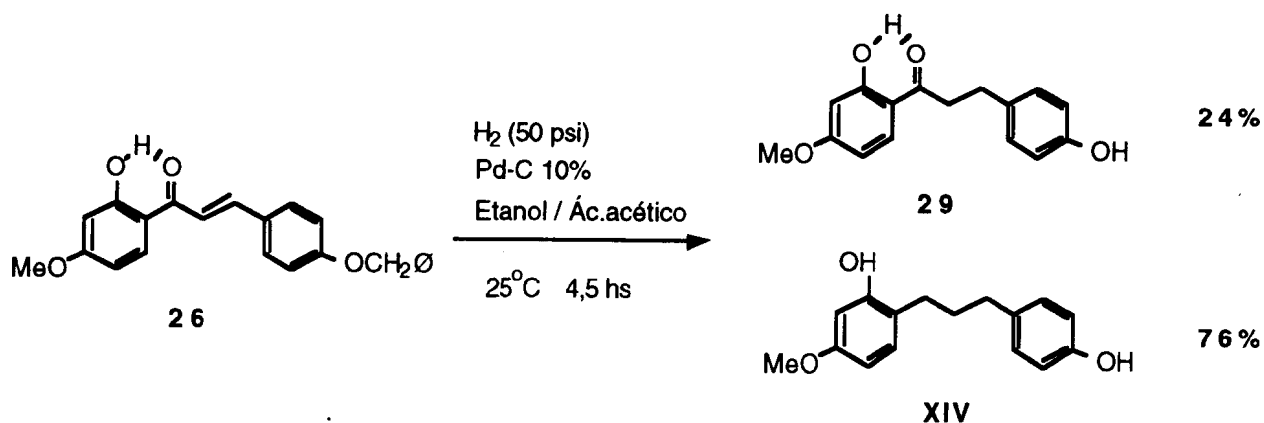
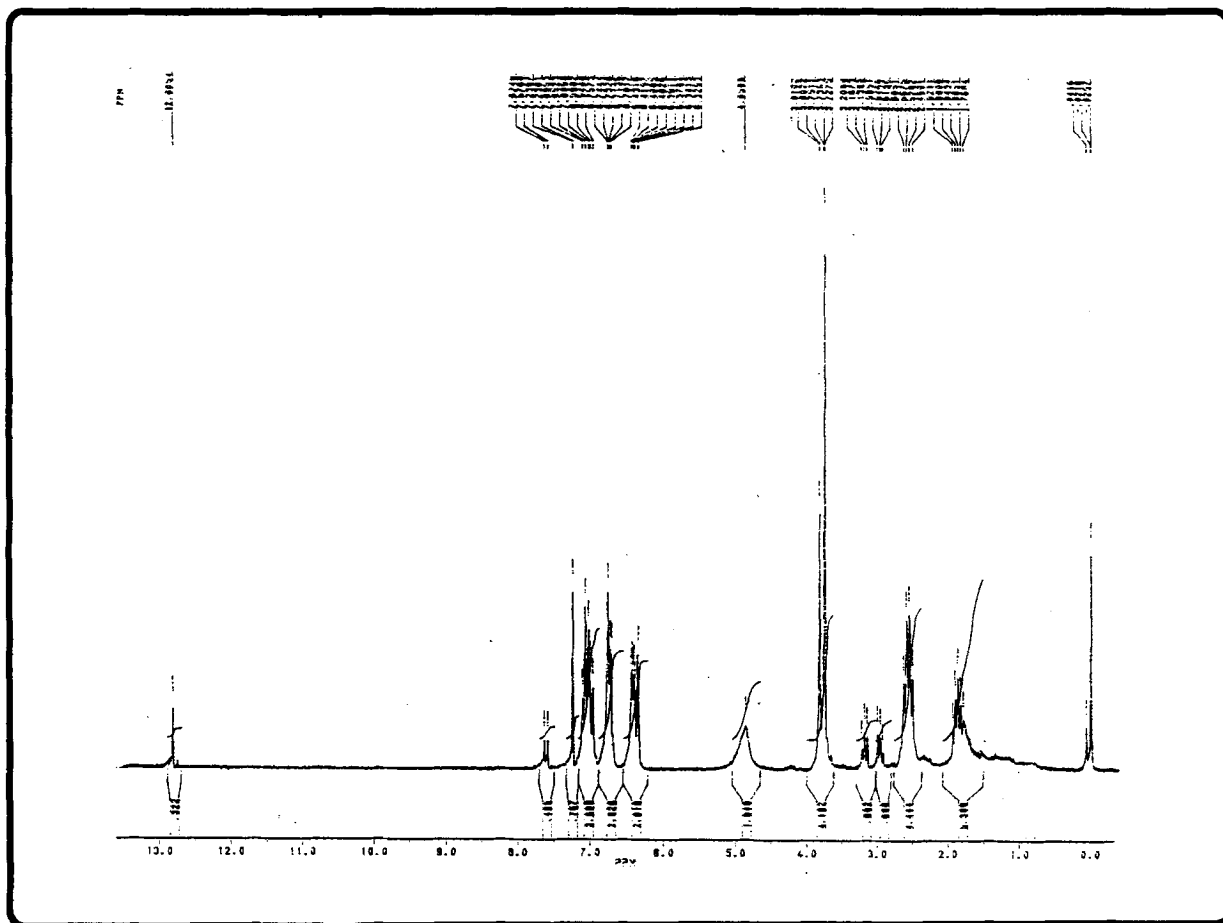


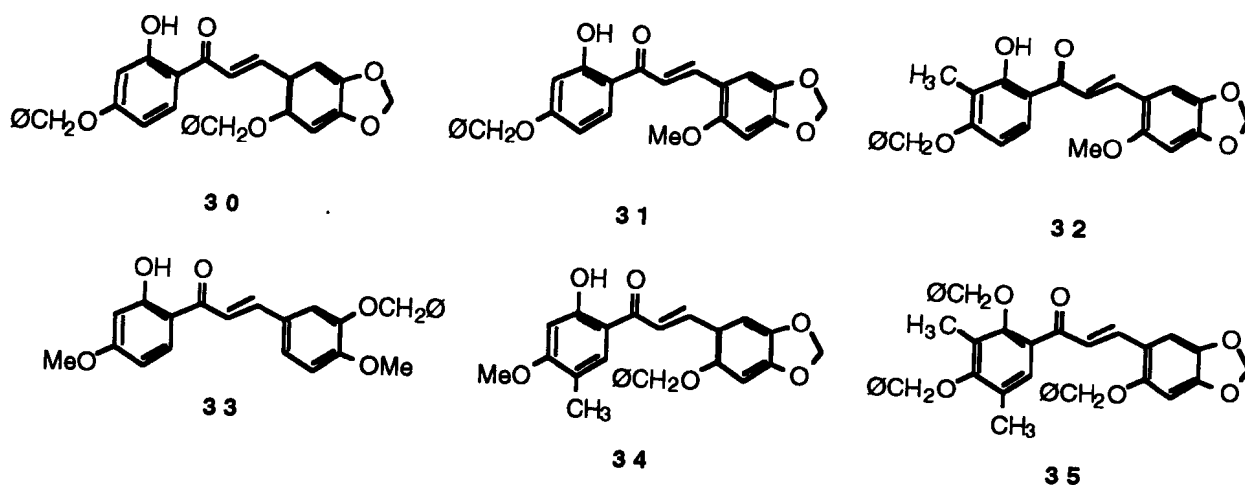
Figura 3.10 - Espectro de RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) após hidrogenação da chalcona (26)

No intuito de obter a redução total da carbonila da chalcona (26), fez-se nova hidrogenação por mais 4,5 horas, o que não interferiu significativamente na proporção diidrochalcona/1,3-diarilpropano. Este fato faz crer que a carbonila, na ausência da dupla olefínica conjugada, é de mais difícil redução⁶⁰. Na hidrogenação por período de 18,0 horas houve degradação total do produto.

Diidrochalconas oriundas de hidrogenação catalítica de chalconas, feitas em condições reacionais idênticas, também foram obtidas nos trabalhos de Morais⁴¹ (30, 31 e 32) e Fraiz Jr.⁴² (33, 34 e 35). Um fator que chamou a atenção foi que, a maioria das chalconas utilizadas na hidrogenação catalítica que originaram

diidrochalconas, possuíam hidroxila na posição 2' em ponte de hidrogênio intramolecular com carbonila, com exceção de (35) que se encontrava benzilada. Entretanto, a chalcona (35) poderia ter sofrido hidrogenólise da benzila em posição 2', regenerando a hidroxila, logo no início da da hidrogenação (Figura 3.11)

Figura 3.11 -Chalconas que originaram diidrochalconas em hidrogenação catalítica

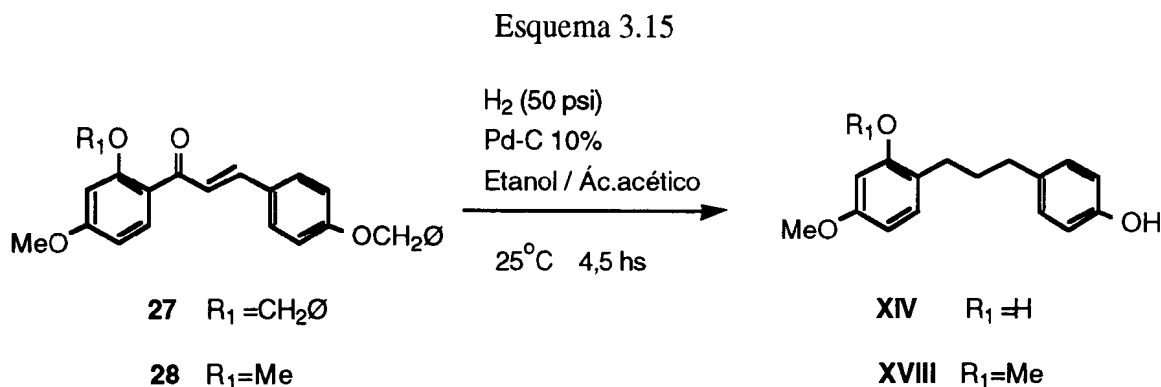


Diante da peculiaridade das chalconas possuidoras de hidroxilas na posição 2', fomarem diidrochalcona na hidrogenação catalítica, tornou-se este fato motivo de análise e investigação.

Em função das evidências, decidiu-se pela proteção da hidroxila na posição 2' da chalcona (26). Com este objetivo, obteve-se a 4,2'-dibenziloxi-4-metoxichalcona (27) e a 4-benziloxi-2',4'-dimetoxichalcona (28) pela condensação aldólica da acetofenona já devidamente alquilada na posição 2', pela razão que se segue. Havia a possibilidade de que durante a hidrogenação catalítica, ocorresse a hidrogenólise do grupamento benzila na posição 2', regenerando a hidroxila. Se a regeneração da hidroxila ocorresse antes da hidrogenação da ligação dupla olefínica (independentemente do mecanismo que rege a hidrogenação), isso poderia levar novamente a formação de diidrochalcona (Esquema 3.16), fato que poderia ter ocorrido com a chalcona (35). Por tal incerteza, optou-se também em obter a 4-

benziloxi-2',4'-dimetoxichalcona (28), pois a proteção com metoxila resiste a hidrogenação catalítica nas condições previstas.

Ao se efetuar a hidrogenação catalítica das chalconas (27) e (28) nas mesmas condições anteriores, observou-se a formação do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano (XIV) e 1-(2',4'-dimetoxifenil)-3-(4"-hidroxifenil)-propano (XVIII) respectivamente como produtos únicos (Esquema 3.15).



Em função dos resultados positivos obtidos na hidrogenação das chalconas (27) e (28), tornou-se objeto de análise a presença da hidroxila na posição 2'.

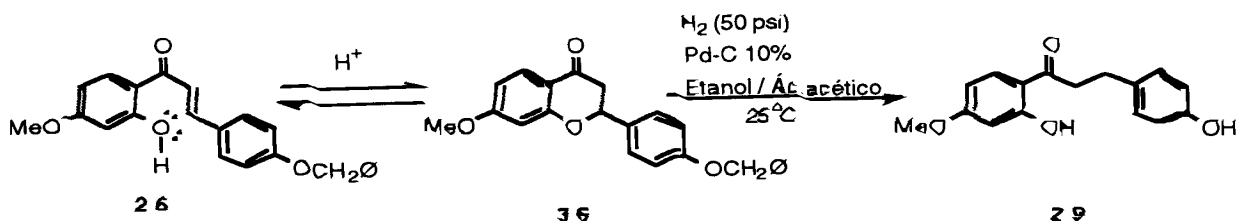
Um possível fator que favorece o aparecimento de diidrochalcona em função da presença desta hidroxila na posição 2', seria a interferência da ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila no mecanismo de hidrogenação do sistema α,β -insaturado, proposto por Weidlich e Col⁶². (Figuras 3.7 e 3.8).

Um outro possível fator seria a ciclização da chalcona (26), por catálise do meio reacional ácido, em que se dá a hidrogenação, levando à formação de uma flavanona⁵³.

A flavanona (36) possui sua carbonila sem a conjugação da dupla olefínica, o que torna sua carbonila mais difícil de ser hidrogenada, se comparada a

uma chalcona⁶⁰. Deste modo a função éter da flavanona formada, poderia sofrer hidrogenólise, formando a diidrochalcona (29) (Esquema 3.16).

Esquema 3.16



Procurando reduzir o efeito catalisador do meio ácido na possível ciclização da 2'-hidroxichalcona (26), durante a hidrogenação catalítica, fez-se uma nova hidrogenação catalítica em condições semelhantes, sem adição de ácido acético. O resultado porém, mostrou um aumento na proporção da diidrochalcona (29) que foi de 24% para 51% (Tabela 3.10).

Uma outra hidrogenação catalítica foi realizada em meio básico, já que este meio simultaneamente propicia também a ciclização⁶⁹ e diminui a hidrogenólise⁶⁵, o que poderia preservar a função éter da possível flavanona formada durante a hidrogenação catalítica. O meio básico também desfavorece a redução da carbonila⁶⁹. Deste modo poder-se-ia obter flavanona e/ou diidrochalcona. O resultado da hidrogenação da chalcona (26) em meio básico deu como produto 100% de diidrochalcona.

É importante notar que, nos espectros de RMN 1H e I.V. assim como em cromatografia em camada fina (CCF) da chalcona (26), não ficou evidenciada a presença da flavanona (36).

Tabela 3.10 . Hidrogenação catalítica da 4-benziloxi-2'-hidroxi-4'-metoxichalcona (26) variando o pH.

Produto	Etanol + Ác. acético	Etanol	Etanol + KOH
1,3 diarilpropano (XIV)	7 6 %	4 9 %	-
diidrochalcona (29)	2 4 %	5 1 %	100%

A hidrogenação catalítica de chalconas em meio básico, propicia a formação de cetona saturada, independentemente da chalcona possuir ou não ponte de hidrogênio intramolecular, mesmo porque esta é desfavorecida nesta condição. Uma vez formada a cetona saturada, o meio básico desfavorece a redução desta.

O mecanismo de polarização de chalconas no meio ácido leva também a formação de cetona saturada, todavia esse meio favorece a redução catalítica da carbonila.

Uma comparação pode ser feita na redução catalítica, em meio ácido, de chalconas possuidoras ou não de hidroxilas na posição 2' em ponte de hidrogênio intramolecular. Possivelmente, a carbonila tem a protonação dificultada quando se encontra em ponte de hidrogênio com a hidroxila na posição 2'. Neste caso a nuvem eletrônica da carbonila estaria comprometida com a ponte de hidrogênio. Desta forma, a redução da carbonila é desfavorecida.

3.4.5 - CARACTERIZAÇÃO

3.4.5.1 - Infravermelho

A análise dos espectros de infravermelho dos 1,3-diarilpropanos

permitiu reconhecer, a presença de frequências das bandas de absorção das hidroxilas fenólicas, assim como das duplas C = C aromáticas. (Tabela 3.11).

Tabela 3.11 - Principais frequências (cm^{-1}) das bandas de absorção dos 1,3-diarilpropanos

PRODUTO/FILME	OH	SISTEMA AROMÁTICO			
IX-B (KBr)	3322	1624	1603	1522	1498
XV (KBr)	3230	1617	1605	1513	1465
XIV (NaCl)	3388	1617	1597	1512	1457
XVIII (NaCl)	3408	1617	1584	1512	1460

Frequências das bandas de absorção atribuídas a estiramento de C-H aromático e C-H (CH_2 e CH_3) alifáticos também são notadas.

Tabela 3.12 - Principais frequências (cm^{-1}) das bandas de absorção atribuídas a estiramento C-H dos 1,3-diarilpropanos.

PRODUTO/FILME	C - H (Ar)		C-H (CH_2 e CH_3)
IX-B (KBr)	3013	2940	2850
XV (KBr)	3085	2934	2870
XIV (NaCl)	3019	2934	2855
XVIII (NaCl)	3013	2940	2880

Frequências das bandas de absorção atribuídas a estiramento assimétrico e simétrico (C-O) das metoxilas e de dobramento =C-H fora do plano em anel aromático com 2H adjacentes foram observadas.

Tabela 3.13- Dados das frequências (cm^{-1}) das bandas de estiramento Assimétrico e Simétrico das metoxilas e de dobramento =C-H fora do plano

PRODUTO/FILME	Assim.	Sim.	δ Ar-2H
IX-B (KBr)	1250	1032	826
XV (KBr)	1260	1032	827
XIV (NaCl)	1248	1032	834
XVIII (NaCl)	1260	1038	837

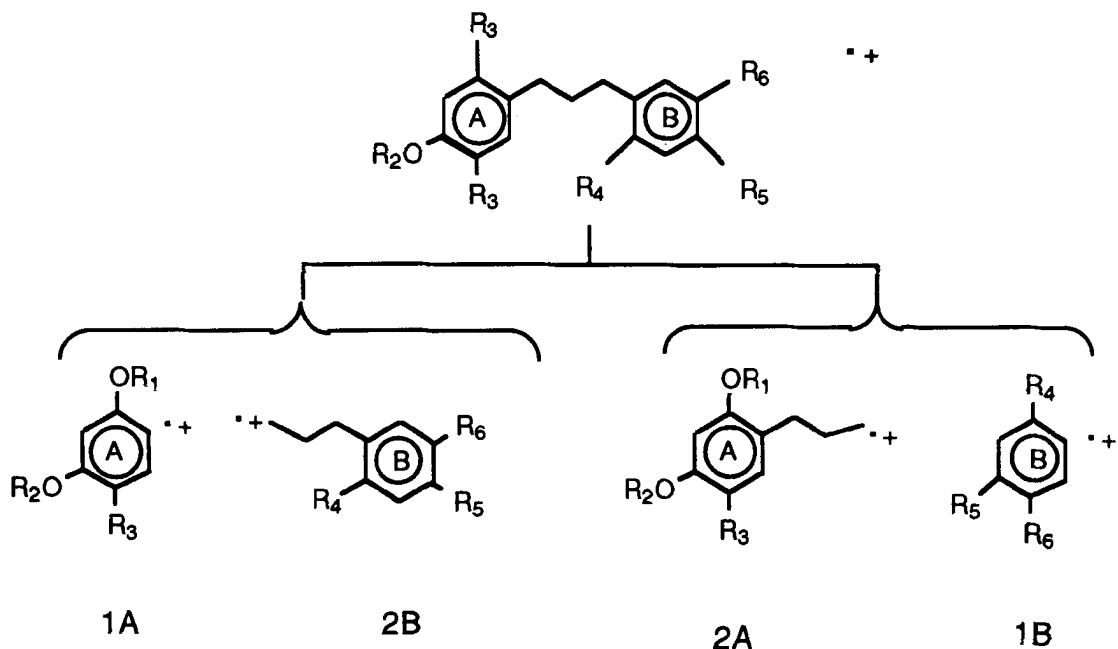
3.4.5.2 - Espectrometria de Massas

A espectrometria de massas dos 1,3-diarilpropanóides, relativamente simples, revelou: íon molecular, íon tropílio, fragmentações alfa e beta e rearranjo de MacLaferty.

Fragmentação alfa ($F-\alpha$), indicadora dos substituintes no anel, apresentou rearranjo-1,4 (R-1,4) que acrescenta um próton em 1A e 1B e subtrai um próton em 2A e 2B (Esquemas 3.17 e 3.18 e Tabela 3.14).

Esquema 3.17 - Fragmentação alfa dos 1,3-diarilpropanos

- IX-B** $R_1=R_3=Me, R_2=H, R_4=OH, R_5=R_6=OCH_2O$
XV $R_1=Me, R_2=R_3=R_4=R_6=H, R_5=OH$
XIV $R_1=R_3=R_4=R_6=H, R_2=Me, R_5=OH$
XVIII $R_1=R_2=Me, R_3=R_4=R_6=H, R_5=OH$



Esquema 3.18 - Rearranjo-1,4 da fragmentação alfa dos 1,3-diarilpropanos

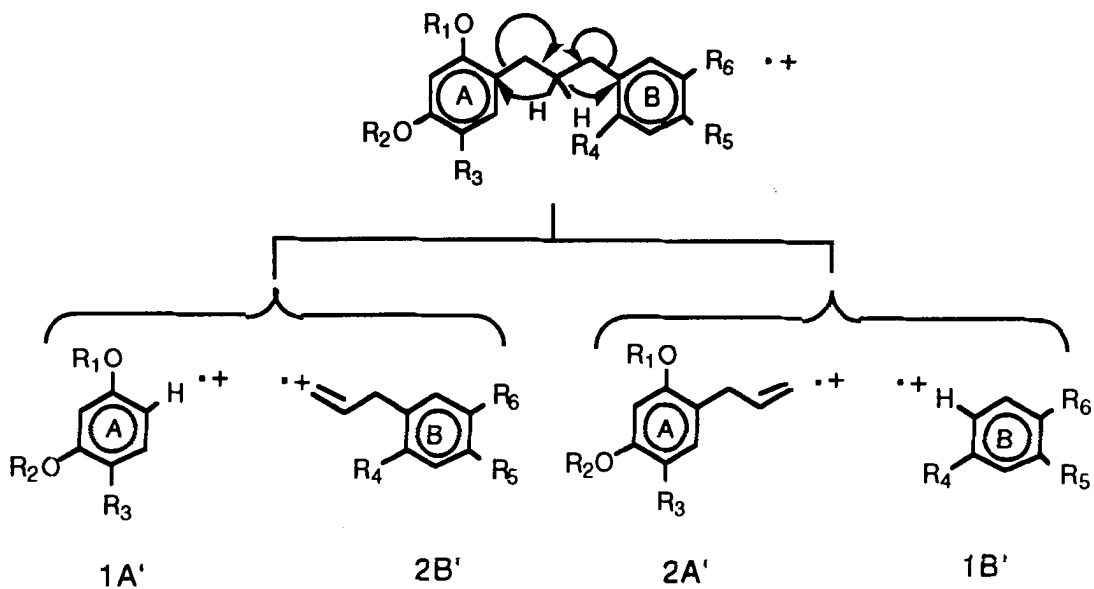
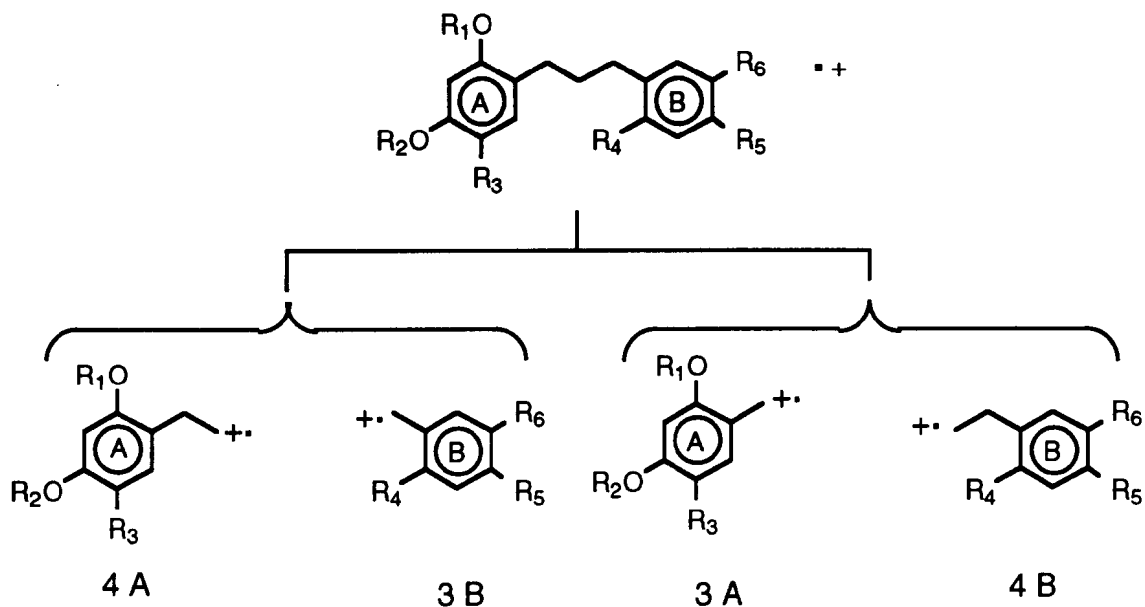
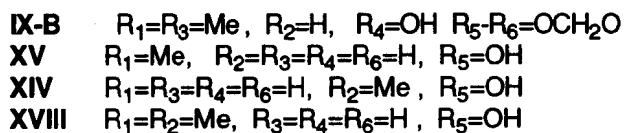


Tabela 3.14 - Fragmentação alfa (A e B) com rearranjo-1,4 (A' e B') dos 1,3-diarilpropanos

PROD/FRAG.	1A	1A'	2A	2A'	1B	1B'	2B	2B'
IX-B	137	138	179	178	137	138	179	178
XV	123	124	165	166	93	94	135	134
XIV	123	124	165	-	93	94	135	134
XVIII	137	138	179	178	93	-	135	134

A fragmentação Beta (F- β) apresenta dois rearranjos do hidrogênio, (R-1.4) e (R-1.6) (Esquemas 3.19, 3.20,3.21 e Tabela 3.15)

Esquema 3.19 - Fragmentação beta dos 1,3-diarilpropanos

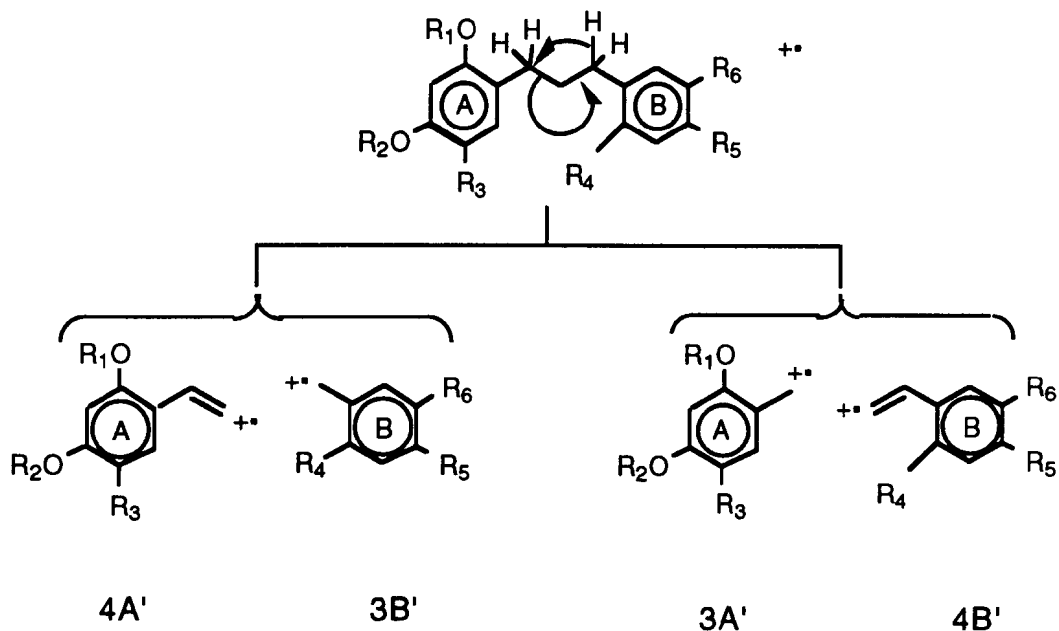
Esquema 3.20 - Rearranjo-1,4 da fragmentação beta dos 1,3-diarilpropanos

IX-B $R_1=R_3=Me$, $R_2=H$, $R_4=OH$ $R_5-R_6=OCH_2O$

XV $R_1=Me$, $R_2=R_3=R_4=R_6=H$, $R_5=OH$

XIV $R_1=R_3=R_4=R_6=H$, $R_2=Me$, $R_5=OH$

XVIII $R_1=R_2=Me$, $R_3=R_4=R_6=H$, $R_5=OH$



Esquema 3.21 - Rearranjo-1,6 da fragmentação beta dos 1,3-diarilpropanos

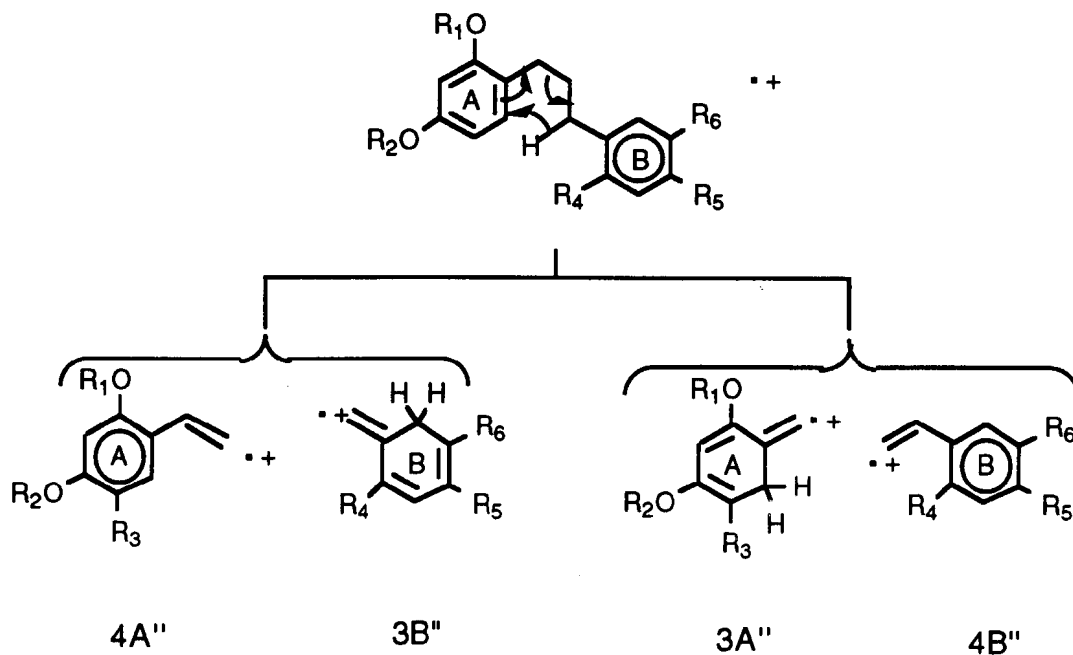


Tabela 3.15 - Dados de massa (m/z) da fragmentação beta (A e B) com rearranjos R-1,4 (A' e B') e R-1,6 (A'' e B'') dos 1,3-diarilpropanos

PRODUTO	FRAGMENTOS (m/z)											
	4A	3B	4B	3A	4A'	3B'	3A'	4B'	4A''	3B''	3A''	4B''
IX-B	165	151	165	151	164	152	152	164	152	152	152	164
XV	151	107	121	137	150	108	138	120	150	108	138	120
XIV	151	107	121	137	150	108	138	120	150	108	138	120
XVIII	165	107	121	151	164	108	152	120	164	108	152	120

3.4.5.3 - Ressonância Magnética

Os 1,3 diarilpropanos sintetizados (Fig. 3.12) foram caracterizados por análises de RMN unidimensionais de ^1H e ^{13}C incluindo DEPT, e RMN bidimensionais heteronucleares; $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -Cosy- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (HETCOSY) a uma ligação e ^1H - ^{13}C -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2,3$) (COLOC) a duas e três ligações (Tabelas 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, e 3.21) e para o 1,3-diarilpropano (IX-B) foi feito ainda o experimento NOE (Pg.137).

Figura 3.12

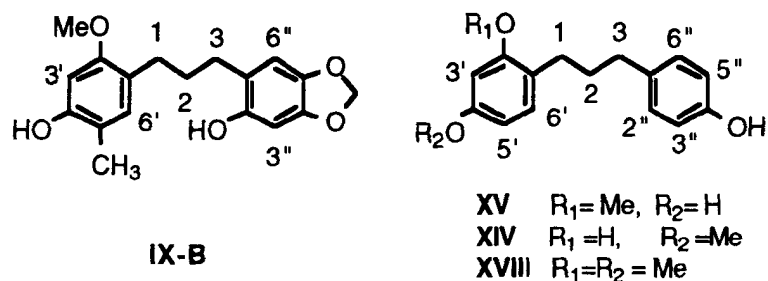
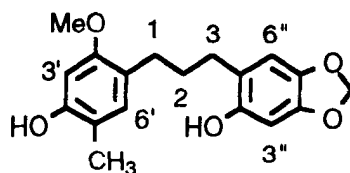


Tabela 3.16 - Dados de ^1H (200 MHz, CDCl_3), ^{13}C & DEPT (50,3 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$), HETCOSY e COLOC do 1,3-diarilpropano (IX-B)

POSIÇÃO	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1J_{\text{CH}}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^nJ_{\text{CH}}$ (n=2 e 3)	
DEPT	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
C				
1'	122,50		2H-1	H-3'
2'	156,87			MeO-2', H-6'
4'	153,94			Me-5', H-6'
5'	116,04		Me-5'	H-3'
1''	121,70		2H-3	H-3''
2''	149,99			H-6'', OCH ₂ O, 2H-3
4''	146,33			H-6'', OCH ₂ O
5''	141,15			H-3''
CH				
3'	99,45	6,38(s)		
6'	132,35	6,83(s)		Me-5'
3''	98,31	6,36(s)		
6''	109,85	6,59(s)		2H-3
CH₂				
1	29,84	2,49(t, J=8,1)		H-6'
2	31,33	1,80(m)	2H-3 e/ou 2H-1	
3	30,30	2,54(t, J=7,2)		H-6''
OCH ₂ O	101,21	5,85		
CH₃				
2'-OMe	55,69	3,74(s)		
5'-Me	15,32	2,14(s)		H-6'
OH	-	5,23(sl)		

1-(4'-hidroxi-5' metil-2'-metoxifenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano

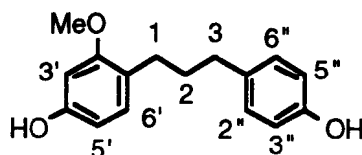


IX-B

Tabela 3.17 - Dados de ^1H (200 MHz, CDCl_3), ^{13}C & DEPT (50,3 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$), HETCOSY e COLOC do 1,3-diarilpropano (XV)

POSIÇÃO	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1J_{\text{CH}}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^nJ_{\text{CH}}$ (n=2 e 3)	
DEPT	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
C				
1'	121,25		2H-1	2H-2, H-3', H-5'
2'	157,68		H-3'	MeO-2', 2H-1, H-6'
4'	155,20		H-5'	H-6'
1''	133,28		2H-3	2H-2; H-3'', 5''
4''	153,74		H-3'', 5''	H-2'', 6''
CH				
3'	98,14	6,40(d, J=2,4)	H-5'	
5'	105,82	6,33(dd, J=7,9 e 2,4)		H-3'
6'	129,47	6,95(d, J=7,9)		2H-1
2'', 6''	128,80	7,06(d, J=8,5)		2H-3
3'', 5''	114,26	6,75(d, J=8,5)	H-2'', 6''	
CH₂				
1	28,42	2,57(t, J=8,0)	2H-2	H-6'
2	31,43	1,83(m)	2-H-3; 2H-1	
3	33,98	2,56(t, J=7,7)	2H-2	H-2'', 6''
CH₃				
2'-OMe	53,99	3,78(s)		
OH	-	4,70(sl)		

1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(4''-hidroxifenil)-propano



XV

Tabela 3.18 - Dados de ^1H (200 MHz, CDCl_3), ^{13}C & DEPT (50,3 MHz, CDCl_3), HETCOSY e COLOC do 1,3-diarilpropano (XIV)

POSIÇÃO	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1J_{\text{CH}}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^nJ_{\text{CH}}$ (n=2 e 3)	
	δ_{C}	δ_{H}	$^2J_{\text{CH}}$	$^3J_{\text{CH}}$
C				
1'	120,36		2H-1	2H-2, H-3', H-5'
2'	154,66		H-3'	2H-1, H-6'
4'	157,99		H-3', H-5'	H-6', MeO-4'
1''	132,94		2H-3	2H-2; H-3'', 5''
4''	153,83		H-3'', 5''	H-2'', 6''
CH				
3'	100,84	6,37(d, J=2,5)		H-5'
5'	103,85	6,43(dd, J=8,3 e 2,5)		H-3'
6'	129,68	7,00(d, J=8,3)		2H-1
2'', 6''	128,5	7,05(d, J=8,5)		2H-3
3'', 5''	114,36	6,75(d, J=8,5)		H-2'', 6''
CH				
1	28,34	2,59(t, J=8,1)	2H-2	H-6'
2	31,88	1,87(m)	2H-3, 2H-1	
3	33,96	2,56(t, J=7,5)	2H-2	H-2'', 6''
CH₃				
4'-OMe	54,03	3,76(s)		
OH	-	5,23(sl)		

1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(4''-hidroxifenil)-propano

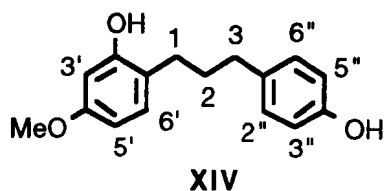
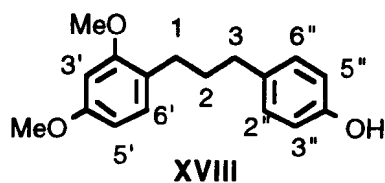


Tabela 3.19 - Dados de ^1H (200 MHz, CDCl_3), ^{13}C & DEPT (50,3 MHz, CDCl_3), HETCOSY e COLOC do 1,3-diarilpropano (XVIII)

POSIÇÃO	$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$		$^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ (n=2 e 3)	
DEPT	δ_{C}	δ_{H}	$^2\text{J}_{\text{CH}}$	$^3\text{J}_{\text{CH}}$
C				
1'	122,19		2H-1	2H-2, H-3', H-5'
2'	157,58		H-3'	MeO-2', 2H-1, H-6'
4'	158,36		H-3', H-5'	MeO-4', H-6'
1''	132,99		2H-3	2H-2, H-3'', 5''
4''	153,96			H-2'', 6''
CH				
3'	97,61	6,45(s)		
5'	103,17	6,43(dl, J=8,1)		
6'	129,27	7,02(d, J=8,1)		
2'', 6''	128,67	7,06(d, J=8,4)		2H-1
3'', 5''	114,45	6,75(d, J=8,4)		2H-3
CH₂				
1	28,49	2,58(t, J=7,5)	2H-2	H-6'
2	31,28	1,85(m)	2H-3; 2H-1	
3	34,04	2,58(t, J=7,5)	2H-2	H-2'', 6''
CH₃				
MeO-4'	54,27	3,79(s)		
MeO-2'	54,27	3,81(s)		
OH	-	5,10(sl)		

1-(2', 4'-dimetoxifenil)-3-(4''-hidroxifenil)-propano



3.4.6 - COMPARAÇÃO COM DADOS DE LITERATURA

Tabela 3.20 - Dados comparativos de RMN ^1H e EM do 1,3-diarilpropano natural (IX) isolado da *Iryanthera laevis*¹¹, do sintético (IX-A)⁴² e sintético (IX-B)

RMN ¹ H	EM m/z (%)
PRODUTO NATURAL IX	
(60 MHz, CDCl_3), δ : 1,70 - 2,00 (m, 2H-2); 2,17 (s, Ar-CH ₃); 2,40 - 2,78 (m, 2H-1 e 2H-3); 3,78 (s, 2-O Me); 5,95 (s, O-CH ₂ -O); 6,40 (s, H-3' e H-3''); 6,62 (s, H-6''); 6,90 (s, H-6').	316 (47), 179(6), 178 (30), 165 (36), 164 (20), 163 (18), 152 (18), 151 (100), 150 (12), 148 (15), 137 (10), 135 (14), 134 (11), 121 (22), 107(13)
PRODUTO SINTÉTICO IX-A	
(100 MHz, CDCl_3), δ : 1,70 - 2,06 (m, 2H-2); 2,12 (s, Ar-CH ₃); 2,56 (t, 2H-1 e 2H-3); 3,77 (s, 2-OMe); 5,85 (s, O-CH ₂ -O); 6,32 (s, H-3''); 6,37 (s, H-3'); 6,58 (s, H-6''); 6,82 (s, H-6'); 6,20 - 7,10 (sl, OH)	316 (41), 178 (20), 164 (29), 151 (100), 39 (52)
PRODUTO SINTÉTICO IX-B	
(200 MHz, CDCl_3), δ : 1,80 (m, 2H-2); 2,14 (s, Ar-CH ₃); 2,49 (t, 2H-1); 2,54 (t, 2H-3); 3,74 (s, 2'- OMe); 5,23 (sl, OH); 5,85 (O-CH ₂ -O); 6,36 (s, H-3''); 6,38 (s, H-3'); 6,59 (s, H-6''); 6,83 (s, H-6')	316 (2), 179 (2), 178 (11), 166 (25), 165 (8), 164 (3), 163 (5), 152 (26), 151 (100), 150(4), 149 (10), 137 (5), 121 (16), 107(4)
NATURAL IX	SINTÉTICO IX-A
	SINTÉTICO IX-B

Figura 3.13- Espectro de RMN¹H (60 MHz, CDCl₃) do 1,3-diarilpropano natural (IX)¹¹

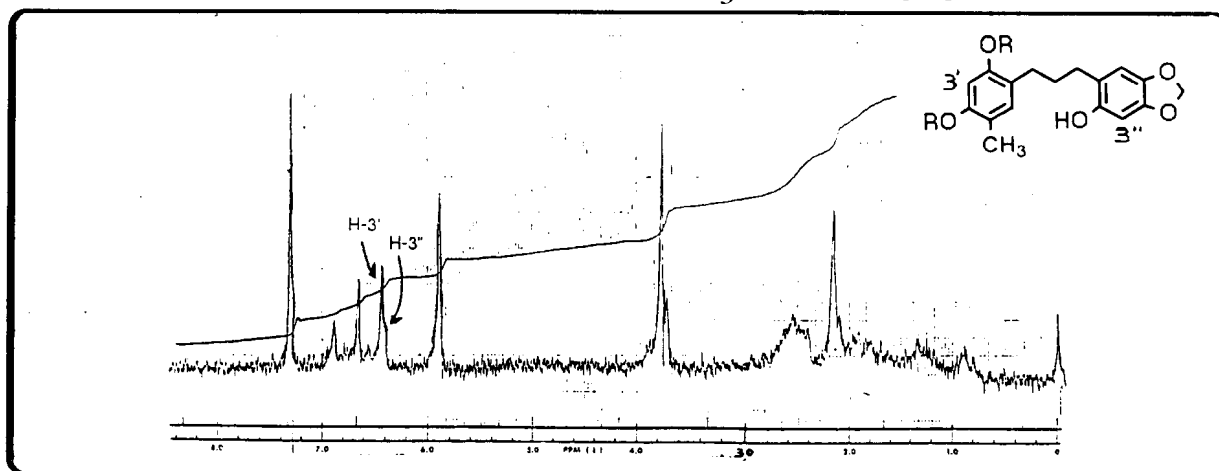


Figura 3.14- Espectro de RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) do 1,3-diarilpropano sintético (IX-B)

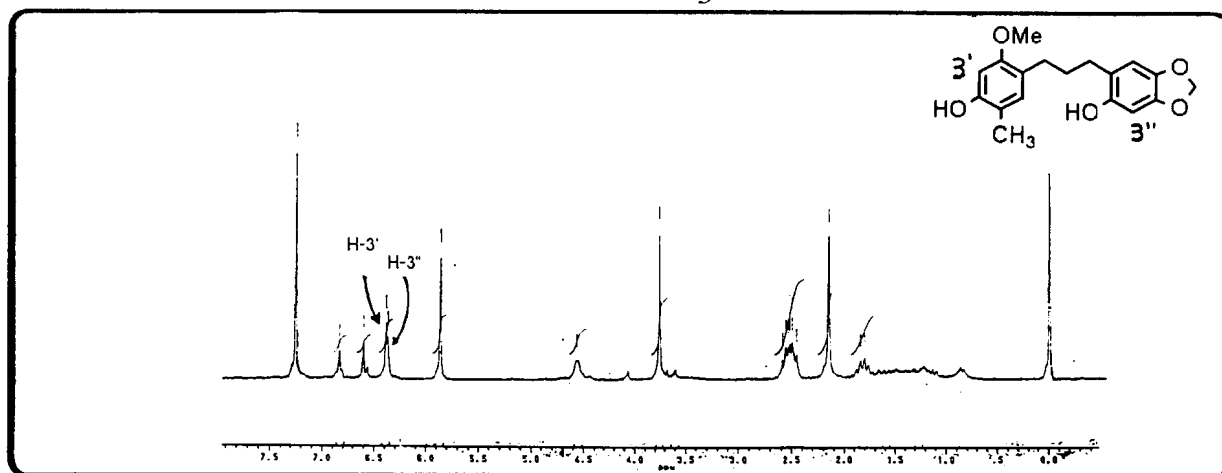


Figura 3.15- Espectro de RMN¹H (100 MHz, CDCl₃) do 1,3-diarilpropano sintético (IX-A)⁴²

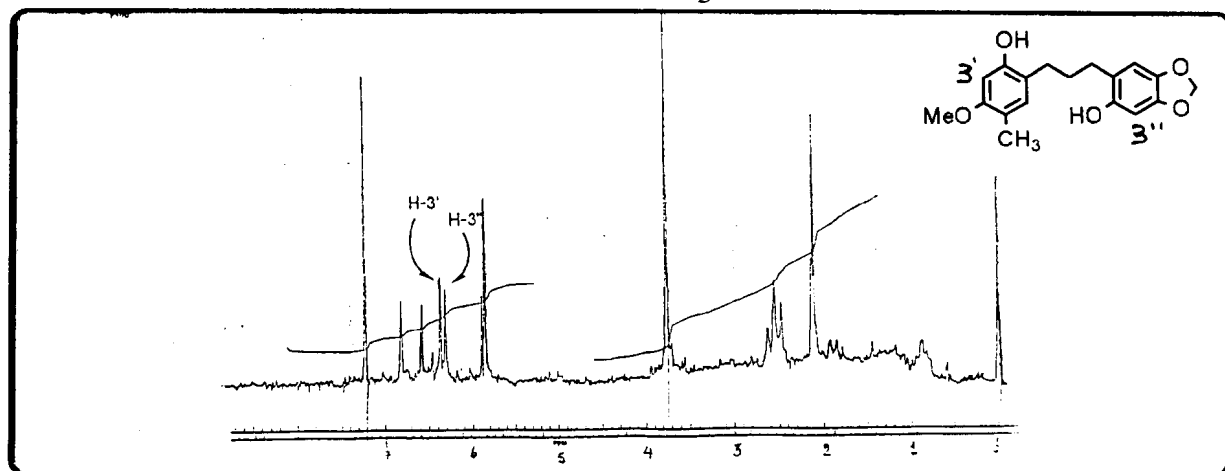


Tabela 3.21 - Dados de RMN ^{13}C (50,3 MHz) dos 1,3-diarilpropanos sintetizados e do natural (IX) isolado da *Ryanthera ulei*²⁸

	(IX) ^a	(IX-B) ^b (a)	(XV) ^b	(XIV) ^c	(XVIII) ^c
C					
1'	119,4*	122,50 (121,95)	121,25	120,36	122,19
2'	154,9	156,87(156,93)	157,68	154,66	157,58
4'	152,7	153,94(154,45)	155,20	157,99	158,36
5'	113,7	116,04 (115,63)	-	-	-
1''	119,6*	121,70 (121,35)	133,28	132,94	132,99
2''	148,2	149,49 (149,88)	-	-	-
4''	144,3	146,33 (146,40)	153,74	153,83	153,96
5''	138,8	141,15 (141,08)	-	-	-
CH					
3'	97,5	99,45 (99,45)	98,14	100,84	97,61
5'	-	-	105,82	103,85	103,17
6'	130,2	132,35 (132,27)	129,47	129,68	129,27
2''		-	128,80	128,59	128,67
6''	107,9	109,85 (109,90)	128,80	128,59	128,67
3''	96,2	98,31 (98,30)	114,26	114,36	114,45
5''	-	-	114,26	114,36	114,45
CH₂					
1	28,2	29,84 (29,81)	28,42	28,34	28,49
2	29,5	31,33 (31,42)	31,43	31,88	31,28
3	27,3	30,30 (30,34)	33,98	33,96	34,04
OCH ₂ O	99,2	101,21 (101,23)	-	-	-
CH₃					
MeO-4'	-	-		54,03	54,27
MeO-2'	53,6	55,69 (55,42)	53,99	-	54,27
Me-5	13,3	15,32 (15,27)	-	-	

a Solvente CD_3COCD_3 **b** solvente $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$ **c** solvente CDCl_3

* Possibilidade dos deslocamentos estarem invertidos segundo a literatura²⁸

3.5 - CONCLUSÃO

A comparação entre o produto sintético (IX-B) e o produto natural (IX) é dificultado pelas condições em que foi realizado o espectro de RMN'H deste último (Pg.63), ou seja, 60 MHz. Contudo, fica evidente a semelhança entre os prótons H-3' e H-3" nos espectros de RMN'H do produto natural (IX) e o produto sintético (IX-B) em detrimento do produto sintético (IX-A)

A literatura²⁸ propõe que os deslocamentos químicos de carbono-13 do 1,3-diarilpropano (IX) poderiam estar invertidos nas posições 1' e 1". Os dados de HETCOSY e COLOC feitos para o produto sintético (IX-B) comprovam esta suspeita. Contudo, estes dados mostram ainda, outra inversão nos deslocamentos dos carbonos 1 e 3, referente ao produto natural (IX)²⁸.

A dúvida a respeito do correto posicionamento da metoxila e hidroxila nas posições 2' e 4', pode ser melhor esclarecida fazendo uma analogia com os dados de carbono-13 do produto natural (IX) isolado da *Iryanthera ulei*²⁸ com o sintético (IX-B) (Tabela 3.21, Pg. 64). Uma analogia pode ser feita ainda, nas posições 2' e 4', entre os 1,3-diarilpropanos sintetizados: (IX-B) com (XV) que possuem os mesmos deslocamentos nestas posições, (IX-B) com (XIV) que possuem substituintes invertidos.

A síntese de 1,3-diarilpropanos fitoalexínicos tem por objetivo, ser mais um artifício para auxiliar a esclarecer o mecanismo que estas substâncias desempenham no complexo sistema de defesa imunológico das plantas superiores.

Em um futuro próximo, o melhor conhecimento das características imunológicas das fitoalexinas, poderá auxiliar a engenharia genética a desenvolver plantas mais resistentes aos seus patógenos mais comuns.

PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

1. Foram utilizados reagentes das marcas Aldrich (cloreto de benzila, p-hidroxibenzaldeído e acetonitrila), Merck (resorcinol) e Carlo Erba (sulfato de dimetila). Outros reagentes utilizados foram de marcas e graus de pureza variados, sendo que, quando não apresentavam graus de pureza adequados, foram purificados.
2. A hidrogenação catalítica foi feita em aparelho Parr, com garrafa de 500 ml e pressão máxima de 60 psi (UFRRJ).
3. Os espectros de infravermelho foram feitos em aparelhos da marca Perkin-Elmer, mod. 1420 (UFRRJ) e da marca Nicolet, mod. Magna-IR TM-750 (INT), sendo este último com transformada de Fourier. Foram utilizados filmes de cloreto de sódio para produtos oleosos e pastilhas de brometo de potássio para os produtos sólidos.
4. Os pontos de fusão, não corrigidos, foram obtidos em aparelho Reichert nº 334317 (UFRRJ).
5. Os espectros de ressonância magnética (RMN), foram registrados em aparelho da marca Bruker, mod. AC-200, da UFRRJ. Foram registrados espectros

unidimensionais para ^1H (200 MHz), para ^{13}C (50,3 MHz) & DEPT e bidimensionais de correlação heteronuclear a uma ligação (HETCOSY) $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -GOSy- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ e a duas e três ligações (COLOC) $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3). OS solventes utilizados possuem especificação em cada caso, sendo utilizado o TMS como padrão de referência interno e os deslocamentos em partes por milhão (ppm).

6. Os espectros de massas foram registrados em aparelho VG-AUTOSPEC 70 eV (NPPN).

7. Para acompanhamento das reações foram utilizadas placas comparativas de cromatografia em camada fina (CCF), preparadas manualmente com sílica gel Merck (60 GF254), sem exatidão de espessura com revelação feita em câmara de lodo.

8. A amálgama de zinco e mercúrio foi preparada pela mistura de 19,0 g de zinco em pó, 1,9 g de cloreto de mercúrio, 20,0 ml de água destilada e 1,5 ml de ácido clorídrico concentrado. Fez-se trituração com espátula por cinco minutos e decantação da fase aquosa.

9. SECAGEM DE ALGUNS REAGENTES E SOLVENTES:

9.1 - Cloreto de zinco: fusão em mufla à 350 °C por três horas.

9.2 - Éter etílico: mantido com Cloreto de Cálcio por uma semana e posterior destilação; mantido por cinco dias com sódio metálico e destilação anterior ao uso.

9.3 - Cloreto de hidrogênio gasoso anidro: gerado pela adição de ácido sulfúrico concentrado em Cloreto de Amônio, secagem pela passagem em borbulhador contendo ácido sulfúrico concentrado.

9.4 - Acetonitrila: mantido em P_2O_5 , destilação anterior ao uso

9.5 - Acetona: mantido em sulfato de cálcio, destilação anterior ao uso.

PREPARAÇÃO DO 2,4-DIIDROXIBENZALDEÍDO (11)

Em um balão bitubulado, munido de borbulhador, adicionaram-se 5,0 g (0,0454 moles) de resorcinol, 8,0 g (0,0691 moles) de cianeto de zinco e 35,0 ml de éter etílico seco. Em banho de gelo e sob agitação constante, passou-se uma corrente de cloreto de hidrogênio seco por um período de 3,0 horas. A seguir, desligou-se a corrente gasosa, deixando permanecer sob agitação por mais 3,0 horas. Ao final, notou-se a formação de um produto pastoso róseo, que foi separado por decantação do éter, adicionando-se, em seguida, 40 ml de água destilada. Aqueceu-se por 30 minutos e a seguir, foi deixado em repouso, à temperatura ambiente. Após meia hora, verificou-se a formação de cristais róseos em forma de agulhas, que foram lavados com água destilada gelada. Após secagem, obteve-se 6,0 g de 2,4-diidroxibenzaldeído com rendimento de 95% e ponto de fusão a 135°C (literatura 135-137°C).

DADOS ESPECTRAIS:

* IV (KBr): 3130, 1630, 1570, 1500, 1440, 1400, 1320, 1240, 1160, 1130, 970, 850, 800, 630 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 6,20 (sl, OH); 6,36(d, $J=2,3$ Hz, H-3); 6,45 (d, $J=8,5$ Hz, H-5); 7,43(d, $J=8,5$ Hz, H-6); 9,67(s, CHO); 11,39(sl, OH).

4.2

REDUÇÃO DE CLEMMENSEN

PREPARAÇÃO DO 4-METILRESORCINOL (12)

Em um balão bitubulado de 200 ml, munido de condensador de refluxo, adicionaram-se 20 g de amálgama de zinco, 15,0ml de tolueno, 7,0 ml de água destilada e 20,0 ml de ácido clorídrico concentrado. A seguir, sob agitação e aquecimento, adicionou-se lentamente, em pequenas porções, um total de 3,5 g (0,0282 moles) de 2,4-diidroxibenzaldeído. Fez-se o acompanhamento da reação em CCF (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5), quando ao final de 4,0 horas, verificou-se a redução total do produto de partida. A fase aquosa foi separada da orgânica e esta foi diluída com 30,0 ml de água destilada, seguida de extração com duas porções de 30,0ml de éter etílico que foram incorporadas à fase orgânica (tolueno), sendo então evaporado em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi diluído em 50,0 ml de éter etílico e lavado com 40,0 ml de solução de bicarbonato de sódio a 5%. A solução etérea foi secada com sulfato de sódio anidro e evaporada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado em tolueno a quente, obtendo-se 2,2 g de 4-metilresorcinol com rendimento de 70% e ponto de fusão entre 94-95°C.

DADOS ESPECTRAIS:

* IV (NaCl): 3375, 3000, 2950, 1620, 1520, 1465, 1430, 1300, 1240, 1150, 1100, 990, 960, 830, 785 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CD_3COCD_3): δ : 8,8,11 e 8,02 (sl, OH); 6,84(d, $J=8,0$ Hz, H-6); 6,36(d, $J=2,4$ Hz H-3); 6,23(dd, $J=8,06$ e $2,4$ Hz, H-5); 2,05(s, Ar- CH_3).

4.3 REAÇÕES DE ACILAÇÃO

PREPARAÇÃO DA: 2,4-DIIDROXI-5-METILACETOFENONA (13)

2,4-DIIDROXIACETOFENONA (16)

MÉTODO 01

Em um balão de 100 ml, uma solução contendo o substrato, acetonitrila anidra recém destilada, cloreto de zinco anidro e éter etílico anidro recém-destilado, foi tratada com uma corrente de cloreto de hidrogênio seco durante 4,0 horas em banho de gelo e sob forte agitação. Ao final deste período, notou-se a formação de um precipitado avermelhado, quando foi interrompido a corrente de cloreto de hidrogênio e o balão foi fechado e colocado em refrigerador por 24 horas. Após este período passou-se corrente de cloreto de hidrogênio novamente por mais duas horas, para, a seguir, colocar em refrigerador por mais 48 horas. Concluído este período, separou-se o precipitado por decantação da fase etérea e adicionou-se 20 ml de água destilada. Aqueceu-se por 30 minutos e a seguir resfriou-se a 10°C, quando houve a precipitação do produto obtido, que foi lavado com água destilada gelada (Tabela 4.1, Pg. 71).

MÉTODO 02:

Em um balão de 150 ml com forte agitação e aquecimento a 140°C, dissolveu-se cloreto de zinco anidro em ácido acético recém destilado. Posteriormente, adicionou-se o substrato elevando a temperatura à 150°C, assim permanecendo por mais uma hora. Desligou-se o aquecimento e em seguida adicionou-se uma solução (1:1) de ácido clorídrico concentrado e água destilada. Agitou-se por 10 minutos, deixando em repouso sobre a bancada, quando logo após resfriamento ocorreu a precipitação do produto formado, que foi recristalizado em água a quente. (Tabela 4.1, Pg. 71).

Tabela 4.1: condições reacionais da acilação na obtenção das acetofenonas (13) e (16)

MÉTODO 01							
SUBSTRATO (g)	CH ₃ CN(ml)	ZnCl ₂ (g)	ÉTER(ml)	RENDIM.(%)	PRODUTO	P.FUSÃO(°C)	
(12)	1,4	2,0	1,0	30,0	53	(13)	-
MÉTODO 02							
SUBSTRATO (g)	AcOH(ml)	ZnCl ₂ (g)	HCL(ml)	RENDIM.(%)	PRODUTO	P.FUSÃO(°C)	
(12)	1,7	3,0	1,0	12,0	53	(13)	148-150
(10)	7,0	15,0	13,0	50,0	50	(16)	134-136

DADOS ESPECTRAIS:

2,4-dihidroxi-5-metilacetofenona (13)

* IV (KBr): 3300, 1640, 1600, 1495, 1375, 1280, 1150, 1055, 850, 775 (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 12,53(sl, OH); 7,44(s, H-6); 6,31(s, H-3); 5,60(sl, OH); 2,53 (s, COCH₃); 2,17(s, Ar-CH₃).

2,4-dihidroxiacetofenona (16)

* IV (KBr): 3300, 3000, 3930, 2850, 2370, 1625, 1605, 1520, 1500, 1435, 1325, 1260, 1200, 1180, 1140, 1060, 980, 950, 835, 800, 730, 660 (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 11,70(sl, OH); 9,50(sl, OH); 7,72(d, J=8,76 Hz, H-6); 6,42(d, J=8,76 Hz, H-5); 6,31(d, J=2,34 Hz, H-3); 2,53(s, COCH₃).

4.4 REAÇÕES DE BENZILAÇÃO DE HIDROXILAS FENÓLICAS OBTENÇÃO DAS ACETOFENONAS: (14), (17), (20) e BENZALDEÍDO (23)

Procedimento Geral:

O substrato fenólico foi dissolvido em 50 ml de acetona anidra, juntamente com carbonato de potássio calcinado, iodeto de potássio seco e cloreto de benzila, sendo então refluxado em banho de Óleo. Fez-se acompanhamento em CCF (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5) de hora em hora. Verificado o término da reação, filtrou-se a fase orgânica e lavou-se a fase sólida com 50 ml de acetona e 50 ml de clorofórmio. Reuniram-se as fases orgânicas, que foram evaporadas em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi diluído em 50 ml de clorofórmio que, a seguir, foi submetido à lavagem com 50 ml de uma solução saturada de bissulfito de sódio e posteriormente com 50 ml de água destilada. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se em evaporador rotatório. O resíduo foi recristalizado em benzeno-éter de petróleo (3:2) (Tabela 4.2).

Tabela 4.2- Dados reacionais da benzilação de hidroxilas fenólicas

SUBSTRATO (g)-[moles]	ACETOFENONA			BENZALDEÍDO
	2,4-diOH-5-Me (13)	2,4-diOH (16)	2-OH-4-OMe (19)	4- OH
K_2CO_3 (g)-[moles]	(1,08)-[0,0065]	(3,00)-[0,0197]	(5,00)-[0,0362]	(4,50)-[0,0368]
KI (g)-[moles]	(1,10)-[0,0065]	(3,30)-[0,0197]	(2,00)-[0,0120]	(5,00)-[0,0300]
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ (ml)-[moles]	(0,75)-[0,0065]	(2,27)-[0,0197]	(2,75)-[0,0240]	(5,50)-[0,0478]
TEMPO (hs)	45	16	24	4,0
RENDIMENTO	72%	80%	80%	76%
P.FUSÃO (°C)	83-85	100	80	69
PRODUTO	(14)	(17)	(20)	(23)
	2-OH-4-OCH ₂ Ø-5-Me	2-OH-4-OCH ₂ Ø	2-OCH ₂ Ø-4-OMe	4-OCH ₂ Ø

DADOS ESPECTRAIS:**4-benziloxi-2-hidroxi-5-metilacetofenona (14)**

* IV (KBr): 3010, 2925, 1640, 1590, 1500, 1460, 1380, 1360, 1335, 1260, 1195, 1060, 1010, 995, 960, 825, 750, 700, 640 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 12,65(sl, OH); 7,44(s, H-6); 7,31-7,40(m, H-Ar); 6,43(s, H-3); 5,08(s, OCH_2O); 2,53(s, COCH_3); 2,18(s, CH_3 -Ar).

4-benziloxi-2-hidroxiacetofenona (17)

* IV (KBr): 3020, 2970, 1630, 1620, 1495, 1360, 1320, 1240, 1180, 1125, 1000, 955, 835, 810, 760, 740, 710, 620 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 12,72(sl, OH) ; 7,62(dd, $J=7,2$ e $2,2$ Hz, H-6); 7,40-7,29(m, H-Ar); 6,50(dd, $J=7,2$ e $2,2$ Hz, H-5); 6,48(d, $J=2,2$ Hz, H-3); 5,07(s, OCH_2O); 2,55(s, CH_3CO).

2-benziloxi-4-metoxiacetofenona (20)

* IV (KBr): 3050, 3035, 3000, 2975, 2945, 2840, 1660, 1570, 1510, 1470, 1455, 1440, 1430; 1425, 1380, 1310, 1270, 1220, 1200, 1170, 800, 1135, 1010, 1070, 1040, 1010, 970, 965, 910, 840, 820, 760, 740, 700, 630, 575, 550, 500 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,86(d, $J=9,0$ Hz, H-6); 7,43-7,38(m, H-Ar); 6,56(s, H-5); 6,52(s, H-3); 5,14(s, OCH_2O); 3,84(s, OCH_3); 2,57(s, CH_3CO).

4-benziloxibenzaldeído (23)

* IV (KBr): 3070, 3050, 2810, 2730, 1685, 1600, 1575, 1505, 1460, 1450, 1425, 1395, 1255, 1205, 1160, 1010, 870, 830, 730, 695, 655, 630 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 9,86(s, HCO); 7,83(dd, $J=8,8$ e $2,0$ Hz, H-2,6); 7,43-7,32(m, H-Ar); 7,05(dd, $J=8,00$ e $2,00$ Hz, H-3,5); 5,13(s, OCH_2O).

4.5 REAÇÕES DE METILAÇÃO DE HIDROXILAS FENÓLICAS

OBTENÇÃO DAS ACETOFENONAS: (15), (18), (19) e (21)

Metilação com sulfato de dimetila (Procedimento Geral)

Em um balão de 125 ml munido de condensador de refluxo e tubo secante com cloreto de cálcio anidro, adicionou-se o substrato fenólico, carbonato de potássio calcinado, sulfato de dimetila e fez-se refluxo com 50 ml de acetona anidra recém destilada. Fez-se acompanhamento da reação em CCF (eluente $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95:5). Verificado o término da reação, filtrou-se e lavou-se a fase sólida com 50 ml de acetona e 50 ml de clorofórmio, juntando-se a seguir as fases orgânicas que foram evaporadas em rotavapor. Diluiu-se o resíduo obtido em 50 ml de clorofórmio e fez-se lavagem com 50 ml de uma solução a 5% de hidróxido de amônio e a seguir outra lavagem com 50 ml de água destilada. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se em rotavapor. Os produtos metilados foram recristalizados em metanol. (Tabela 4.3).

Tabela 4.3 - dados reacionais da metilação de hidroxilas fenólicas com sulfato de dimetila

	acetofenona			
	(14)	(17)	(16)	(16)
SUBSTRATO	4-OCH ₂ Ø-2-OH-5-Me	4-OCH ₂ Ø-2-OH	2,4-diOH	2,4-diOH
(g)-[moles]	(1,00)-[0,0039]	(2,00)-[0,0083]	(1,66)-[0,0120]	(1,90)-[0,0125]
K₂CO₃	(2,70)-[0,0195]	(5,00)-[0,0362]	(1,66)-[0,0120]	(1,90)-[0,0125]
(g)-[moles]				
(Me)₂SO₄	(1,84)-[0,0195]	(4,00)-[0,0422]	(1,14)-[0,0120]	(3,42)-[0,0361]
(ml)-[moles]				
TEMPO (hs)	15	10	4,0	7,0
RENDIMENTO	95%	95%	92%	70%
P.FUSÃO (oC)	79-81	72	45	75-76
PRODUTO	(15)	(18)	(19)	(21)
	4-OCH ₂ Ø-2-OMe-5-Me	4-OCH ₂ Ø-2-OMe	2-OH-4-OMe	2,4-diOMe

DADOS ESPECTRAIS:**4-benziloxi-2-metoxi-5-metilacetofenona (15)**

* IV (KBr): 3090, 3060, 3030, 3000, 2920, 2860, 1655, 1605, 1575, 1500, 1465, 1440, 1405, 1350, 1250, 1185, 1150, 1020, 905, 840, 725, 690, 600 (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,65(s, H-6); 7,41-7,34(m, H-Ø); 6,43(s, H-3); 5,13(s, OCH₂Ø); 3,84(s, OCH₃); 2,54(s, CH₃CO); 2,18(s, CH₃-Ar)

4-benziloxi-2-metoxiacetofenona (18)

* IV (KBr): 2980, 2950, 2930, 1640, 1590, 1575, 1500, 1465, 1420, 1365, 1250, 1195, 1170, 1110, 1020, 990, 965, 825, 760, 695, 610 (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,81(d, J=8,62 Hz, H-6); 7,41-7,34(m, H-Ar); 6,59(dd, J=8,64 e 2,34 Hz, H-5); 6,51(d, J=2,16 Hz, H-3); 5,09(s, OCH₂Ø); 3,85(s, OCH₃); 2,55(s, CH₃CO).

2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (19)

* IV (KBr): 3030, 2990, 2860, 1735, 1640, 1630, 1580, 1510, 1445, 1370, 1335, 1275, 1255, 1210, 1170, 1155, 1135, 1075, 1020, 980, 950, 835, 620 (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,61(dd, J=9,2 e 2,3 Hz, H-6); 6,44(dd, J=9,2 e 2,3 Hz, H-5); 6,40(d, J=2,3 Hz, H-3); 3,82(s, OCH₃); 2,54(s, CH₃CO).

2,4-dimetoxiacetofenona (21)

* IV (NaCl): 3438, 2930, 2846, 1600, 1500, 1461, 1361, 1253, 1207, 1161, 1030, 830,

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,80(d, J=8,7 Hz, H-6); 6,50 (dd, J= 7,0 e 2,3 Hz, H-5); 6,42(d, J= 2,3 Hz, H-3); 3,86 (s, 2-OMe); 3,82 (4-OMe); 2,54 (s, CH₃CO).

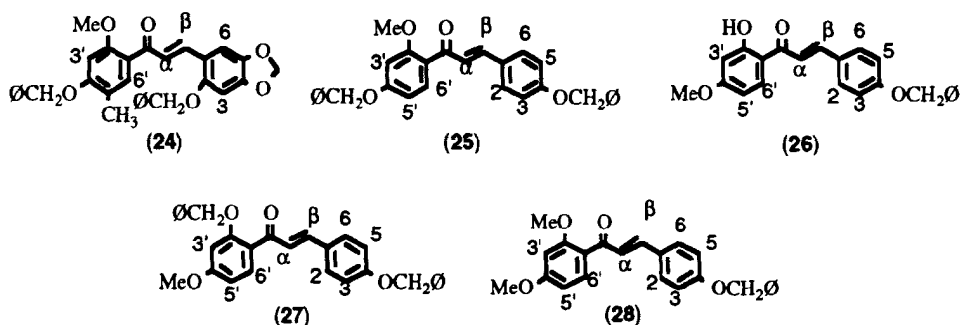
4.6 REAÇÕES DE CONDENSAÇÃO ALDÓLICA OBTENÇÃO DAS CHALCONAS: (24), (25), (26), (27) e (28)

Em um balão de 100 ml contendo acetofenona e benzaldeído dissolvidos em 35 ml de etanol, gotejou-se lentamente, sob agitação mecânica, uma solução alcalina contendo 5,0 g de KOH em 5,0 ml de água mais 30 ml de etanol. Terminado a adição, a solução reacional foi deixada sob agitação por 24 horas, ao fim das quais, o balão foi fechado e colocado em refrigerador por mais 24 horas. Após este período, a chalcona precipitada foi filtrada sob vácuo e posteriormente, lavada com etanol e água destilada gelados. As chalconas não sofreram nenhum processo de purificação ou recristalização, sendo desta forma, utilizadas nas etapas seguintes. (Tabela 4.4)

Tabela 4.4 - dados reacionais da condensação aldólica para obtenção das chalcona

ACETOFENONA	(g)	BENZALDEIDO (g)	RENDIM.(%)	CHALCONA	P.FUSÃO(°C)	
4-OCH ₂ Ø-2-OCH ₃ -5-Me (15)	1,08	(22)	1,02	74	(24)	óleo
4-OCH ₂ Ø-2-OCH ₃ (18)	2,0	(23)	1,70	85	(25)	88-90
4-OCH ₃ -2-OH (19)	0,90	(23)	1,15	30	(26)	101-103
4-OCH ₃ -2-OCH ₂ Ø (20)	1,50	(23)	1,30	88	(27)	135-137
2,4-diOCH ₃ (21)	1,20	(23)	1,48	72	(28)	74-76

DADOS ESPECTRAIS:

**4',2-dibenziloxi-5'-metil-4,5-metilenodloxi-2'-metoxichalcona (24)**

* IV-FT (KBr): 3072, 3040, 2920, 1648, 1624, 1610, 1580, 1500, 1487, 1443, 1325, 1290, 1270, 1215, 1186, 1142, 1039, 937, 860, 819, 748, 703 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 8,06 (d, $J=16$ Hz, H- β); 7,50 (d, $J=16$ Hz, H- α); 7,53 (s, H-6'); 7,46-7,26 (m, H- \emptyset); 7,08 (s, H-6); 6,53 (s, H-3); 6,44 (s, H-3'); 5,93 (s, O- CH_2 -O); 5,13 (s, 4'-O $\text{CH}_2\emptyset$); 5,05 (s, 2-O $\text{CH}_2\emptyset$); 3,75 (s, O CH_3); 2,2 (s, Ar- CH_3).

* NOE $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$, (200 MHz, CDCl_3): 2,20 (CH₃-Ar) para 7,53 (H-6'), (9%); 3,75 (O CH_3) para 6,44 (H-3'), (7%); 5,13 (4'-O $\text{CH}_2\emptyset$) para 5,13 (H-3'), (14%); 5,05 (2-O $\text{CH}_2\emptyset$) para 6,33 (H-3), (17%).

4,4'-dibenziloxi-2'-metoxichalcona (25)

* IV-FT (KBr): 3080, 3050, 2934, 2870, 1648, 1620, 1602, 1575, 1512, 1455, 1420, 1380, 1330, 1295, 1280, 1251, 1217, 1165, 1155, 1128, 1017, 1010, 984, 824, 800, 734, 690, 620, 610 (cm^{-1}).

* RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3), δ : 7,71 (d, $J=8,48$ Hz, H-6'); 7,63 (d, $J=16$ Hz, H- β); 7,53 (d, $J=8,35$ Hz, H-2,6); 7,36 (d, $J=15,32$ Hz, H- α); 7,35 (s, H- \emptyset); 6,96 (d, $J=8,37$ Hz, H-3,5); 6,61 (d, $J=8,5$ Hz, H-5'); 6,57 (d, $J=2,0$ Hz, H-3'); 5,10 (s, O $\text{CH}_2\emptyset$), 5,08 (s, O $\text{CH}_2\emptyset$); 3,86 (s, O CH_3).

4-benziloxi-2'-hidroxi-4'-metoxichalcona (26)

* IV-FT (KBr): 3060, 3040, 2910, 2880, 2820, 1635,5, 1600, 1582, 1566, 1515, 1450, 1420, 1330, 1300, 1286, 1255, 1240, 1178, 1135, 1022, 980, 958 855,832,802, 730, 692, 600, (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 13,52(s, OH); 7,84(d, J=15,44 Hz, H-β); 7,81(d, J=9,7 Hz, H-6'); 7,59(d, J=8,86 Hz, H-2,6); 7,44(d, J=15,34, H-α); 6,99 (d, J=8,86 Hz, H-3,5); 6,48(dd, J=8,8 e 2,4 Hz, H-5'); 6,45(d, J=2,4 Hz, H-3'); 5,10(s, OCH₂Ø); 3,84(s, OCH₃).

2',4-dibenziloxi-4'-metoxichalcona (27)

* IV-FT (KBr): 1652, 1624, 1604,1575, 1512, 1460, 1350,1282, 1246, 1220, 1170, 1130, 1025, 10,13, 933, 820, 742, 702 (cm⁻¹)

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,89(d, 8,4 Hz, H-6'); 7,66(d, J=15,8 Hz, H-β); 7,52(d, J=15,8 Hz, H-α); 7,44-7,26(m, H-Ø e H-2,6); 6,86(d, J=8,86 Hz, H-3,5); 6,60(dd, J= 8,4 e 2,4 Hz, H-5'); 6,58(d, J=2,4 Hz, H-3'); 5,14(s, 2'-OCH₂Ø); 5,10 (s, 4-OCH₂Ø); 3,88(s, OCH₃).

4-benziloxi-2',4'-dimetoxichalcona (28)

* IV-FT (KBr):1644, 1619, 1604, 1575, 1512, 1460, 1429, 1327, 1278, 1255, 1210, 1173, 1110, 1025, 841, 742, 700, 612 (cm⁻¹).

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃), δ: 7,74(d, J=8,55 Hz, H-6'); 7,65(d, J=15,8 Hz, H-β); 7,55(d, J=8,8 Hz, H-2,6); 7,39(d, J=15,8 Hz, H-α); 7,35(s, H-Ø); 6,99(d,J=8,64 Hz, H-3,5); 6,56(dd, J= 8,72 e 2,06 Hz, H-5'); 6,50(d, J=2,06 Hz, H-3'); 5,11(s, OCH₂Ø); 3,90(s ,OCH₃), 3,87(s, OCH₃).

4.7 HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA DE CHALCONAS OBTENÇÃO DOS 1,3-DIARILPROPANOS (IX-B), (XIV), (XV) e (XVIII)

Procedimento Geral:

Em uma garrafa de hidrogenação de 500 ml, adicionou-se a chalcona dissolvida em etanol, catalisador paládio-carvão a 10% (em proporção de 1,0 g de catalisador para 2,0 g de chalcona), ácido acético recém-destilado (proporção de 10,0 ml para cada grama de chalcona). Fez-se purga com o próprio hidrogênio a ser utilizado, para a seguir colocar o hidrogenador em funcionamento com uma pressão de 50 psi e temperatura ambiente, por um período de 4,5 horas. Terminado a reação, filtrou-se o meio reacional, após sucessivas lavagens do catalisador com acetona e clorofórmio. Reuniu-se as fases orgânicas, que foram tratadas com 50 ml de uma solução de carbonato de sódio a 10% e 50 ml de água destilada. Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se em evaporador rotatório (Tabela 4.5).

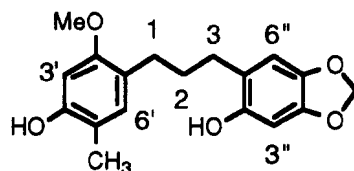
Tabela 4.5 - Dados reacionais da hidrogenação catalítica de chalconas

chalcona	(g)	Pd-C(g)	AcOH(ml)	EtOH(ml)	Rend.(%)	Produto	P.Fusão(oC)
(24)	1,5	1,0	15,0	15,0	90	(IX-B)	137-139
(25)	2,0	1,0	20,0	50,0	98	(XV)	80-82
(26)	2,0	1,0	15,0	50,0	-	(XIV)+(29)	óleo
(27)	1,0	0,5	10,0	50,0	85	(XIV)	81-82
(28)	1,0	0,5	10,0	50,0	80	(XVIII)	óleo

DADOS ESPECTRAIS

1-(4'-hidroxi-5`metil-2'-metoxifenil)

-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano



IX-B

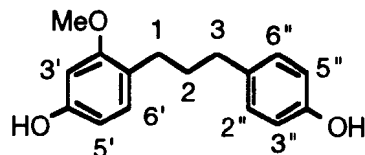
* IV-FT (KBr): 3322, 3080, 3010, 2927.6, 2850, 1623.5, 1602.6, 1520, 1499, 1470, 1438, 1315, 1290, 1270, 1245, 1230, 1202, 1170, 1120, 1100, 1035, 1010, 932, 865, 826, 763 (cm^{-1}).

* NOE $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$, (200 MHz, CDCl_3): 2,13($\text{CH}_3\text{-Ar}$) para 8,82($\text{H-6}''$), (7%); 3,74(OCH_3) para 6,36($\text{H-3}'$), (9%); 6,36($\text{H-3}'$) para 3,74(OCH_3), (7%); 8,83($\text{H-6}''$) para 2,13($\text{CH}_3\text{-Ar}$), (10%).

* EM, m/z (%): 151(100), 152(26), 166(25), 121(16), 178(11), 149(10), 69(10), 224(8), 77(7), 165(7), 91(6), 137(5), 164(4), 316(2), 107(4), 287(3), 256(3), 285(3).

* Dados de RMN ^1H (200 MHz) ^{13}C (50,3 MHz) incluindo DEPT e os obtidos por experiências bidimensionais de correlação heteronuclear de hidrogênio e carbono-13 através de uma ligação $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (HETCOSY) e a duas e três ligações $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2 \text{ e } 3$) (COLOC). (Tabela 3.16, Pg.58 e Tabela 3.21, Pg. 64)

1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(4''-hidroxifenil)-propano (XV)

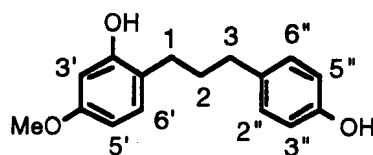


* IV-FT (KBr): 3230, 2934, 2840, 1617, 1605, 1513, 1466, 1450, 1376, 1340, 1320, 1270, 1250, 1228, 1195, 1180, 1160, 1114, 1038, 957, 827, 726 (cm⁻¹).

* EM m/z (%): 137(100), 107(55), 78(30), 152(23), 77(19), 124(18), 108(14), 258(14), 151(13), 120(11), 138(10), 79(9), 121(6), 150(3), 166(2).

* RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), ¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) & DEPT,
 RMN ¹H x ¹³C-COSY-¹J_{CH}(HETCOSY), RMN ¹H x ¹³C-COSY-ⁿJ_{CH(n=2, 3)} (COLOC)
 (Tabela 3.17, Pg. 59 e Tabela 3.21, Pg. 64)

1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(4''-hidroxifenil)-propano (XIV)

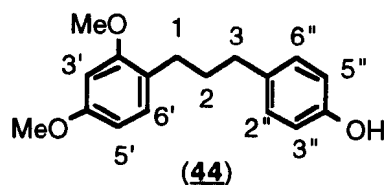


* IV FT (KBr): 3388, 3026 2934, 2855, 1617, 1590, 1512, 1446, 1280, 1229, 1200, 1140, 1110, 1035, 955, 840 (cm⁻¹).

* EM m/z (%): 137(100), 107 (38), 258(20), 134(15), 120(14), 83(13), 138(12), 108(10), 121(10), 77(10), 151(9), 232(8), 85(8), 91(6), 248(5), 150(4), 124(3).

* RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), ¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) & DEPT,
 RMN ¹Hx¹³C-COSY-¹J_{CH}(HETCOSY), RMN ¹Hx¹³C-COSY-ⁿJ_{CH(n=2, 3)} (COLOC)
 (Tabela 3.18, Pg. 60 eTabela 3.21, Pg. 64)

1-(2',4'-dimetoxifenil)-3-(4''-hidroxifenil)-propano (XVIII)



* IV-FT(NaCl):3408, 3013, 2940, 2880, 1617, 1584, 1512, 1460, 1440, 1417, 1294, 1260, 1215, 1158, 1030, 925, 831 (cm⁻¹).

* EM m/z (%); 151(100), M⁺272(28), 121(22), 152(13), 91(11), 165(10), 107(10), 77(9), 134(6), 138(6), 120(5), 78(5), 164(3), 108(3), 178(2).

* RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃), ¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) & DEPT, RMN ¹Hx¹³C-COSY-¹J_{CH} (HETCOSY), RMN ¹Hx¹³C-COSY-ⁿJ_{CH}(n=2, 3) (COLOC)

(Tabela 3.19, Pg. 61 e Tabela 3.21, Pg. 64).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

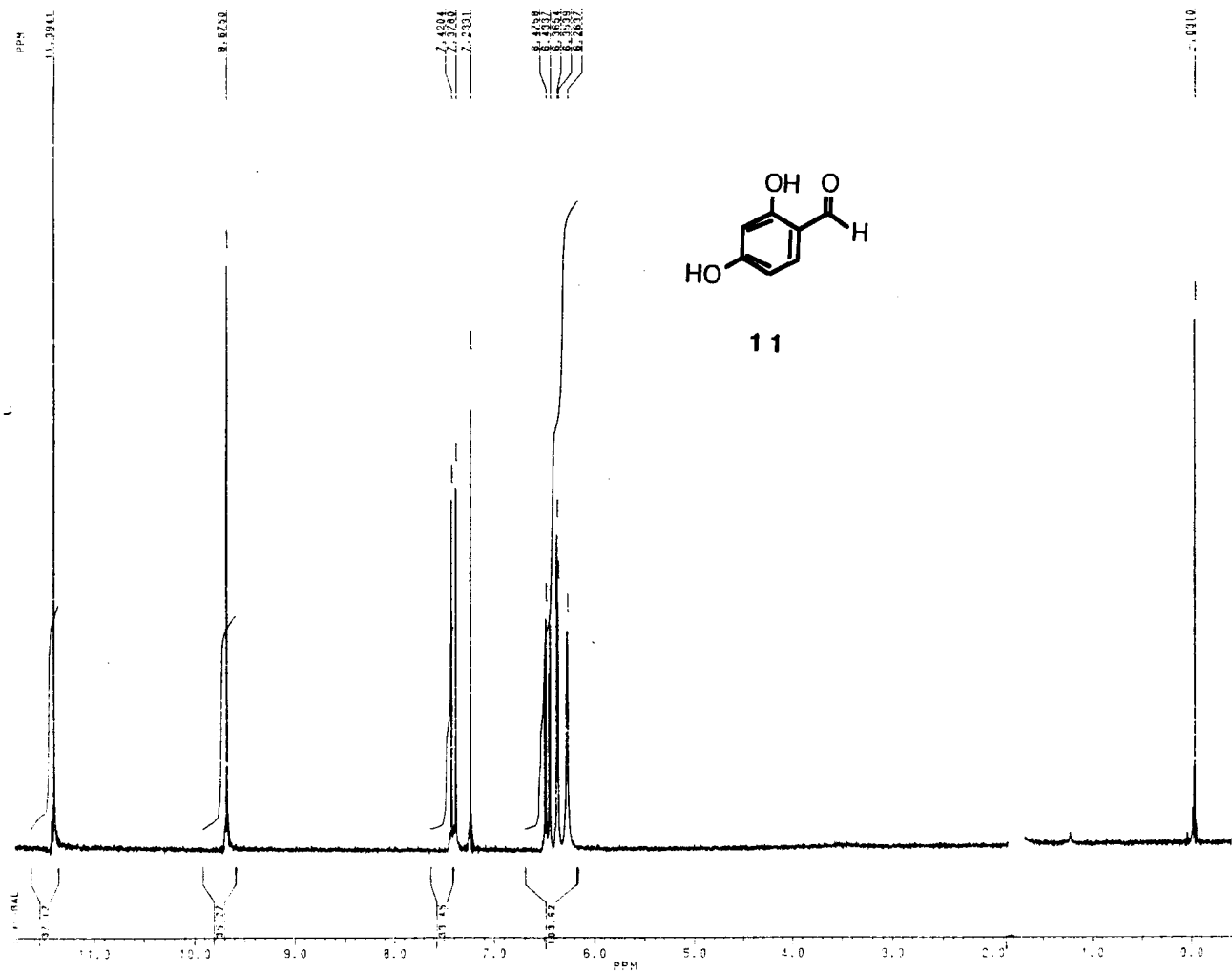
1. Schultes, R. E., *Bot. Mus. Leaf. Harv. Univ.*, **16**, 241 (1954).
2. Schultes, R. E., *Bot. Mus. Leaf. Harv. Univ.*, **22**, 229 (1969).
3. Schultes, R. E. & Holmstedt, B., *Lloydia*, **31**, 61 (1971).
4. Gottlieb, O. R., *J. Ethnopharm.*, **1**, 309 (1979).
5. Agurell, S.; Holmstedt, B.; Lindgren, J. E.; Schultes, R. E., *Acta Chem. Scand.*, **23**, 903 (1969).
6. Steger, A. & Van Loon, J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **54**, 149 (1935).
7. Culp, T. W. *et al*, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **42**, 974 (1965).
8. Carvalho, M. G.; Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S; Da Silva, M. L., *Phytochemistry*, **20**, 2049 (1981).
9. Adjanga, M. S., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **10**, 2344 (1963).
10. Almeida, M. E. L.; Braz-Filho, R.; Von Bülow, M. V.; Corrêa, J. J. L.; Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S; Silva, M. S., *Phytochemistry*, **18**, 1015 (1979).
11. Braz-Filho, R.; Silva, M. S; Gottlieb, O. R., *Phytochemistry*, **19**, 1195 (1980).
12. Martinez, C., J. C; Cuca S., L. E., *J. Nat. Prod.*, **50**, 1045 (1987).
13. Gottlieb, O. R.; Maia, J. G. S; Ribeiro, M. N. S., *Phytochemistry*, **15**, 773 (1976).
14. Franca, N. C.; Diaz D., P. P.; Gottlieb, O. R; Paula Rosa, B. P., *Phytochemistry*,


- 13**, 1631 (1974).
15. Braz-Filho, R.; Diaz D., P. P; Gottlieb, O. R., *Phytochemistry*, **19**, 455 (1980).
 16. Diaz D., P. P; De Diaz, A. M. P., *Phytochemistry*, **25**, 2395 (1986).
 17. Braz-Filho, R.; Leite, M. F. F; Gottlieb, O. R., *Phytochemistry*, **12**, 417 (1972).
 18. Gottlieb, O. R.; Loureiro, A. A.; Carneiro, M. S; Da Rocha, A. I., *Phytochemistry*, **12**, 1830 (1973).
 19. Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R.; De Moraes, A. A; Pedreira, G.; Pinho, S. L. V.; Magalhães, M. T; Ribeiro, M. N. de S., *Lloydea*, **40**, 236 (1977).
 20. Fernandes, J. B.; Ribeiro, M. N. S.; Gottlieb, O. R; Gottlieb, H. E., *Phytochemistry*, **19**, 1523 (1980).
 21. Kijjoa, A.; Griesbrecht, A. M.; Gottlieb, O. R; Gottlieb, H. E., *Phytochemistry*, **20**, 1385 (1982).
 22. Braz-Filho, R.; Pedreira, G.; Gottlieb, O. R; Maia, J. G. S., *Phytochemistry*, **15**, 1029 (1976).
 23. Gottlieb, O. R., *Isr. J. Chem.*, **16**, 45 (1977).
 24. Lima, R. A. de; Franca, N. C.; Diaz D., P. P; Gottlieb, O. R., *Phytochemistry*, **14**, 1831 (1975).
 25. Silva; J. J. da; Giesbrecht, A. M.; Alvarenga, M. A; Gottlieb, O. R., *Acta Amazonica*, **14**, 455 (1984).
 26. Braz-Filho, R.; Gottlieb, O. R; Pinho, S. L. V., *Phytochemistry*, **15**, 567 (1976).
 27. Moraes, A. A.; Braz-Filho, R; Fraiz Jr., S. V., *Phytochemistry*, **28**, 239 (1989).
 28. Conserva, L. M.; Yoshida, M.; Gottlieb, O. B., *Phytochemistry*, **29**, 3986 (1990)
 29. Takasugi, M.; Anetai, M.; Masamune, T.; Shirata, A; Takahashi, K., *Chem. Letters*, 339 (1980).
 30. Takasugi, M.; Kumagai, Y.; Nagao, S.; Masamune, T.; Shirata, A; Takahashi, K., *Chem. Letters*, 1459 (1980).

31. Takasugi, M.; Niino, N.; Nagao, S.; Anetai, M.; Masamune, T.; Shirata, A; Takahashi, K., (*the Chemical Society of Japan*) *Chem. Letters*, 689 (1984).
32. Takasugi, M.; Niino, N.; Anetai, M.; Masamune, T.; Shirata, A; Takahashi, K., *Chem. Letters*, 694 (1984).
33. Shirata, A.; Takahashi, F. ; Takasugi, M.; Anetai, M ; Masamune, T. ; Sanshishikenco , H., 28, 781[Apud Chem. Abst. (1984)]
34. Schwartz, M. A.; Rose, B. F; Vishnuvajjala, B., *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973).
35. Tobinaga, S., *Bioorg. Chem.*, **4**, 110 (1975).
36. Hirayma, F., *J. Chem. Phys.*, **42**, 3163 (1965).
37. Birch, A. J; Salhuddin, M., *Tet. Letters*, 2211 (1964).
38. Jurd, L., *Chem. Abstr.*, **86**, 15410 (1977) [U.S. Patent 397 0040].
39. Ronald, R. C; Wheeler, C. J., *J. Org. Chem.*, **49**, 1658 (1984).
40. Oliveira, A. B.; Braz-Filho, R.; Leite, M. F. F.; Gottlieb, O. R; Shaat, V. T., *Cien. Cult. (SP)*, **25**, 563 (1973).
41. Morais, A. A. , *Síntese de 1,3-Diarilpropano e Espirodienonas*, Tese de Doudorado, USP (1983).
42. Fraiz Jr, S.V., *Síntese de 1,3-Diarilpropanos*, Tese de Mestrado, UFRRJ (1985).
43. Bars, W. e col., *Bioactive compounds from plants*. (Ciba Foundation Symposium 154), Pg. 140 - 156, (1990)
44. Wagner, H. e Farkas, L., *The Flavanóids* (J. B. Harbone, T. J. Mabry e H. Mabry eds. Chapman and Hall. London), 129 (1975)
45. Adans, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 2375 (1923).
46. Martin, E. L. , *Org. Syn.*, Coll., **2**, 499 (1943).
47. Gulati, K. C., Seth, S. R. e Wenkataraman ,K., *Org. Syn. Coll.*, **2**, 522 (1943).

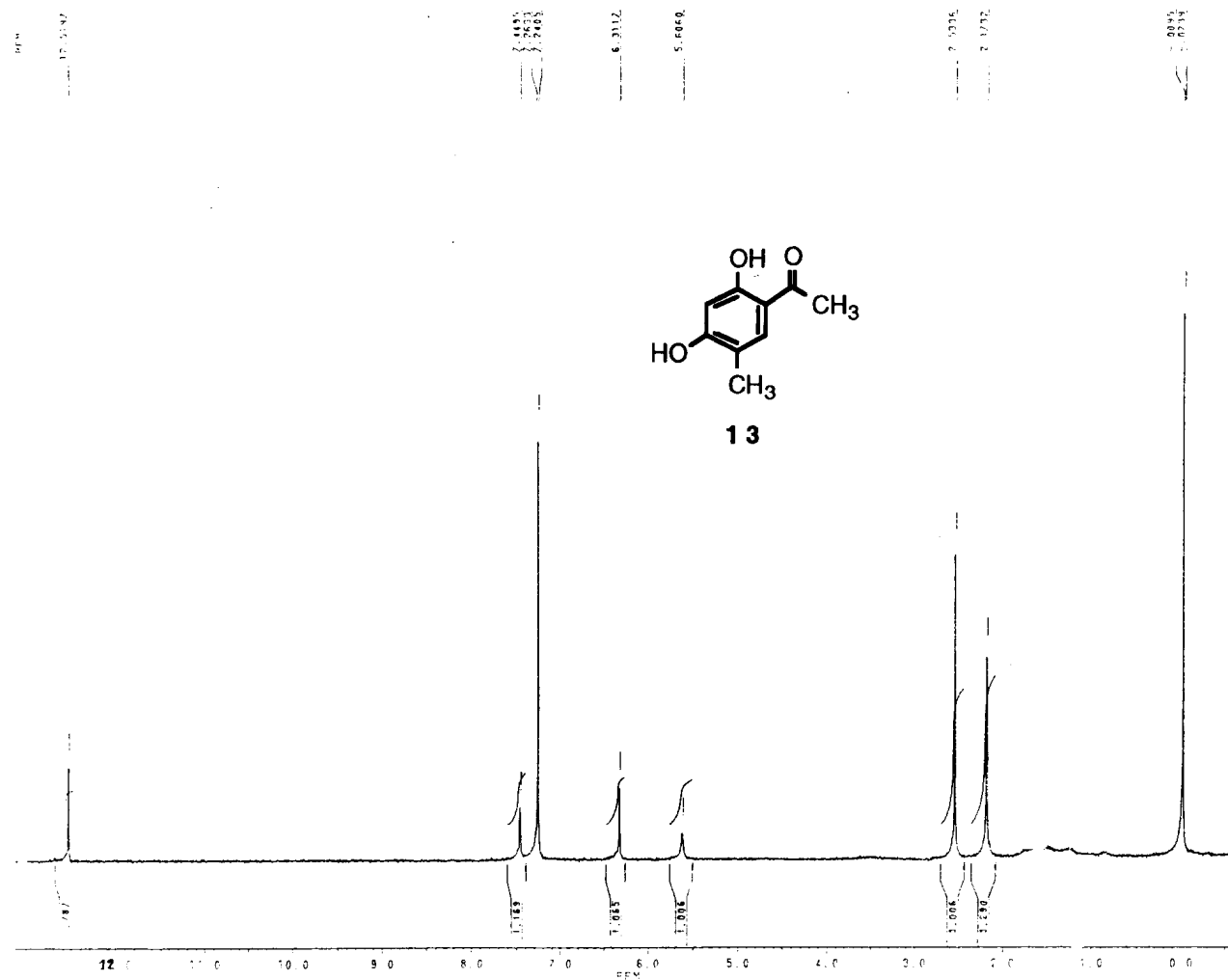
48. Cooper, S. R., *Org. Syn. Coll.* **3**, 761 (1955).
49. Le Noble, W. J. *Synthesis*, **1**, 1 (1970).
50. Jain, A. C. e Seshadri, T. R., *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **10**, 169 (1956).
51. Jurd, L., *J. Org. Chem.*, **27**, 1294 (1962).
52. Baker, W. J. *Chem. Soc.*, **I**, 662 (1941).
53. Geissman, T. A., e Clinton R. O., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 697-670 (1946).
54. House, H. O.; "Modern Synthetic Reactions" (W.A. Benjamin Inc.), 2^a. ed. , cap. 01. (1972)
55. Hennis , H. E. and Trapp, W. B., *J. Org. Chem.*, **26**, 4678 (1961).
56. Adams, R. ; Kern, J. W. e Shtiner, R. L., *Org. Syn. Coll.*, **1**, 101 (1944).
57. Augustine, R. L. *J. Org. Chem.*, **23**, 1853 (1958).
58. Combe, M. G.; Henbest, H. B. e Jackson, W. R. *J. Chem. Soc.*, **C**, 2467 (1967).
59. Sondheimer, F. e Rosenthal, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3995 (1958)
60. Novak, J., Sorm, F. e Sicher, J. *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **19**, 1265 (1954).
61. Baker, W. J. *Chem. Soc.*, **I**, 956 (1939).
62. Weidlich, A., e Meyer-Delins, *M. Ber.* **74B**, 1195 (1941).
63. Breitner, E., Roginshi, E. e Rylander, P. N., *J. Org., Chem.*, **24**, 1855 (1959).
64. Augustine, R. L., *Catalytic Hydrogenation*, Edward Arnold Publications Ltd. London, 57, 53, 43, 140, 46, 49 (1965).
65. Theilacker, W. e Drössler, H. G. *Chem. Ber.*, **87**, 1676 (1954).
66. a) Ham, G. E. e Coker, W. P. *J. Org. Chem.*, **29**, 194 (1964).
b) Kaye , I. A. e Matthews, R. S. *J. Org. Chem.*, **28**, 325 (1963).
67. Dart, M. C e Henbest, H. B., *J. Am. Chem. Soc.*, 3563 (1960).
68. Muslinen, W. J. e Gates Jr, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4271 (1966).
69. Baker, W. J. *Chem. Soc.*, **I**, 956 (1939).

ESPECTROS



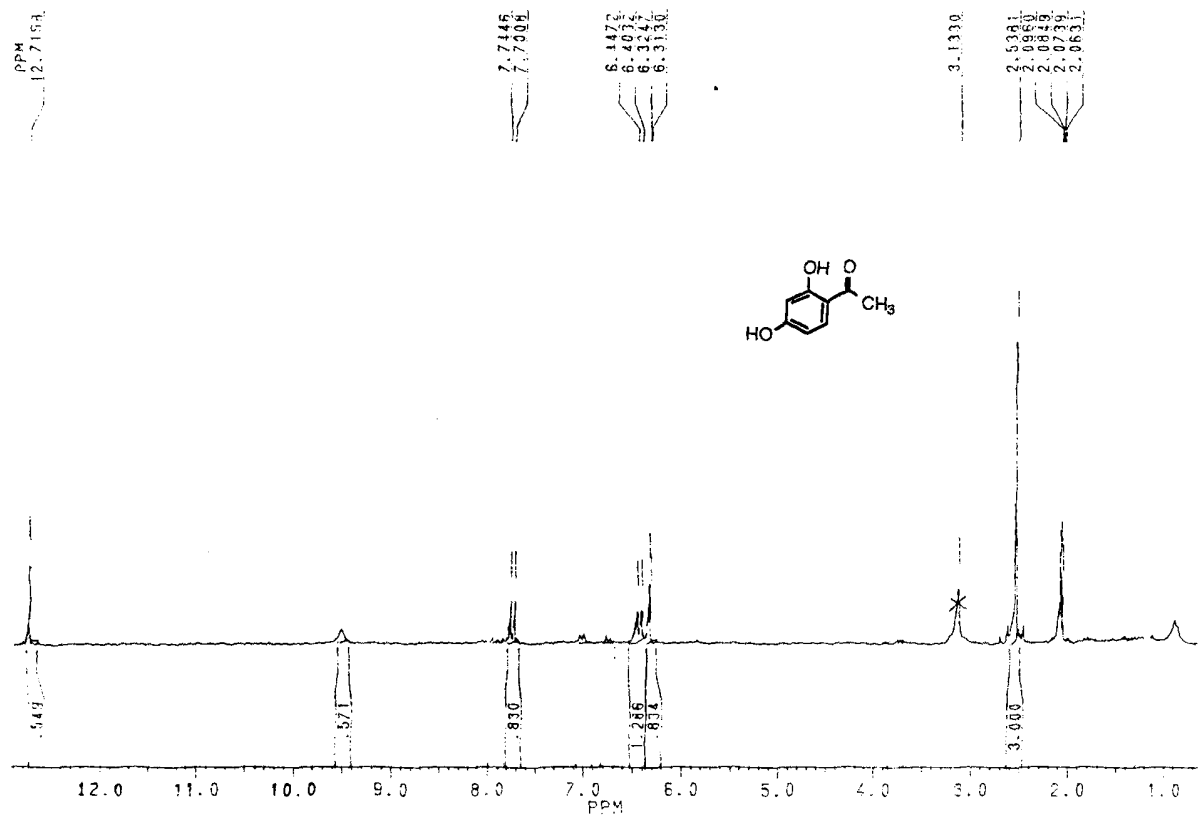

 CP000.243
 DATE 20-8-92
 SF 200.132
 SY 80.1300000
 O1 3500.000
 S1 16384
 TD 8000
 SW 2551.020
 HZ/PT .311
 PW 2.0
 RO 0.0
 AQ 1.568
 RG 64
 NS 16
 TE 297
 FW 3200
 O2 1570.000
 DP 63L P0
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 11.796P
 F2 -.401P
 HZ/CM 69.746
 BPM/CM -343
 SR 2346.25

ESPECTRO 01 - RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DO 2,4-DIIDROXIBENZALDEÍDO (11)

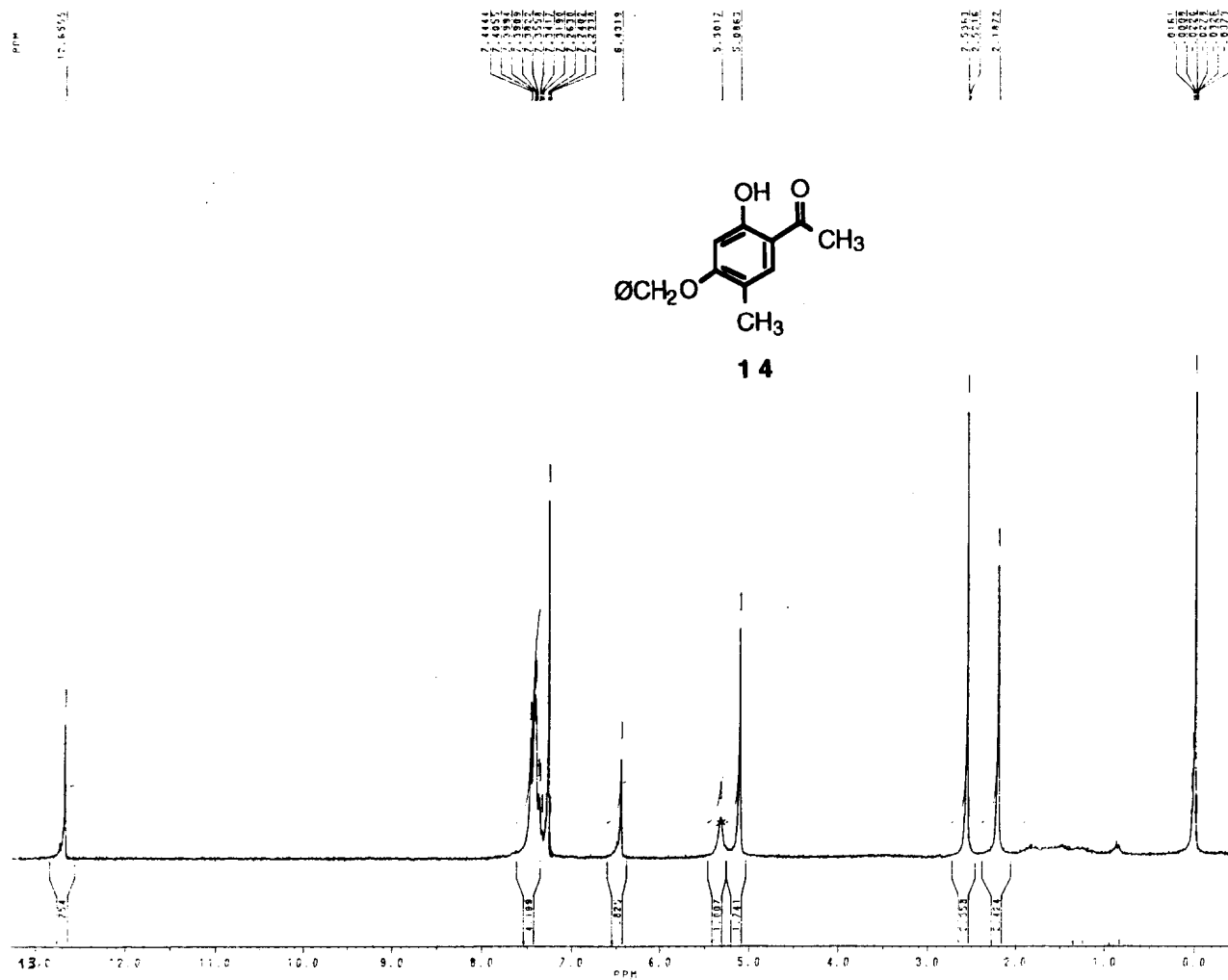


~~EXXXXX~~
 UFRRJ.955
 DATE 22-6-93
 SF 200.132
 SY 80.1300000
 Q1 3700.000
 S1 6384
 TD 8000
 SW 3472.222
 HZ/PT .424
 PM 2.0
 RD 0.0
 AD 1.152
 RC 100
 NS 128
 TE 297
 FW 4400
 Q2 1570.000
 DF 63L P0
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 13.136P
 F2 -.687P
 HZ/CM 79.043
 PPM/CM .395
 SR 2344.71

ESPECTRO 03 - RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 2,4-DIIDROXI-5-METILACETOFENONA (13)

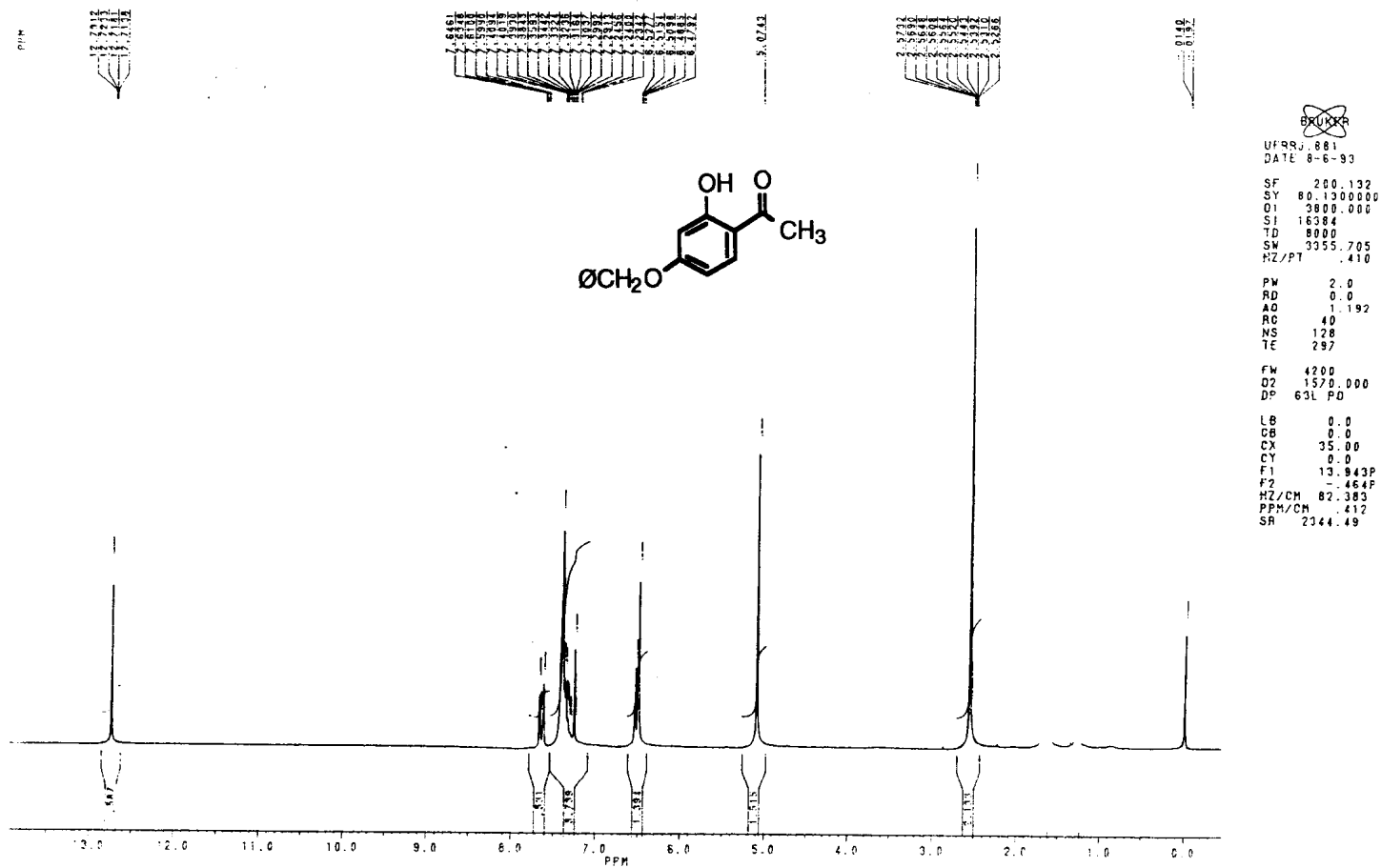


ESPECTRO 04 - RMN'H (200 MHz, CD₃COCD₃) DA 2,4-DIIDROXIACETOFENONA (16)

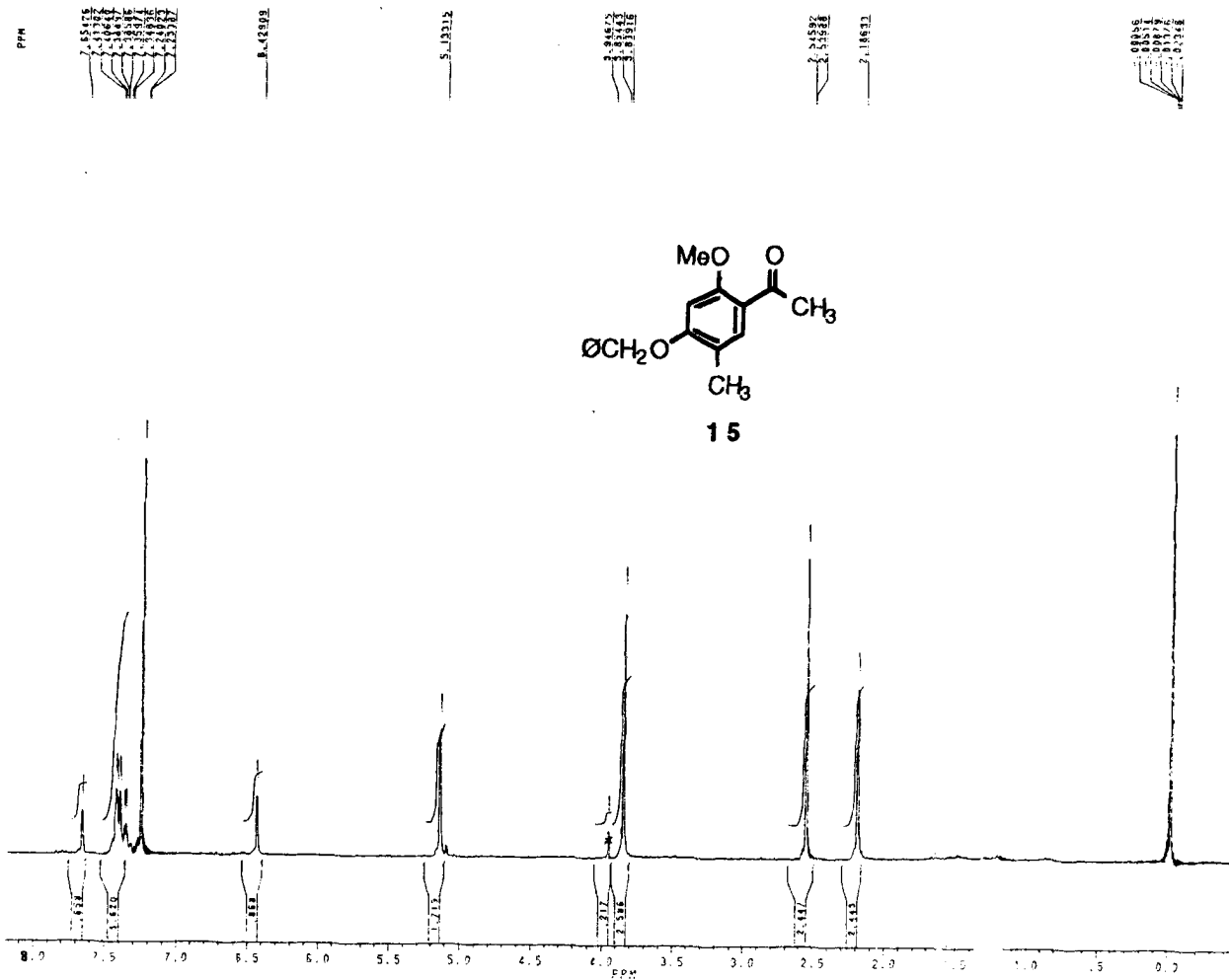


~~BRUKER~~
 UFRRJ.880
 DATE 8-6-93
 SF 200.132
 SY 80.1300000
 OI 3700.000
 SI 16384
 TD 8000
 SW 3472.222
 HZ/PT .424
 PW 2.0
 RD 0.0
 AQ 1.152
 RG 100
 NS 128
 TE 297
 FW 4400
 OZ 1570.000
 DP 63L PD
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 13.278P
 F2 -490P
 HZ/CM 78.728
 PPM/CM .393
 SR 2344.29

ESPECTRO 05- RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DA 4-BENZOLOXI-2-HIDROXI-5-METILACETOFENONA (14)

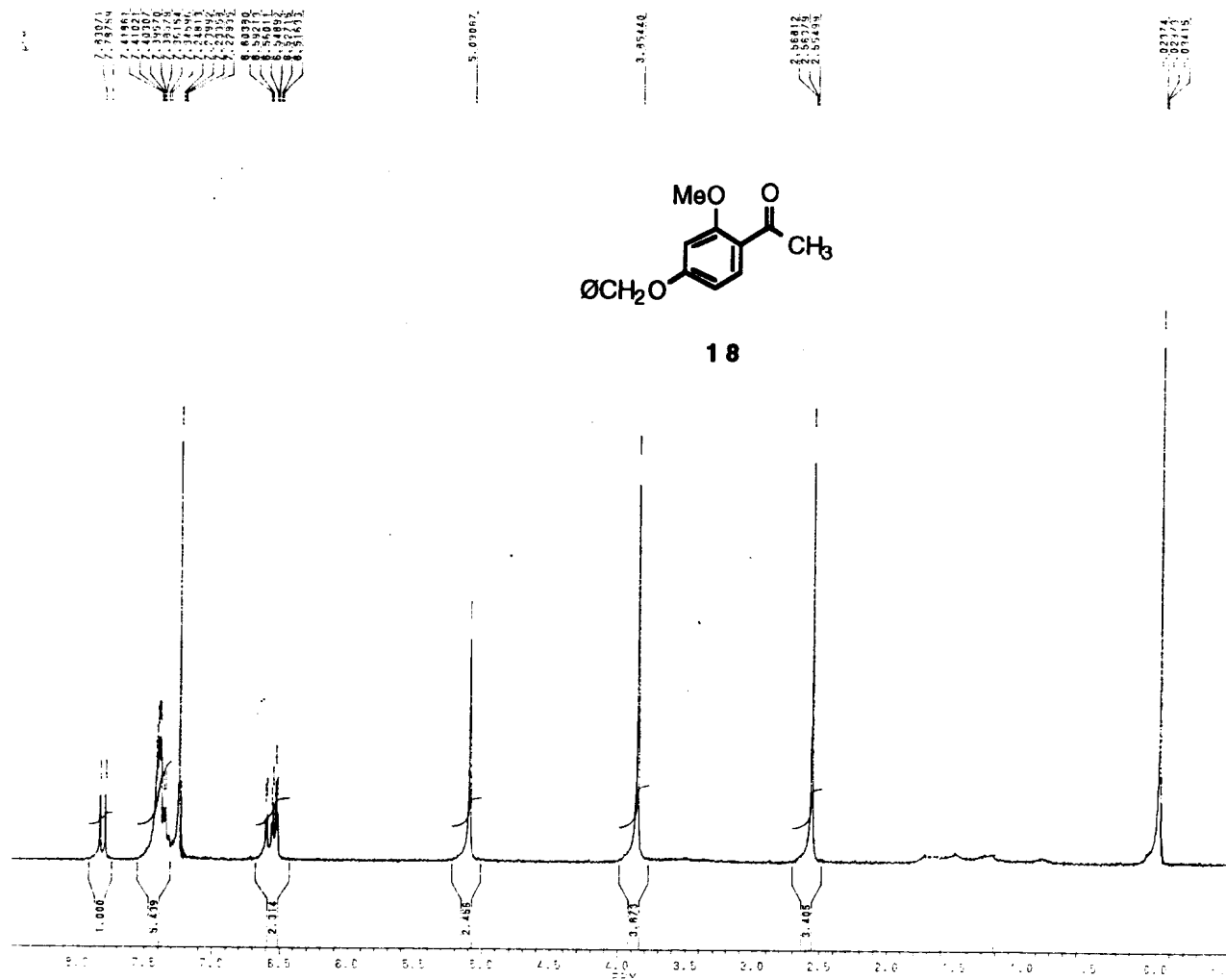


ESPECTRO 06- RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DA 4-BENZOLOXI-2-HIDROXIACETOFENONA (17)



~~BRUNER~~
 UF99J-948
 DATE 21-6-93
 SF 200.132
 SY 80.1300000
 O1 3700.000
 SI 16384
 TD 8000
 SW 3496.503
 HZ/P1 .427
 PW 2.0
 AQ 0.0
 AG 1.144
 RG 80
 NS 128
 TE 297
 FW 4400
 DZ 1570.000
 DP 63L PO
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 8.195P
 F2 -.529P
 HZ/CM 49.889
 PPM/CM .249
 SR 2044.94

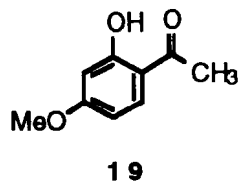
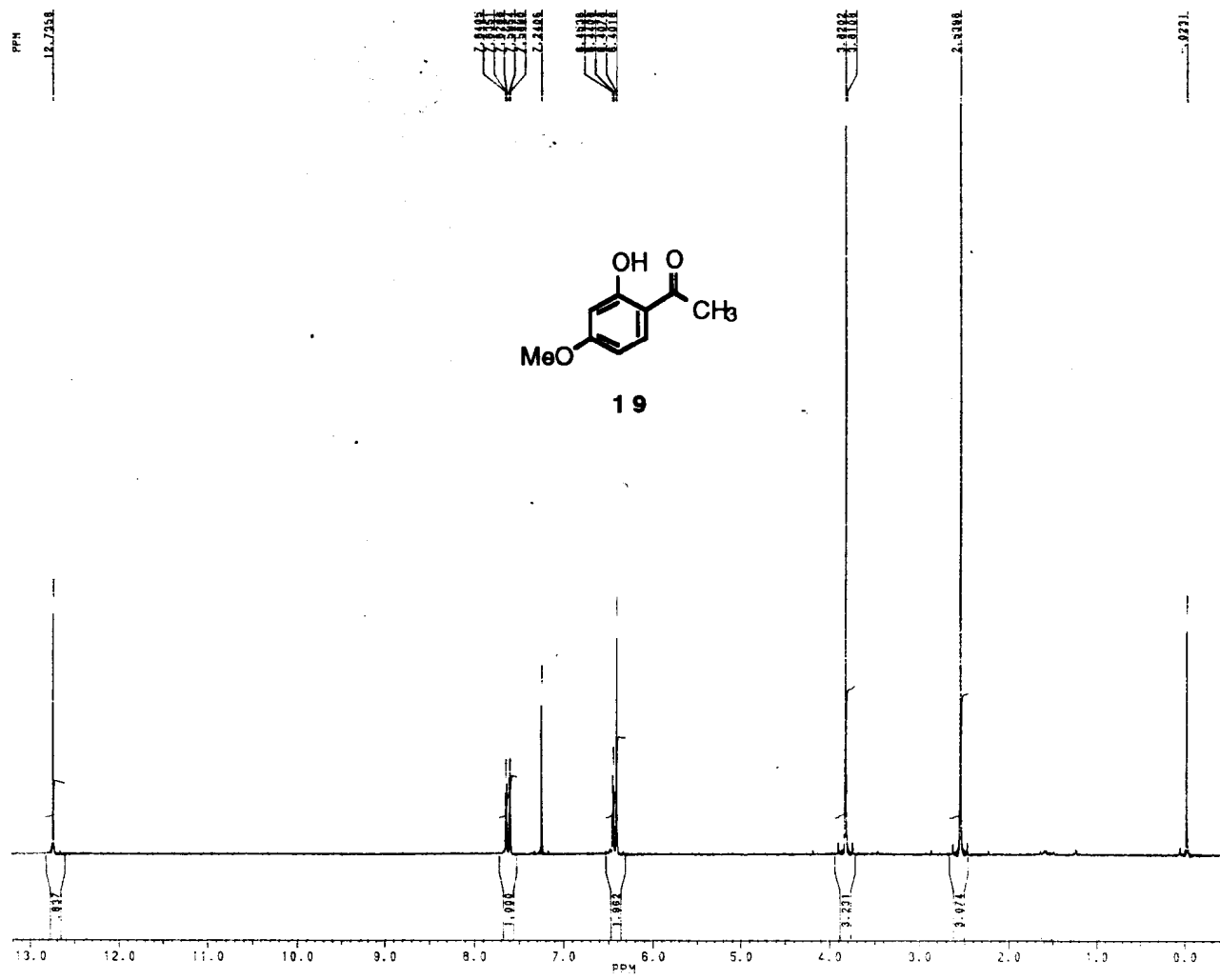
ESPECTRO 07- RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 4-BENILOXI-5-METIL-2-METOXIACETOFENONA (15)



~~SECRET~~

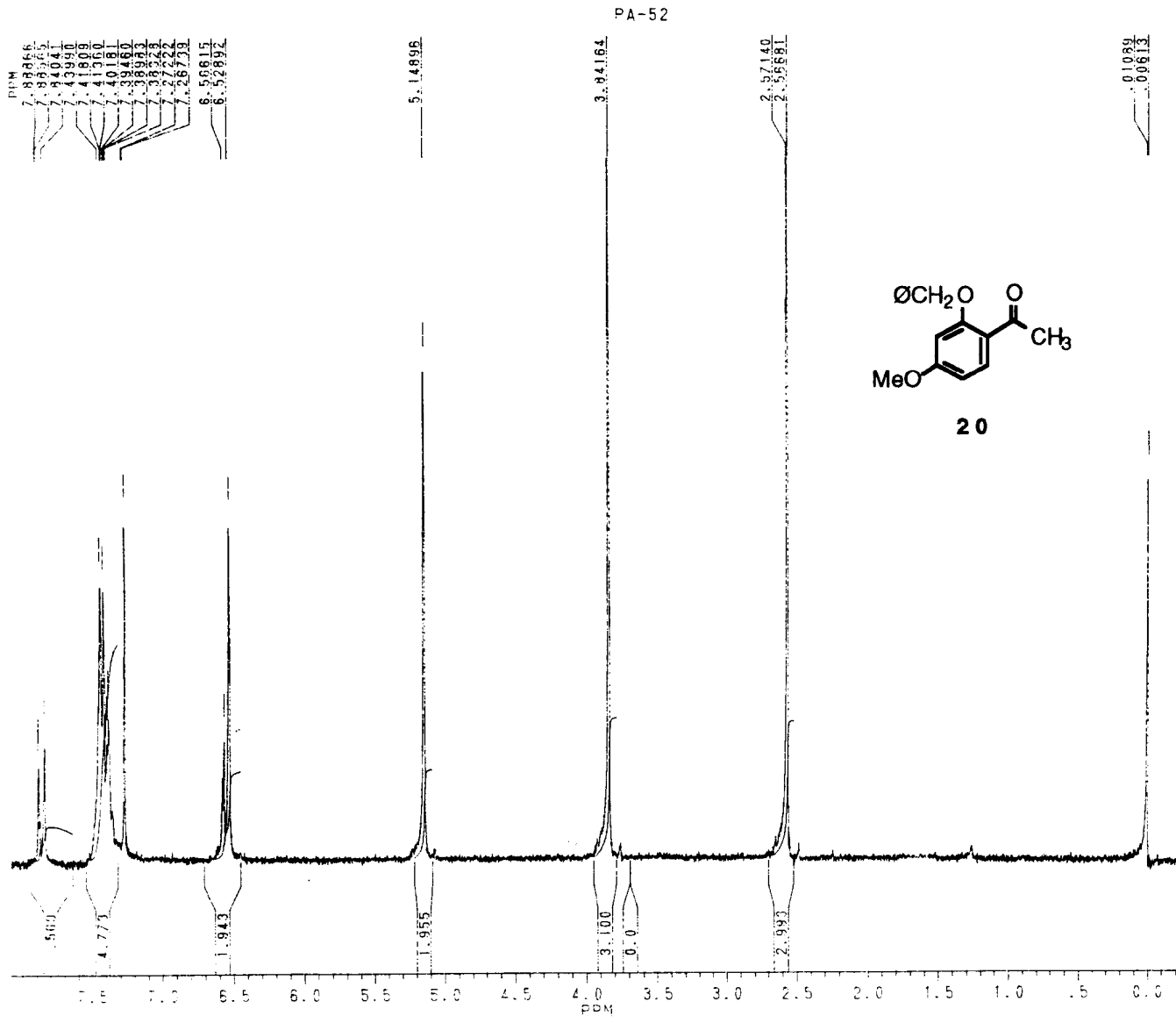
UFRJ: 9:8
 DATE: 17-6-93
 SF: 200.132
 SY: 80.1300000
 Q1: 3800.000
 S1: 8384
 TD: 8000
 SM: 3521.127
 HZ/PT: .430
 PW: 2.0
 RD: 0.0
 AQ: 1.136
 RG: 80
 NS: 128
 TE: 297
 FW: 4400
 Q2: 1570.000
 DP: 63L PO
 LB: 0.0
 CB: 0.0
 CX: 35.00
 CY: 0.0
 F1: 8.486P
 F2: -.597P
 HZ/CH: 51.935
 PPM/CH: 260
 SR: 2344.89

ESPECTRO 08-RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 4-BENZOLOXI-2-METOXIACETOFENONA (18)

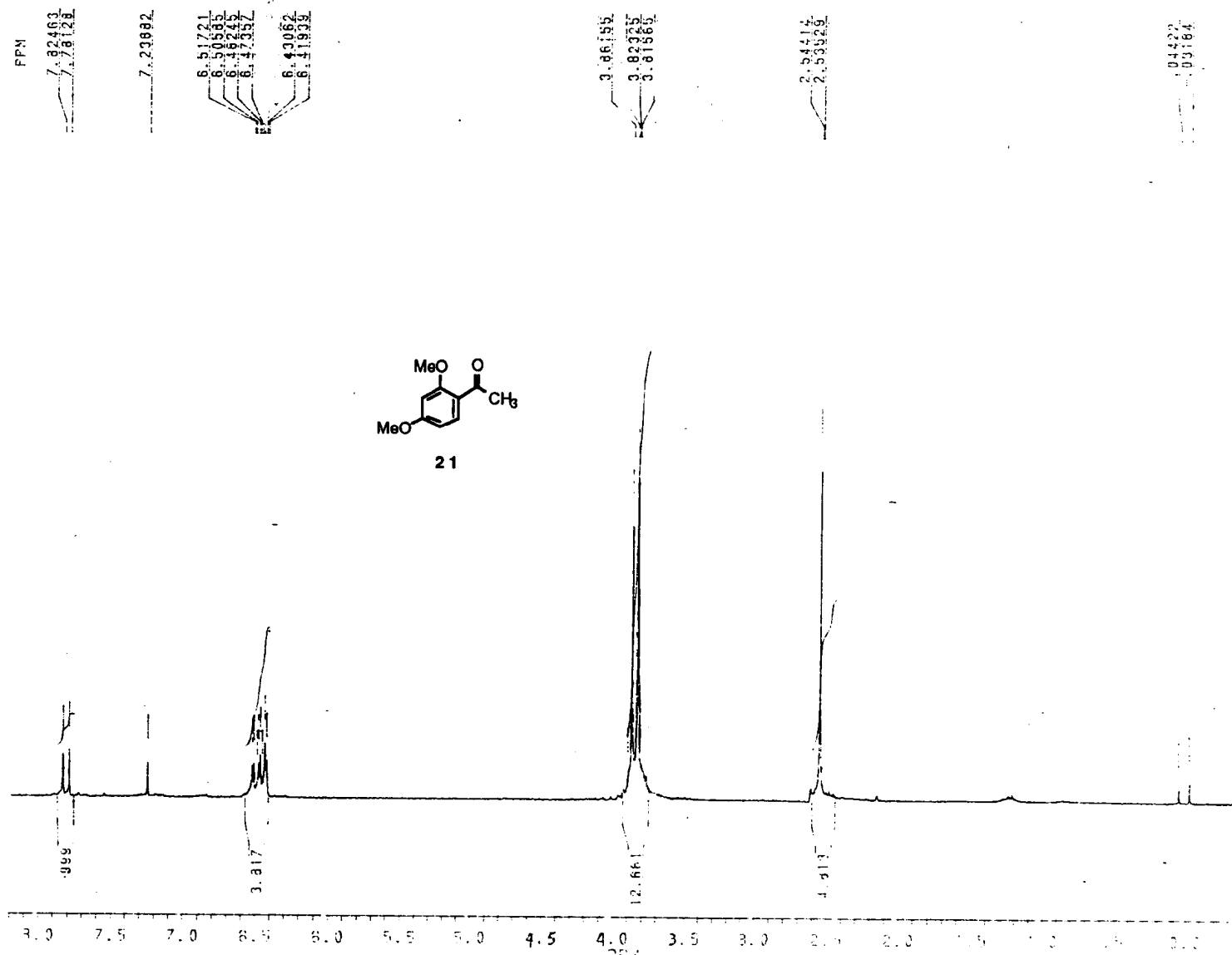


BRUKER
 UFRJ.653
 DATE 25-1-94
 SF 200.132
 SY 80.130000
 OI 3700.000
 SI 16384
 TD 8000
 SW 3424.658
 HZ/PT .418
 PW 2.0
 RO 0.0
 AO 0.0
 RC 1.188
 NS 80
 NS 18
 TE 297
 FW 4300
 OZ 1570.000
 DZ 83.70
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 13.216P
 F2 -55.5P
 HZ/CM 78.725
 PPM/CM .383
 SR 2345.52

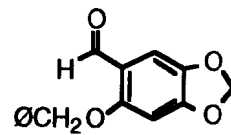
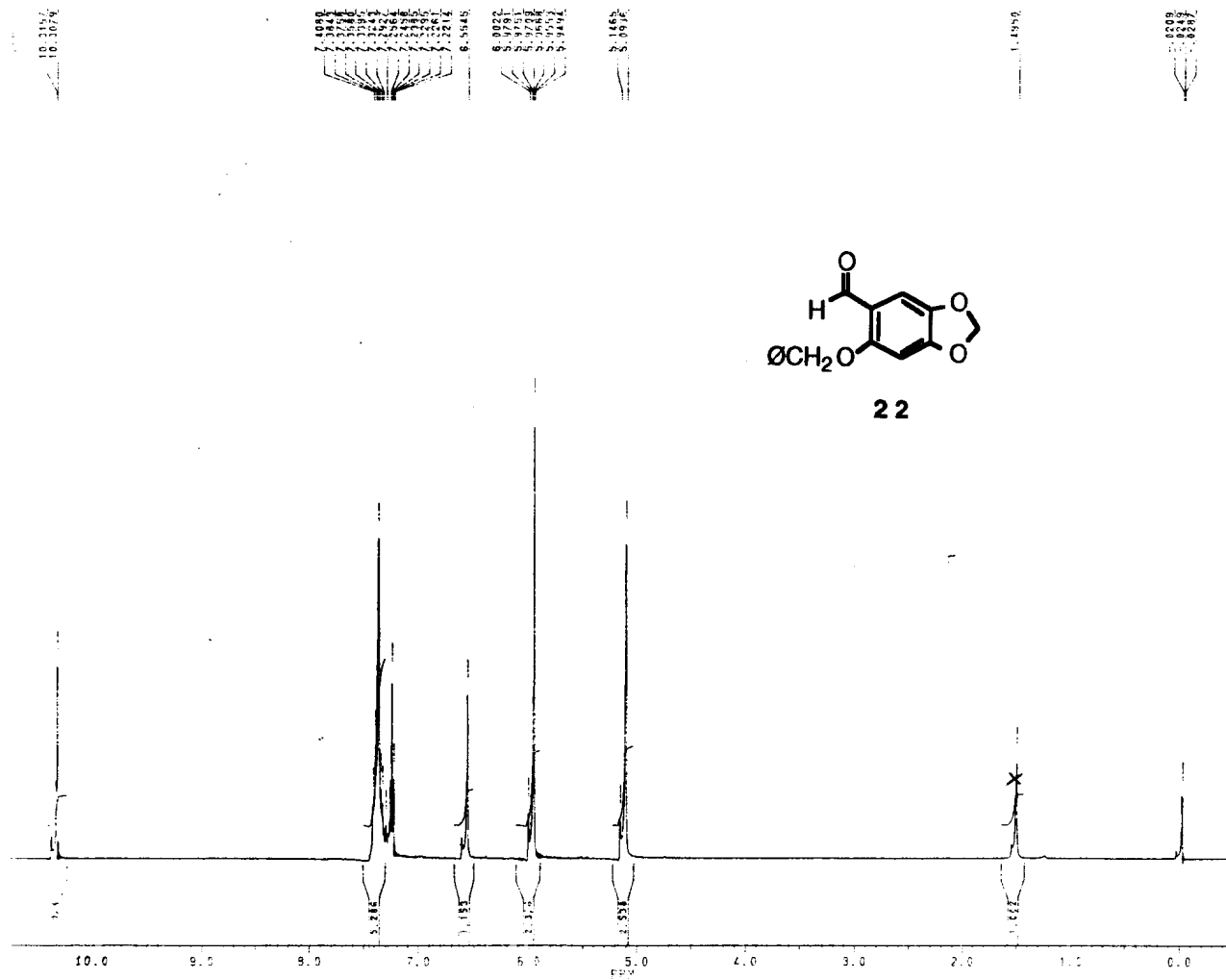
ESPECTRO 09- RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 2-HIDROXI-4-METOXIACETOFENONA (19)



ESPECTRO 10-RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 2-BENZILOXI-4-METOXIACETOFENONA (20)



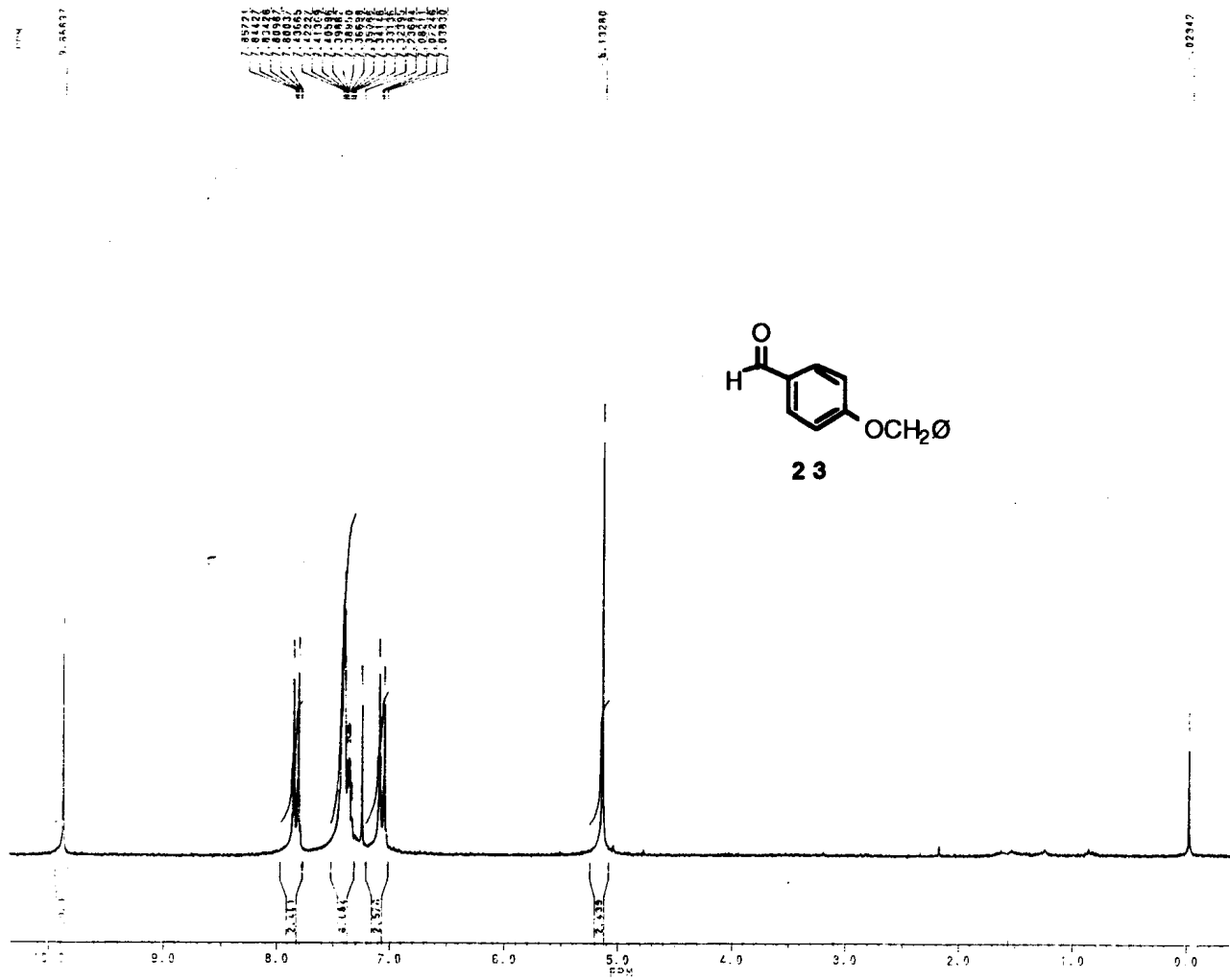
ESPECTRO 11- RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DA 2,4-DIMETOXIACETOFENONA (21)



22

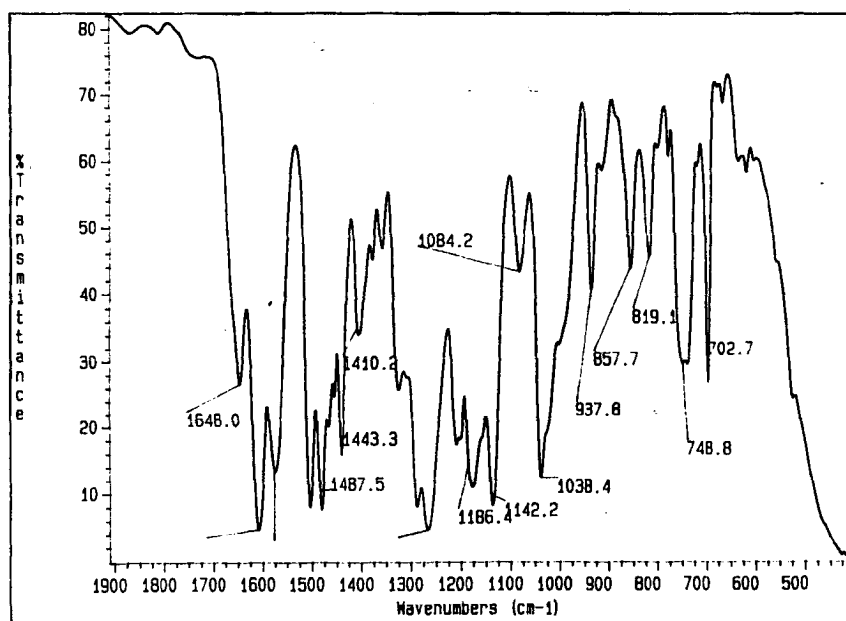
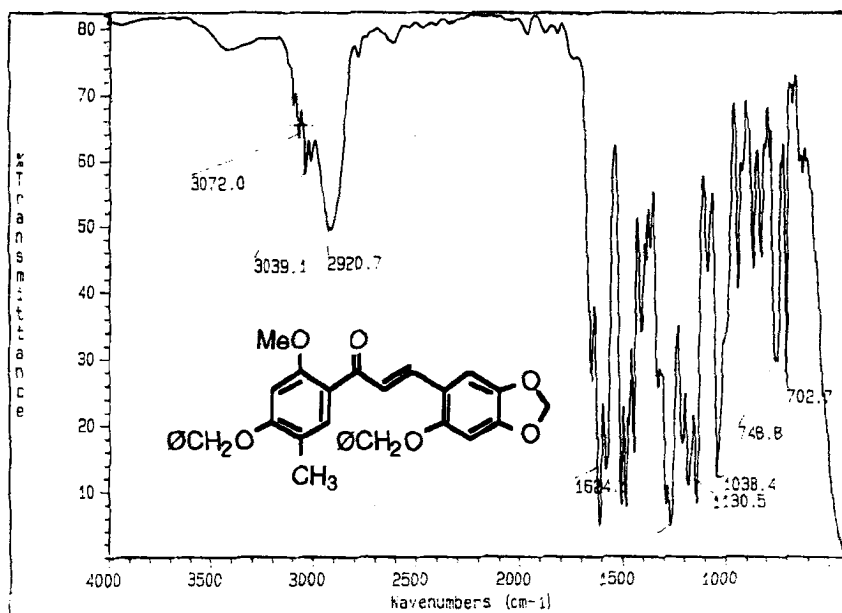
~~BRUKER~~
 CP600.094
 DATE 13-7-93
 SF 200.132
 SY 80.130000
 Q1 3800.000
 S1 16384
 TD 8000
 SW 3333.333
 HZ/PT .407
 PW 2.0
 RD 0.0
 AD 1.200
 RG 40
 NS 64
 TE 287
 FW 4200
 OZ 1570.000
 DP 63L PO
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 10.753P
 F2 -5.00P
 HZ/CM 64.348
 PPM/CM .322
 SR 2347.79

ESPECTRO 12 - RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DO 2-BENZILOXI-4,5-METILENODIOXIBENZALDEÍDO (22)

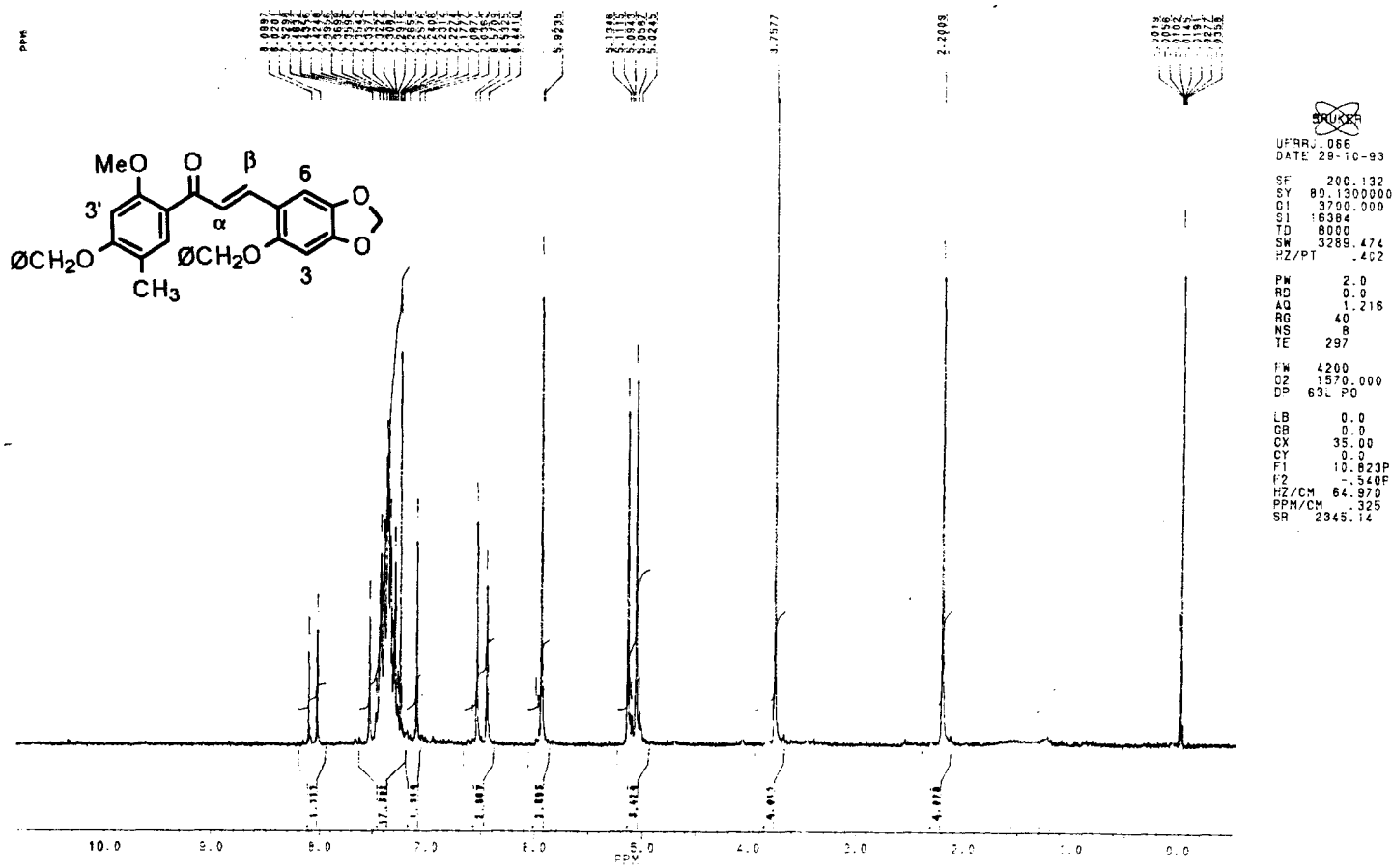


~~BRUNN~~
 CPGQC.157
 DATE: 22-7-93
 SF: 200.132
 SY: 80.1300000
 OI: 3300.000
 SI: 16384
 TD: 8000
 SW: 2525.253
 HZ/PT: .398
 PW: 2.0
 RD: 5.0
 AQ: 1.584
 RC: 43
 NS: 16
 TE: 297
 FW: 3200
 G2: 1570.000
 GP: 63L PD
 LB: 0.0
 GB: 0.0
 CX: 35.00
 CY: 0.0
 F1: 16.334P
 F2: -.399P
 HZ/CM: 61.370
 PPM/CM: .307
 SR: 2345.28

ESPECTRO 13 - RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DO 4-BENZILOXIBENZALDEÍDO (23)

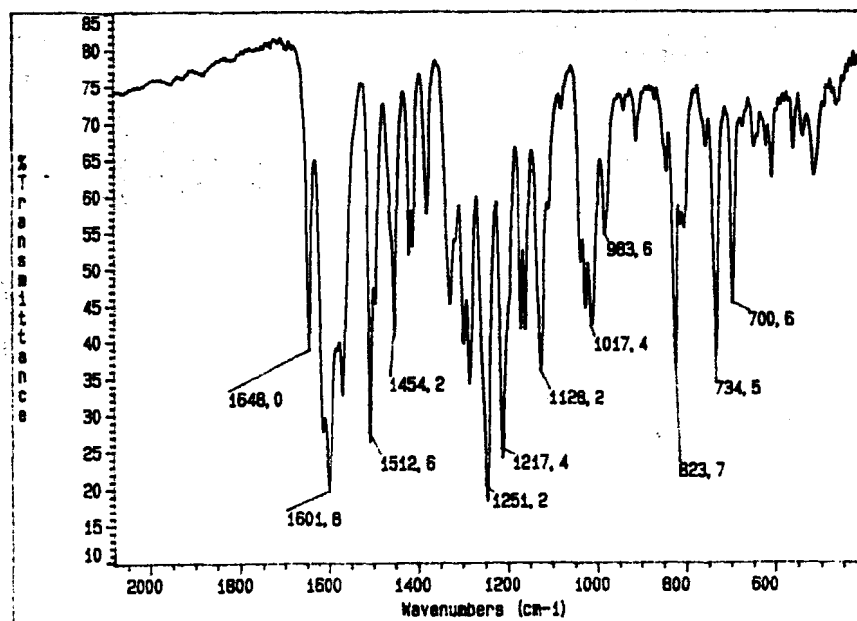
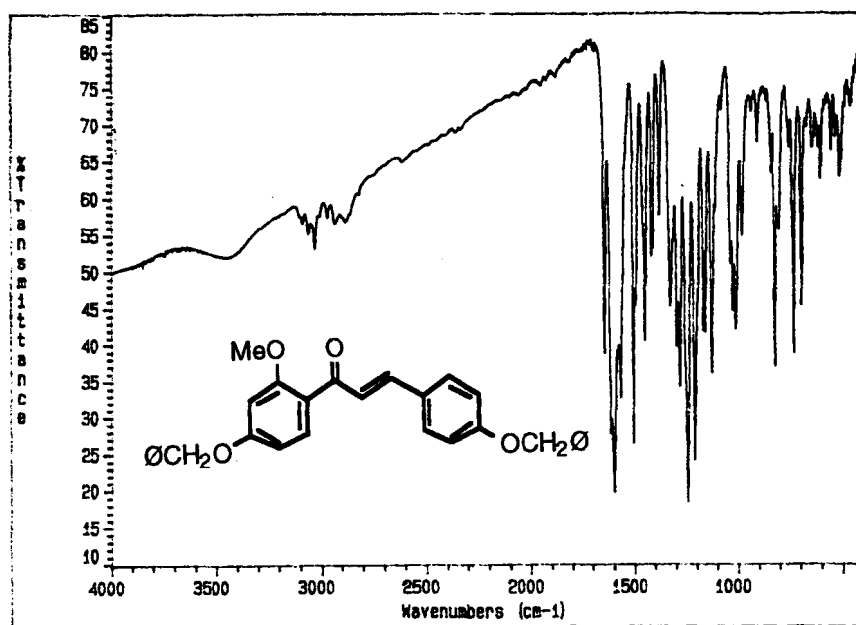


ESPECTRO 14 - I.V. (KBr) DA 4',2-DIBENZOLOXI-5'-METIL-4,5-METILENODIOXI-2'-METOXICALCONA (24)

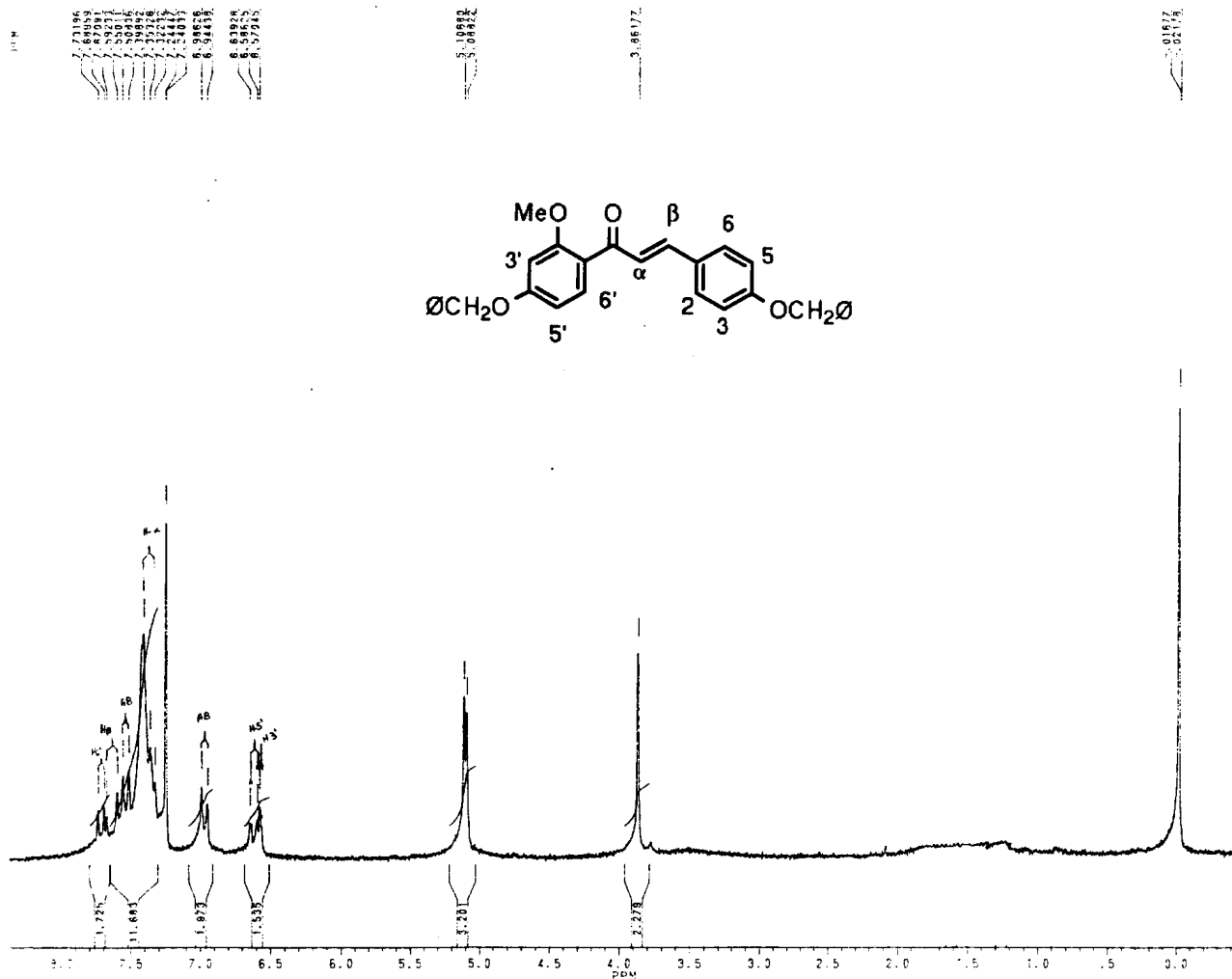


~~BRUKER~~
 UPRRJ.066
 DATE 29-10-93
 SF 200.132
 SY 89.1300000
 G1 3700.000
 S1 16384
 TD 8000
 SW 3289.474
 FZ/PT .402
 PW 2.0
 RD 0.0
 AQ 1.216
 RG 40
 NS 8
 TE 297
 FWH 4200
 QZ 1570.000
 DP 63L P0
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 F1 10.823P
 F2 -540F
 HZ/CM 64.970
 PPM/CM .325
 SR 2345.14

ESPECTRO 15 - RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 4',2-DIBENZILOXI-5'-METIL-4,5-METILENODIOXI-2'-METOXICALCONA (24)



ESPECTRO 16 - I.V. (KBr) DA 4',2-DIBENZILOXI-2'-METOXICALCONA (25)



BRUKER

UFRRJ 220
DATE 23-11-93

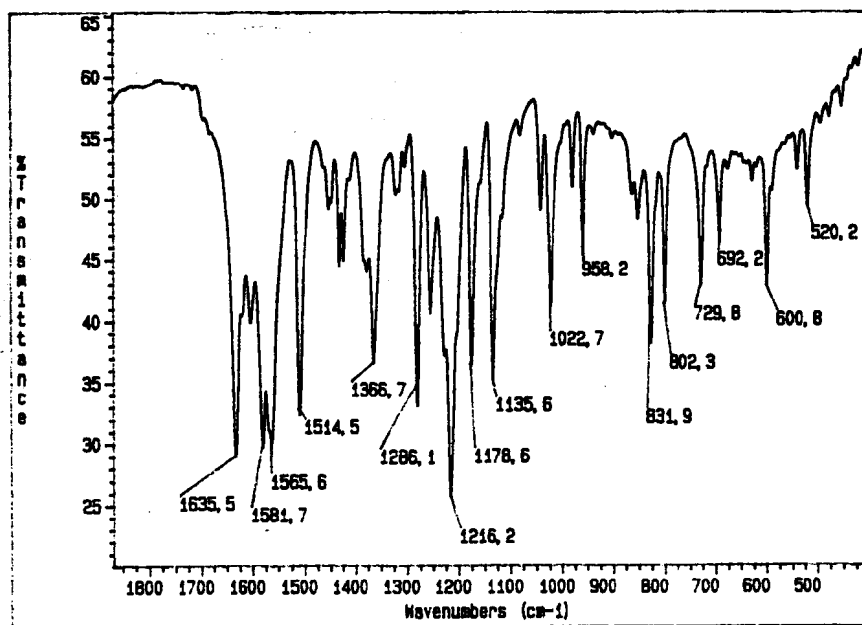
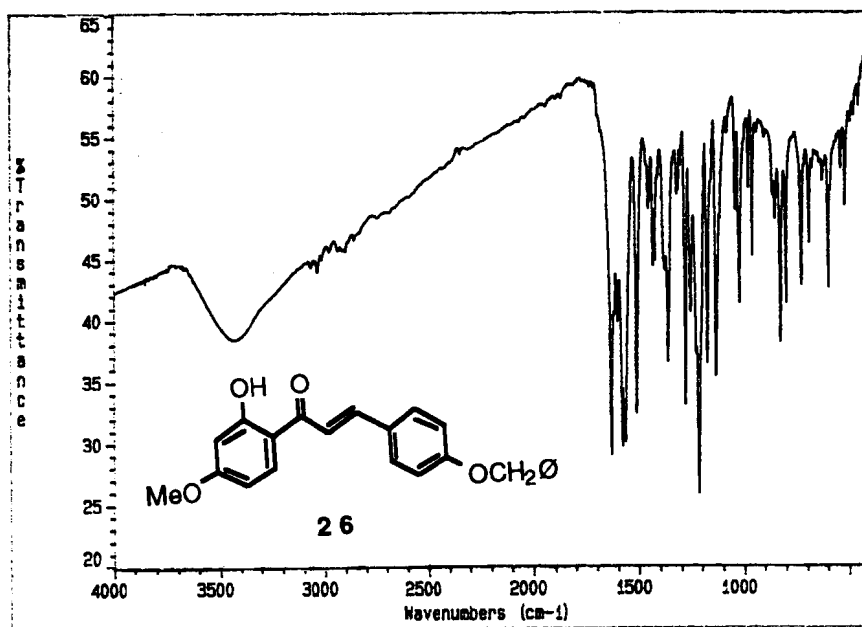
SF 200.132
SY 80.1300000
Q1 3700.000
SI 16384
TD 8000
SW 3472.222
HZ/PT .424

PW 2.0
RD 0.0
AQ 1.152
RG 80
NS 128
TE 297

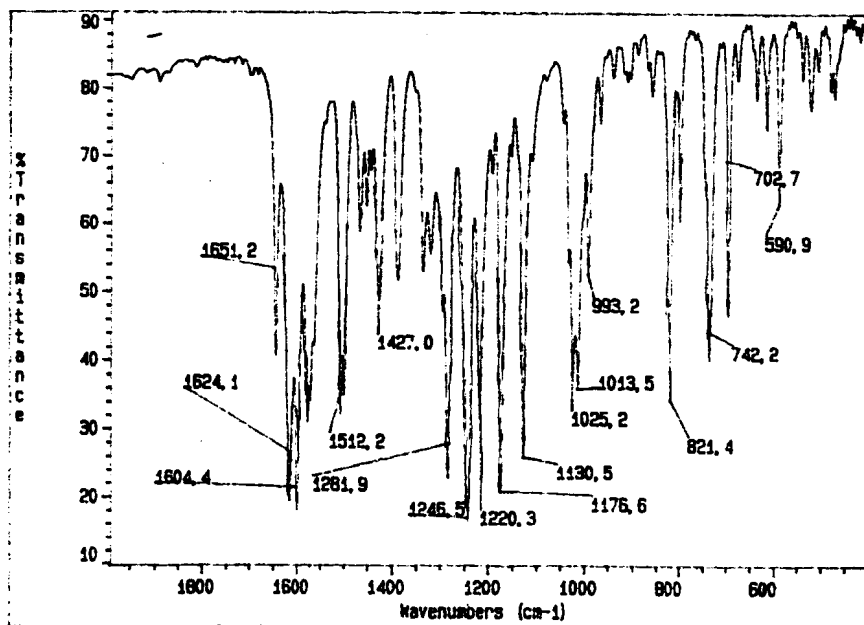
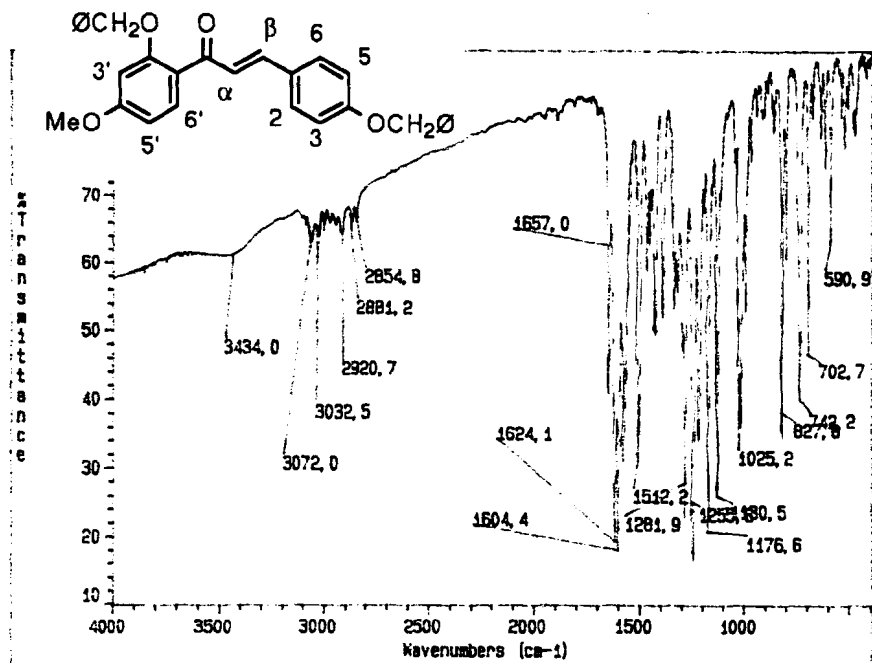
FW 4400
OZ 1570.000
DP 63L PD

LB 0.0
GB 0.0
CX 35.00
CY 0.0
F1 8.371P
F2 -448P
HZ/CM 50.415
PPM/CM 252
SR 2344.29

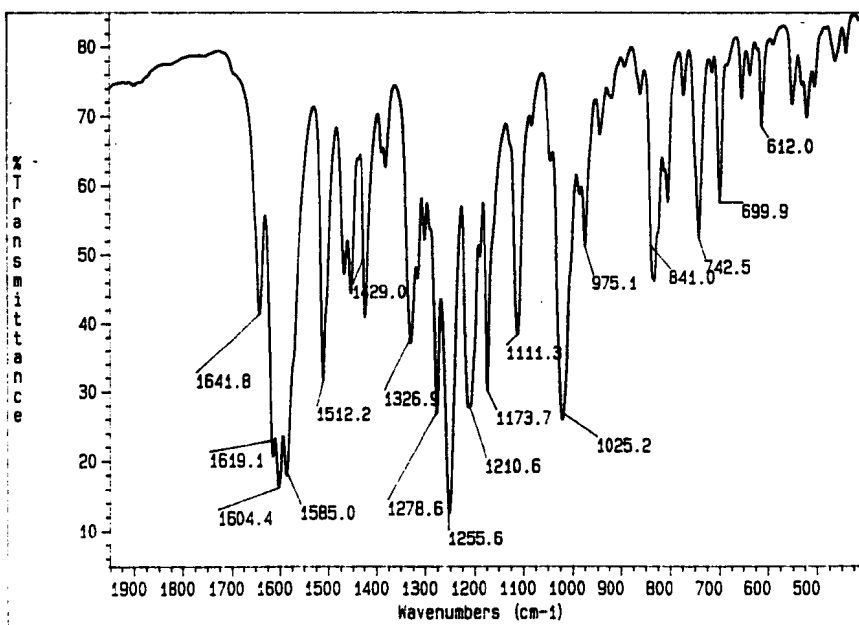
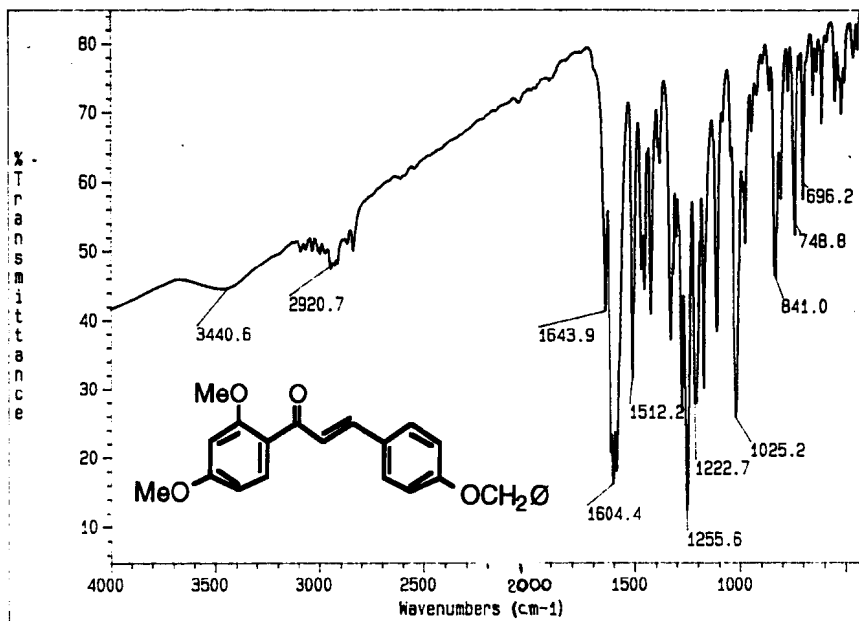
ESPECTRO 17 - RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DA 4',4'-DIBENZILOXI-2'-METOXICALCONA (25)



ESPECTRO 18 - I.V. (KBr) DA 4-BENZOLOXI-2'-HIDROXI-4'-METOXICALCONA (26)



ESPECTRO 20 - I.V. (KBr) DA 4,2'-DIBENZILOXI-4'-METOXICALCONA (27)



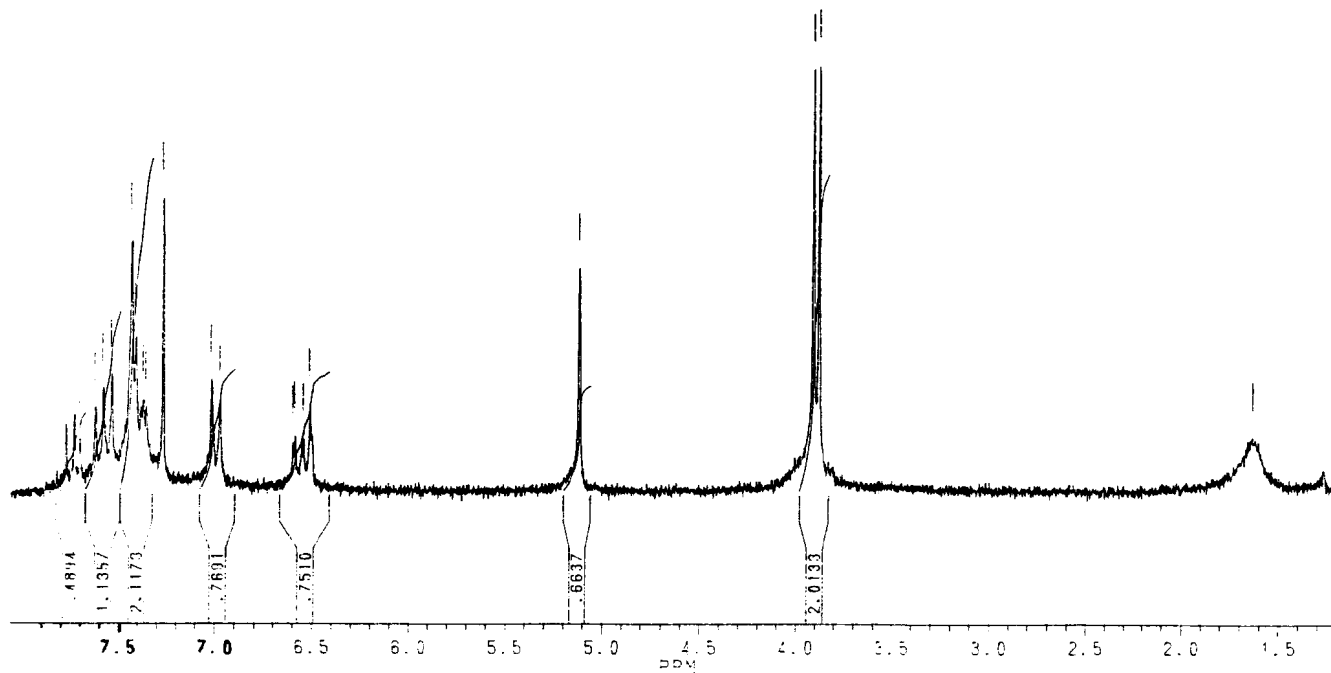
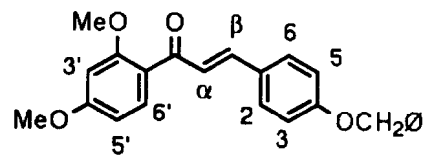
ESPECTRO 22 - I.V. (KBr) DA 4-BENZILOXI-2',4'-DIMETOXICALCONA (28)

7.76789
 7.75512
 7.69797
 7.61761
 7.57874
 7.43852
 7.40910
 7.36801
 7.26891
 7.01129
 6.97107
 5.95563
 5.92972
 5.86472
 5.83172

5.11431

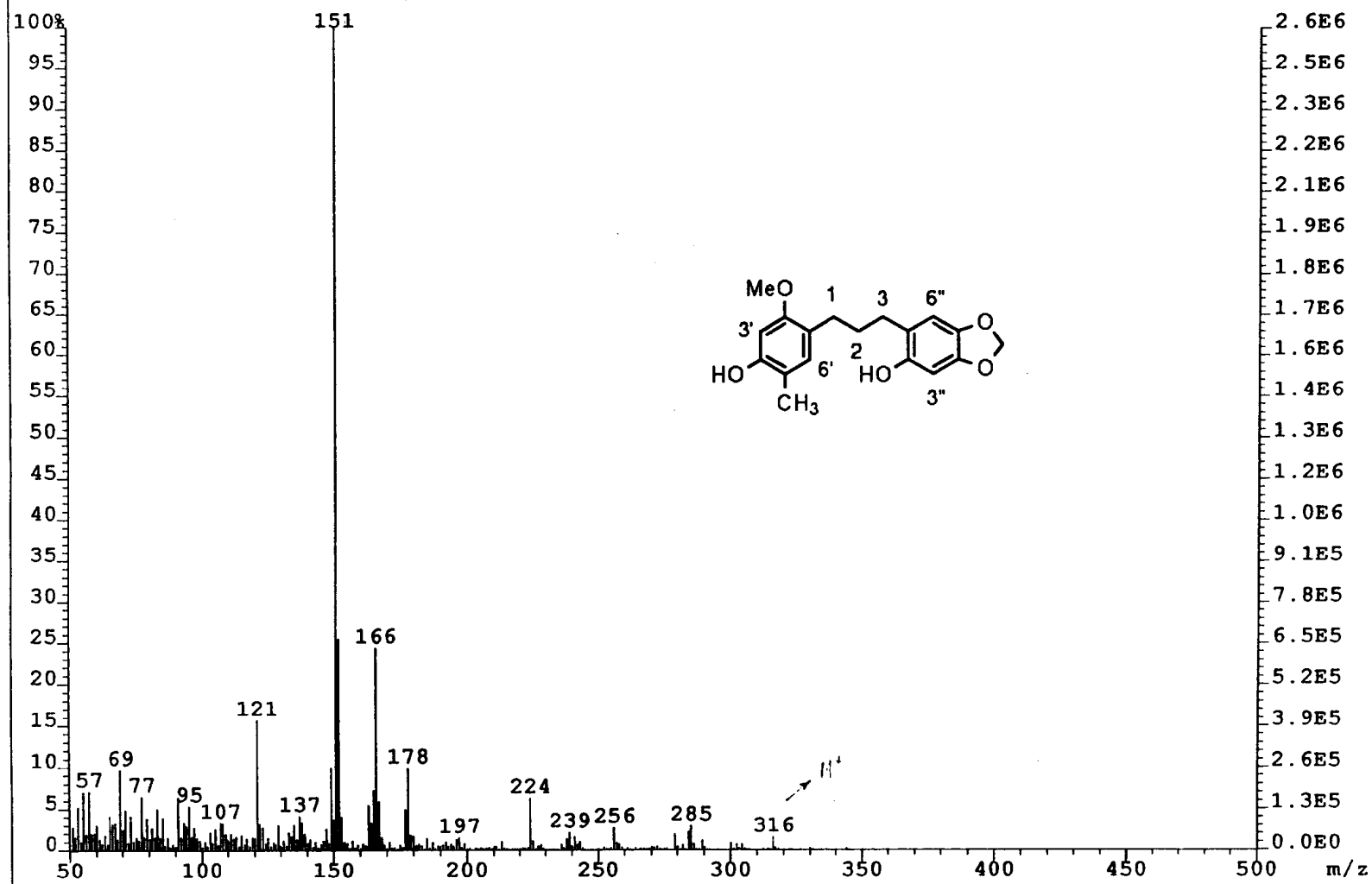
3.90697
3.87197

1.63128

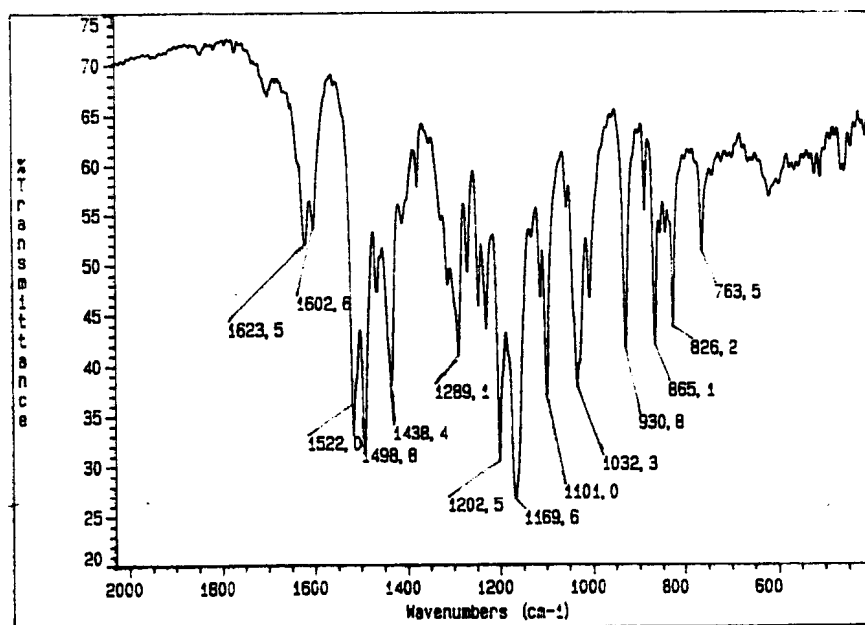
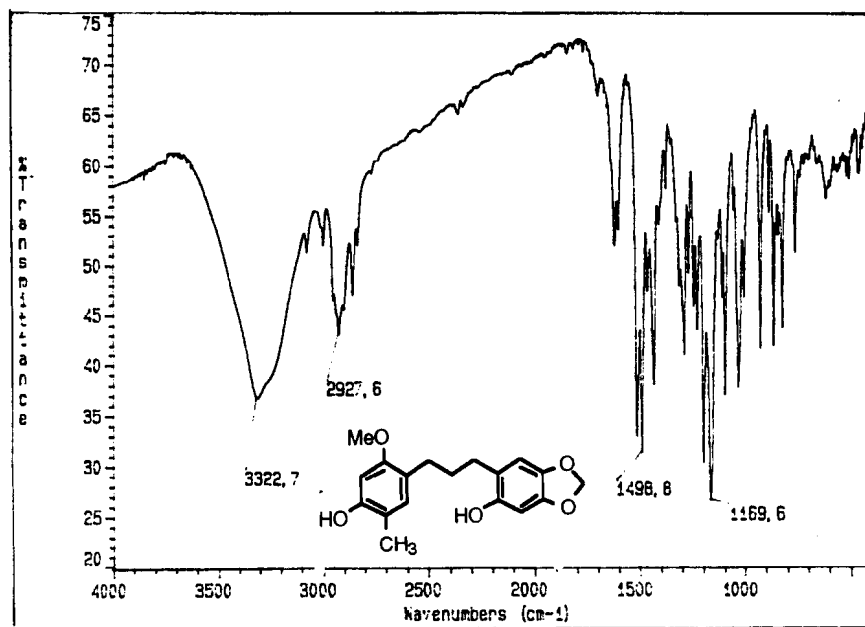


ESPECTRO 23 - RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DA 4-BENZOLOXI-2',4'-DIMETOXICALCONA (28)

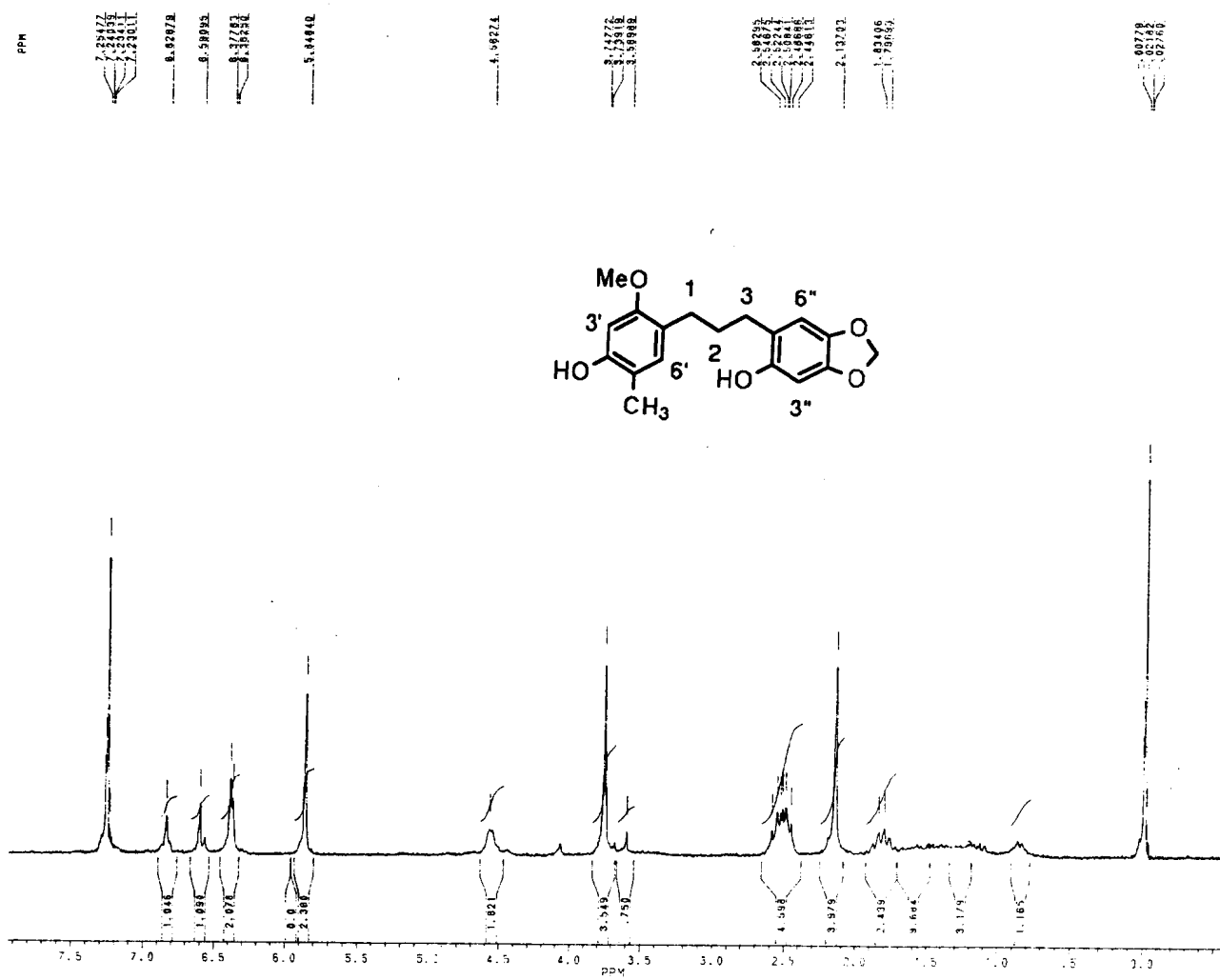
File:GER-29 Ident:1166-1155 Mer Def 0.25 Acq:29-JUL-1991 13:57:55 +39:05 Cal:PFK2907
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:151 BpI:2587594 TIC:13360926 Flags:HALL




ESPECTRO 24 - ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)



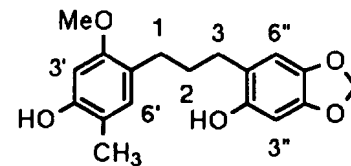
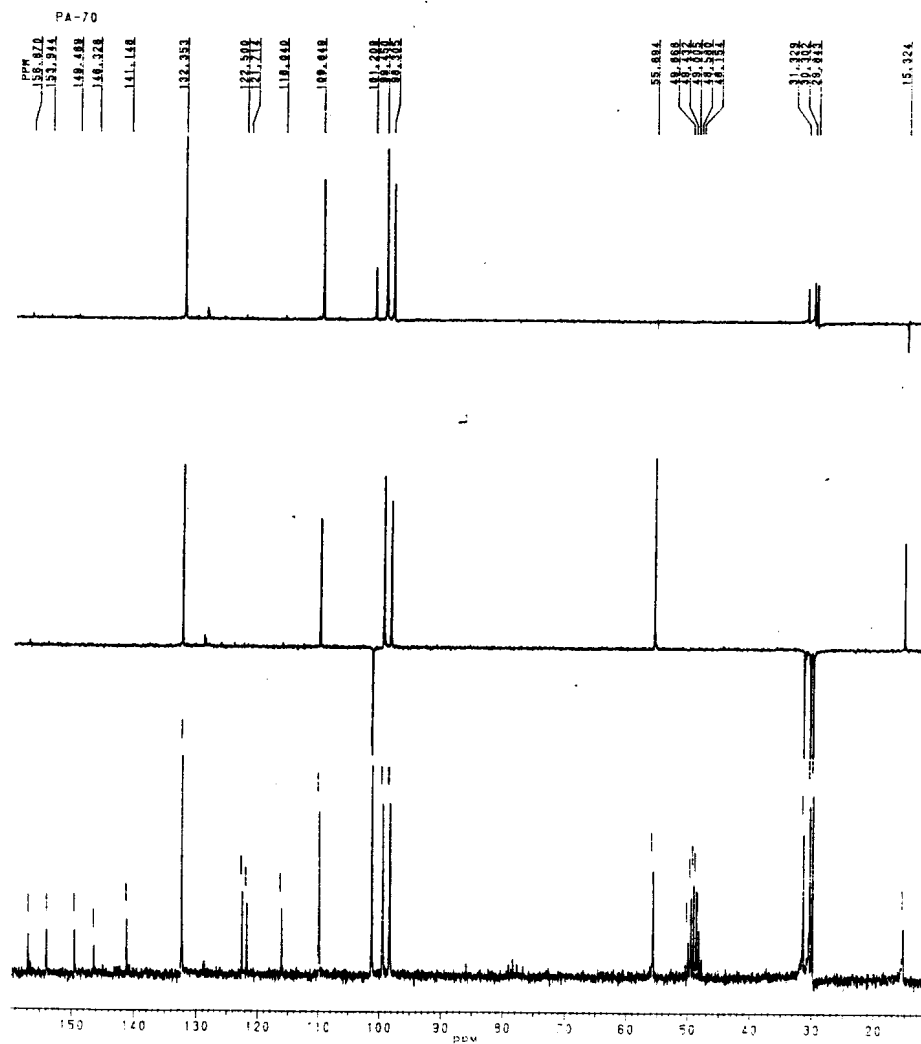
ESPECTRO 25 - I.V. (KBr) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)



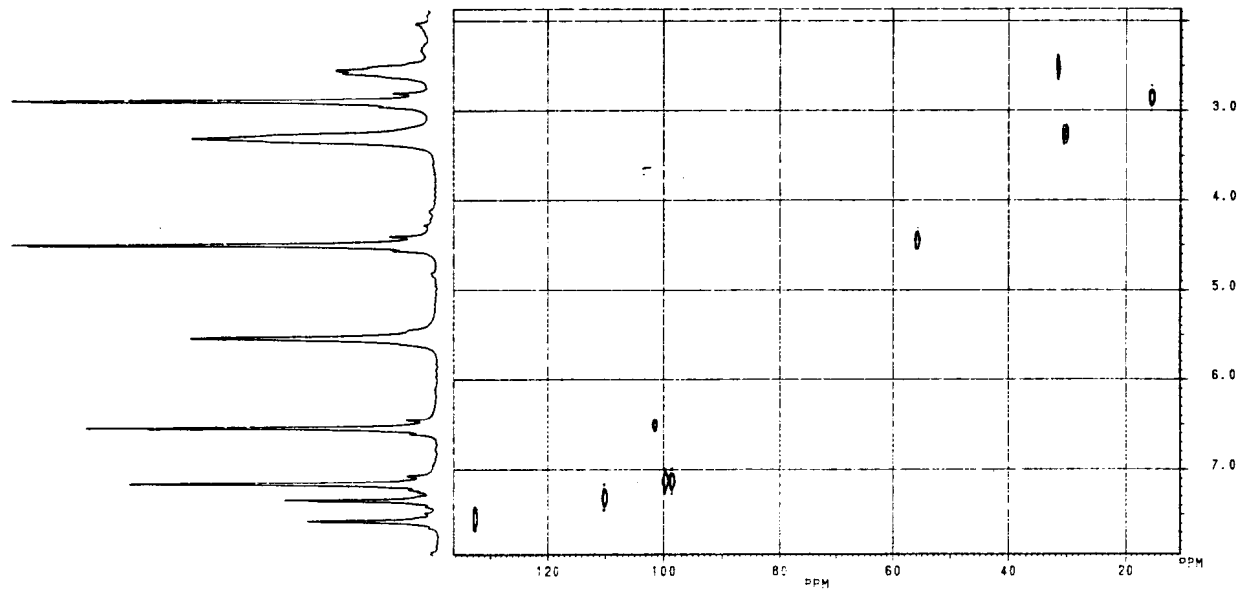
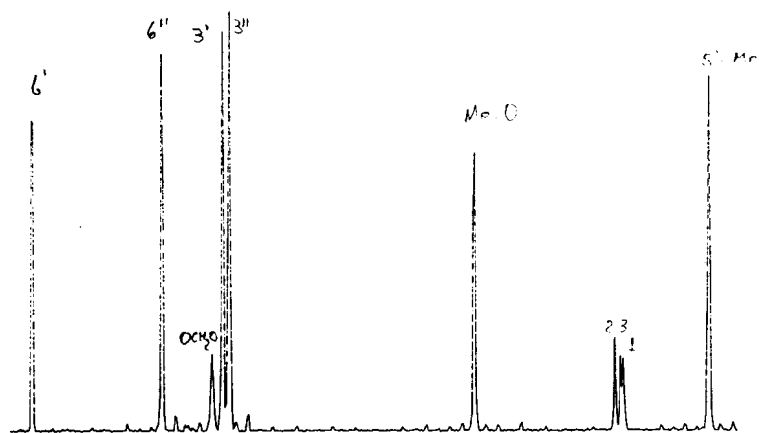
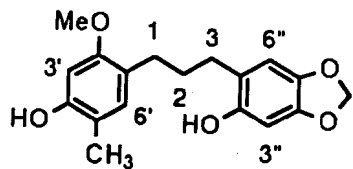

 UFRJ 219
 DATE 25-11-93
 SF 200.132
 SY 80.130000
 OI 3500.00
 SI 18394
 TD 8000
 SM 3246.753
 HZ/PT .396
 PH 2.0
 RD 0.0
 AD 1.232
 RC 80
 NS 128
 TE 297
 FM 4100
 O2 1570.000
 DP 63. PC
 LB 0.0
 GB 0.0
 CX 35.00
 CY 0.0
 FI 7.9272
 F2 -5.5637
 HZ/CH 49.545
 PPM/CM 243
 SR 2344.45

ESPECTRO 26 - RMN'H (200 MHz, CDCl₃) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO

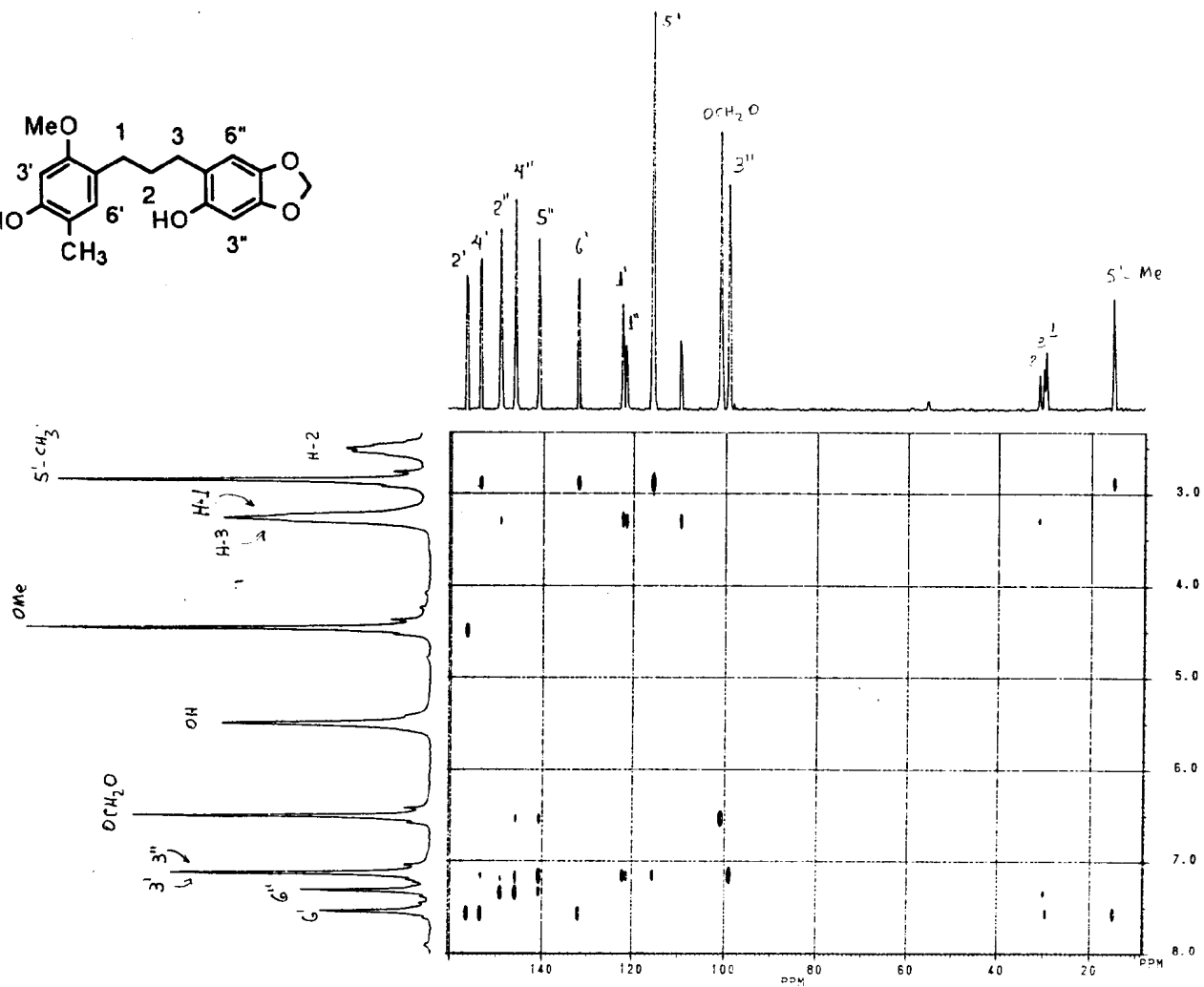
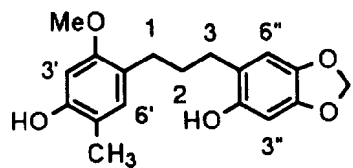
(IX-B)



ESPECTRO 27 - RMN ^{13}C (50,3 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)

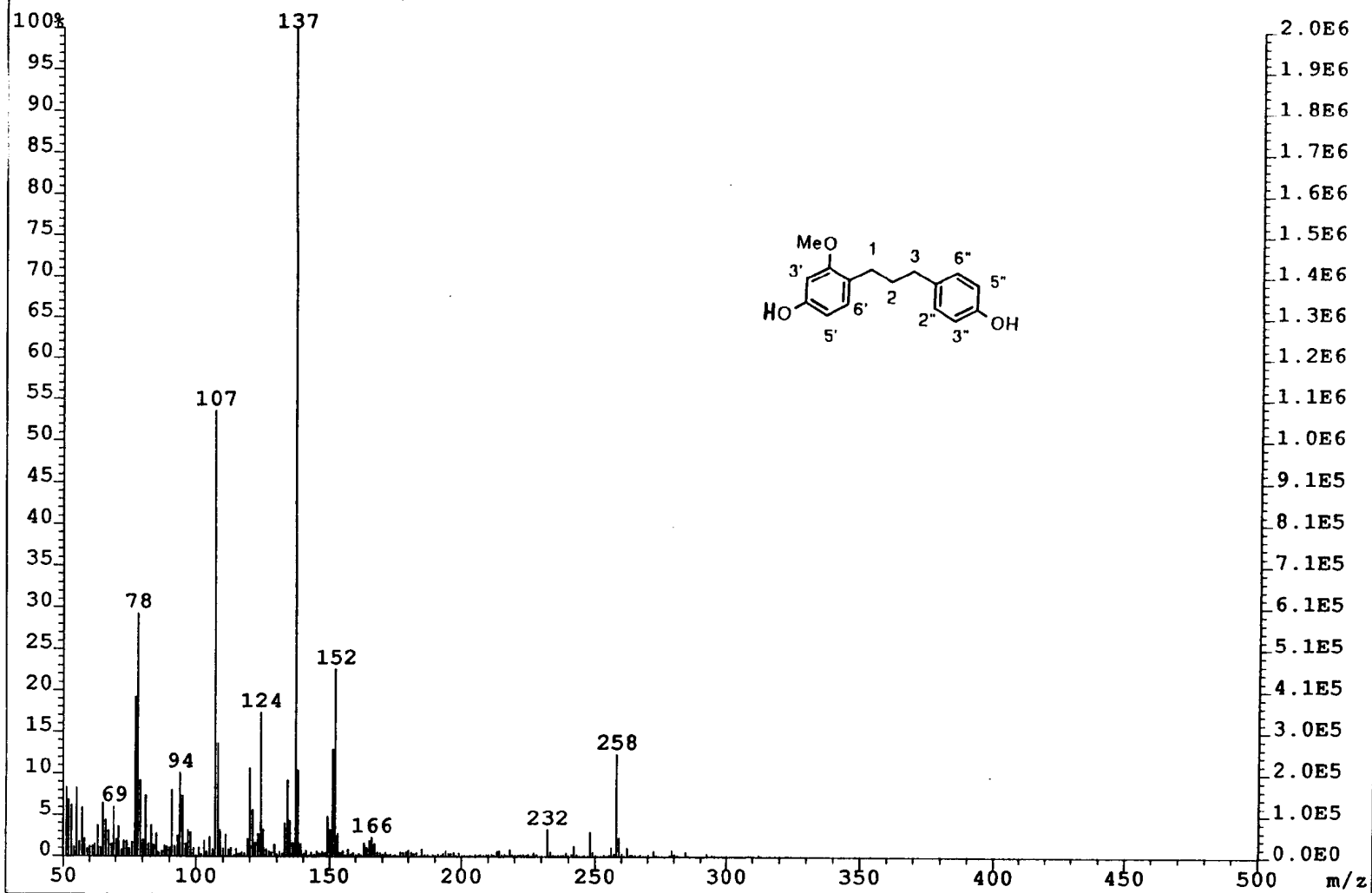


ESPECTRO 28 - RMN $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (HETCOSY) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)

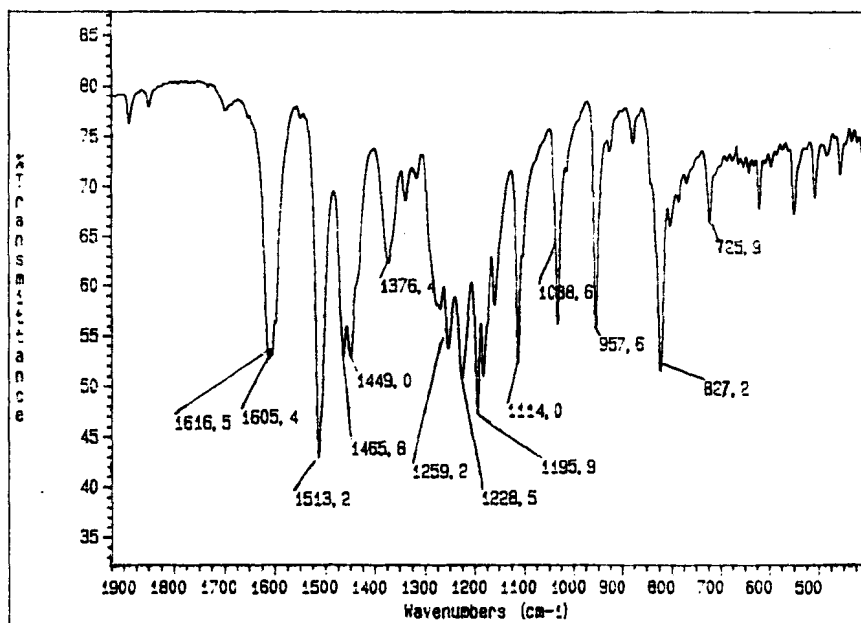
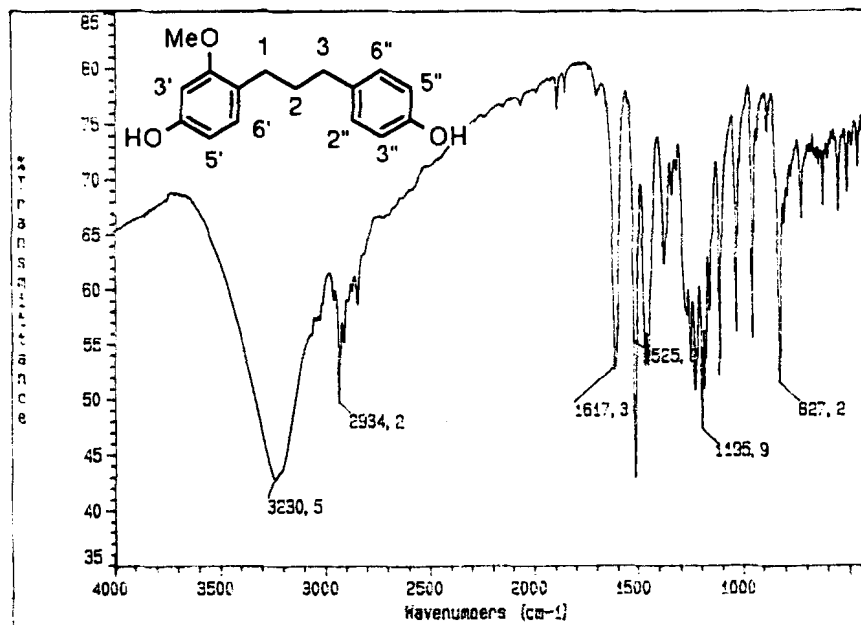


ESPECTRO 29 - RMN ^1H X ^{13}C -COSY- $^n\text{J}_{\text{CH}}$ ($n=2$ e 3) (COLOC) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)

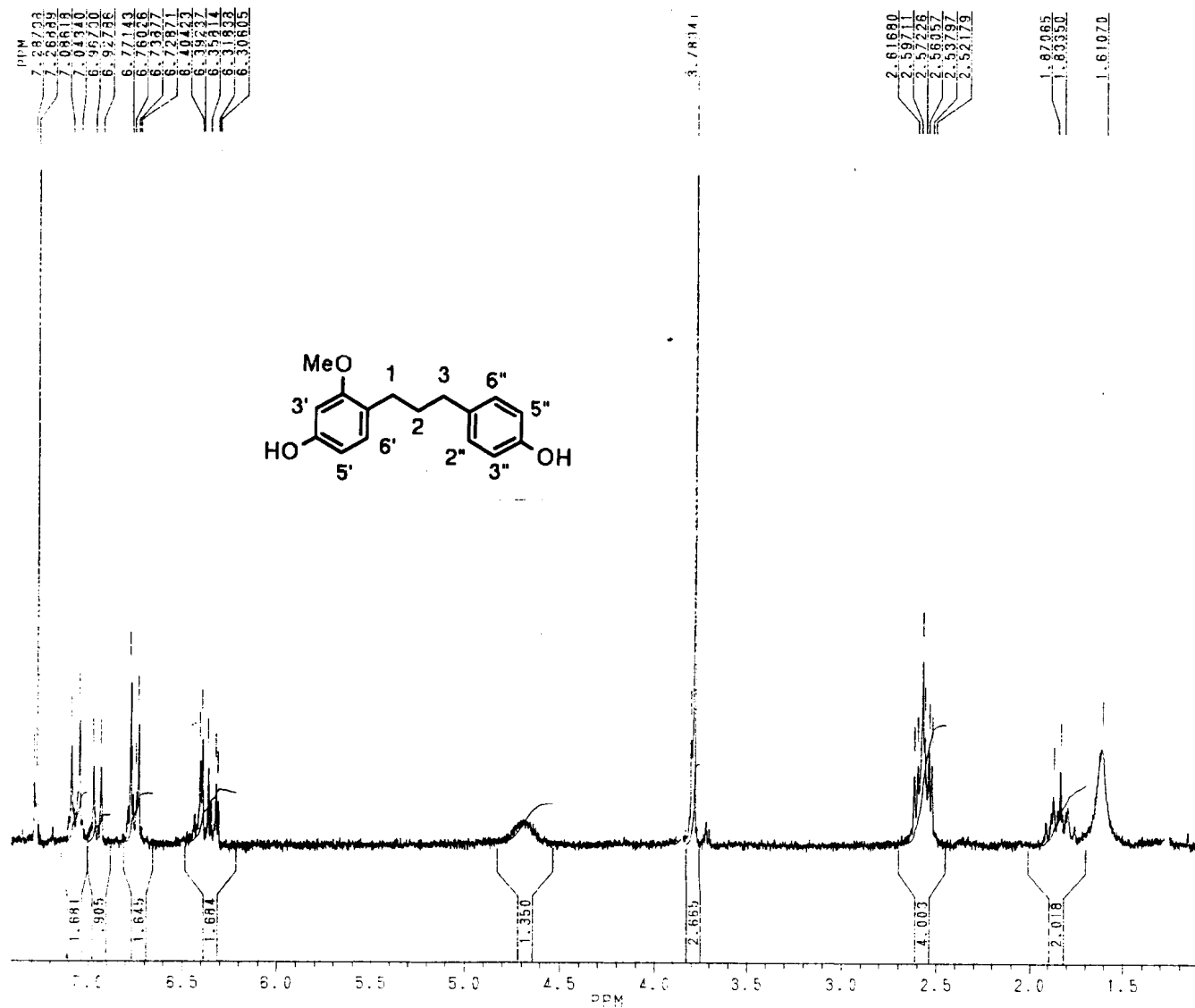
File:GER-29 Ident:903-867 Mer Def 0.25 Acq:29-JUL-1991 13:57:55 +30:16 Cal:PFK2907
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:137 BpI:2025984 TIC:12295429 Flags:HALL



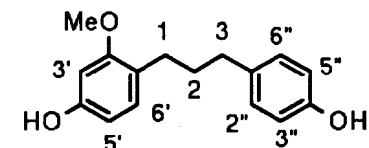
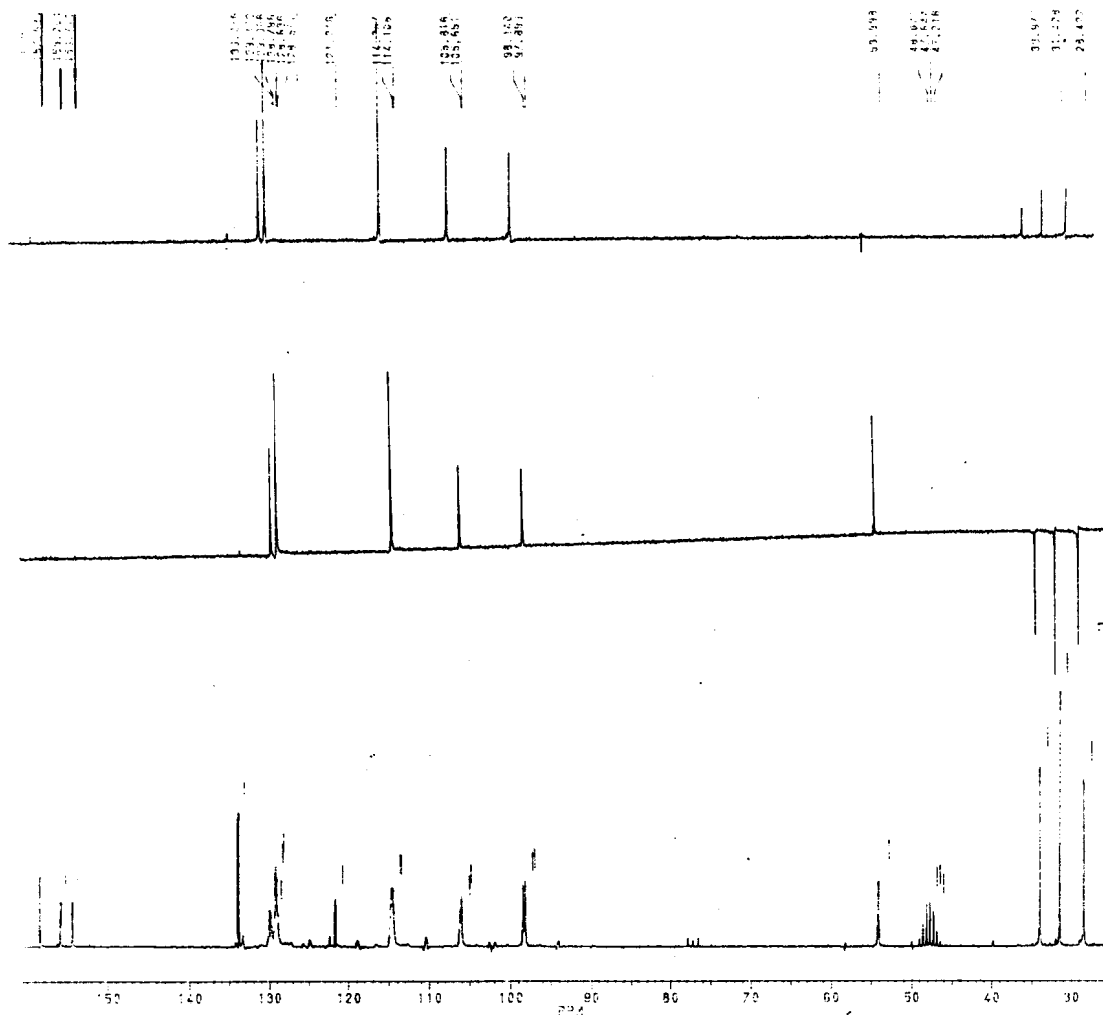
ESPECTRO 30 - ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)



ESPECTRO 31 - I.V. (KBr) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)

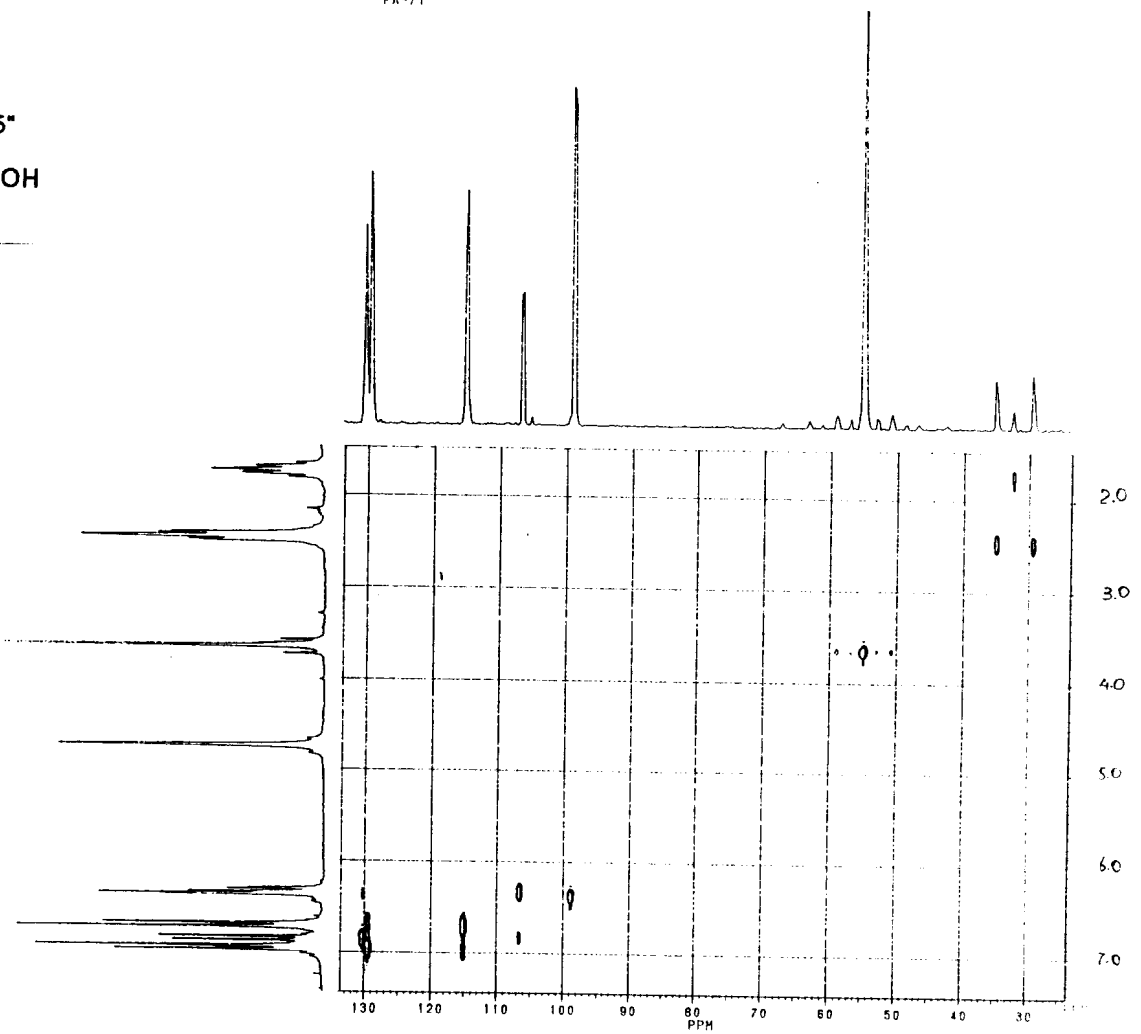
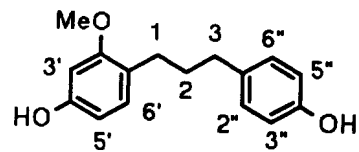


ESPECTRO 32 - RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4'-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)

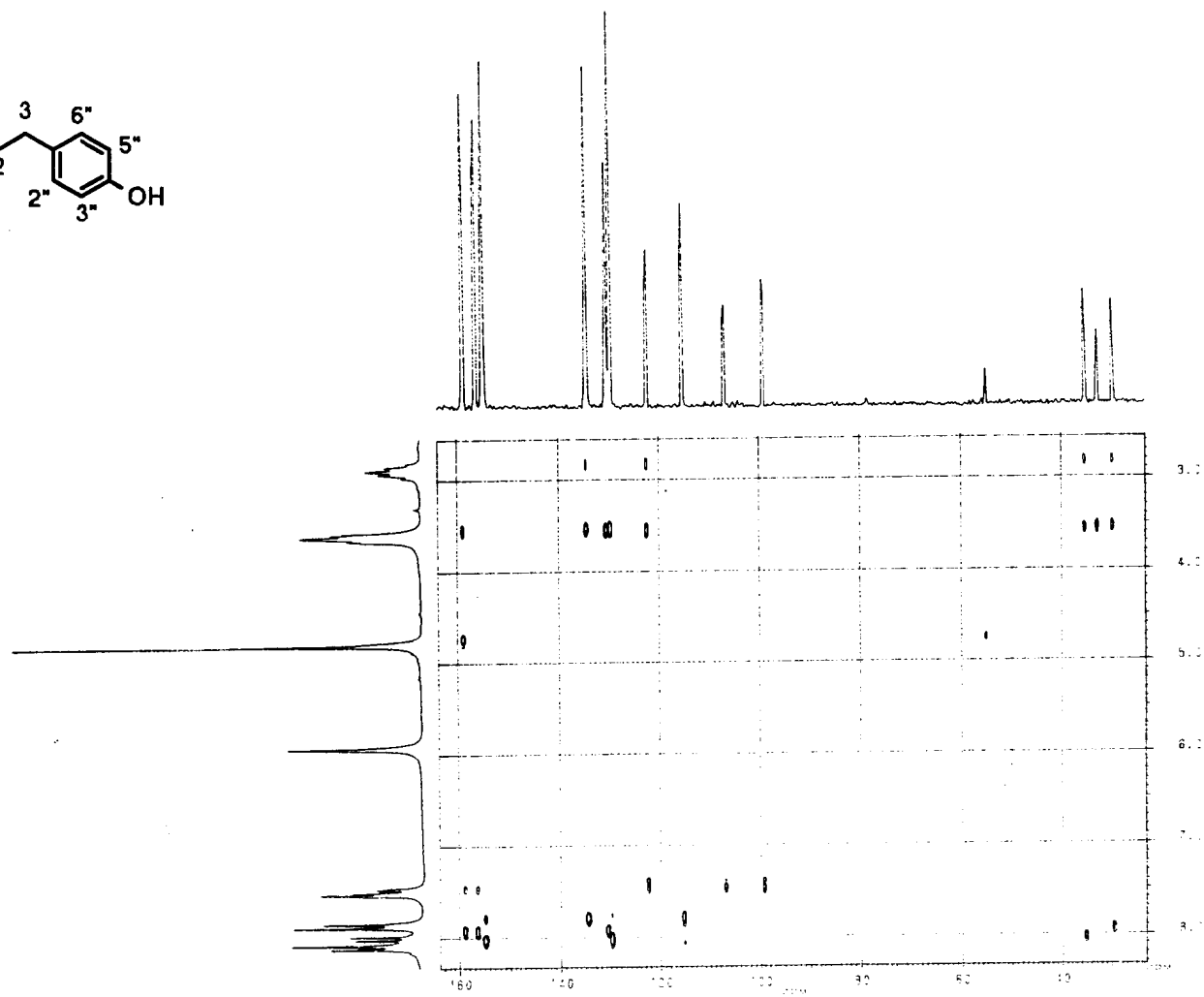
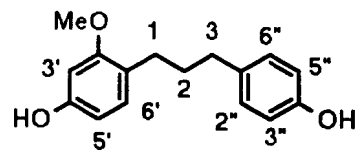


ESPECTRO 33 - RMN ^{13}C (50,3 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)

PA-71

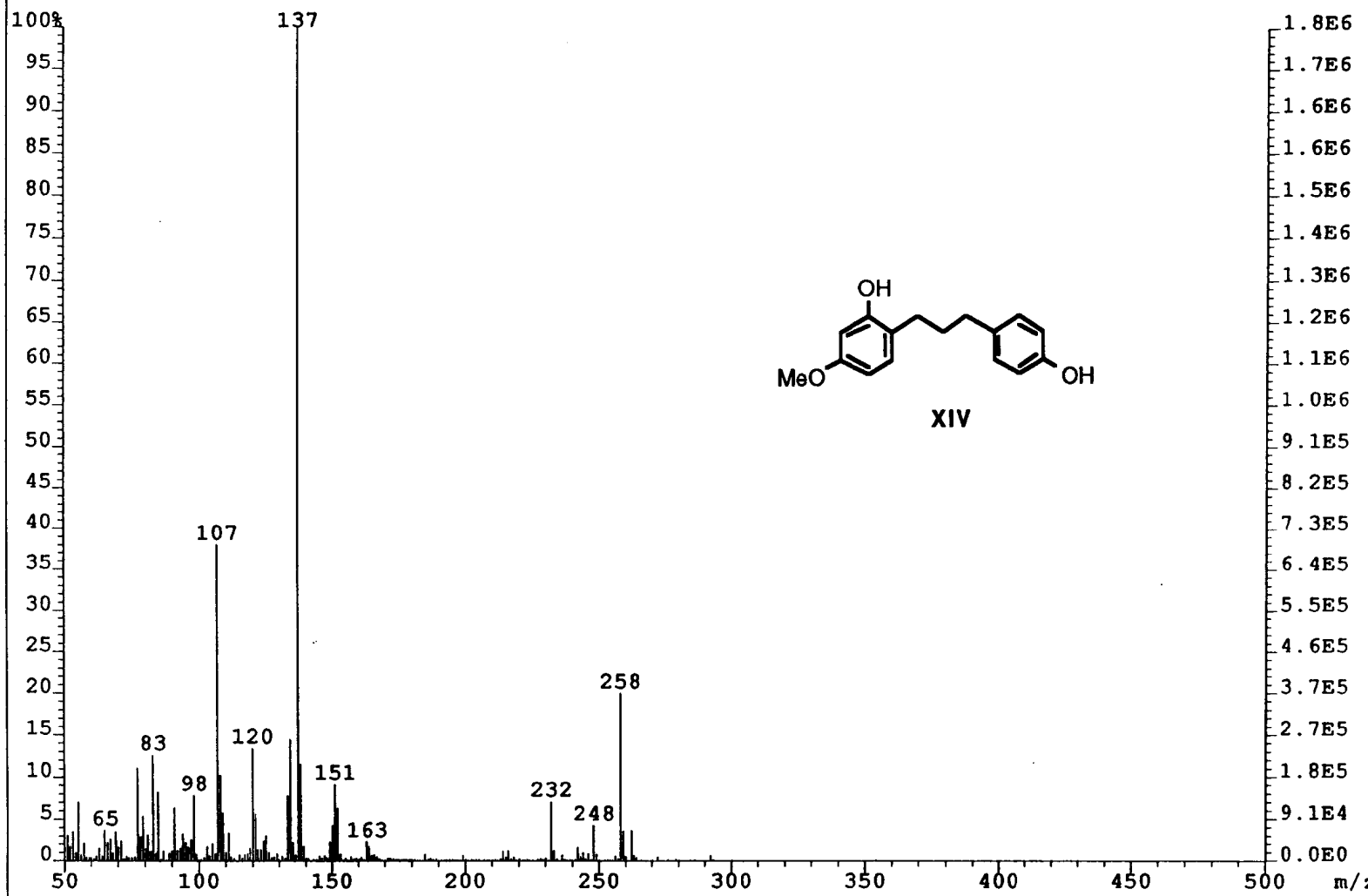


ESPECTRO 34 - RMN¹H X ¹³C-COSY-¹J_{CH} (HETCOSY) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)

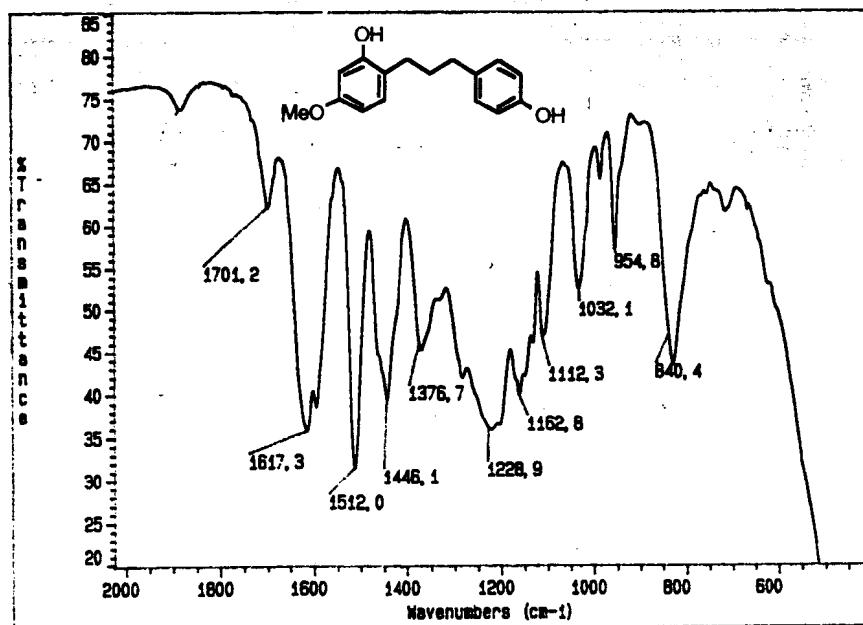
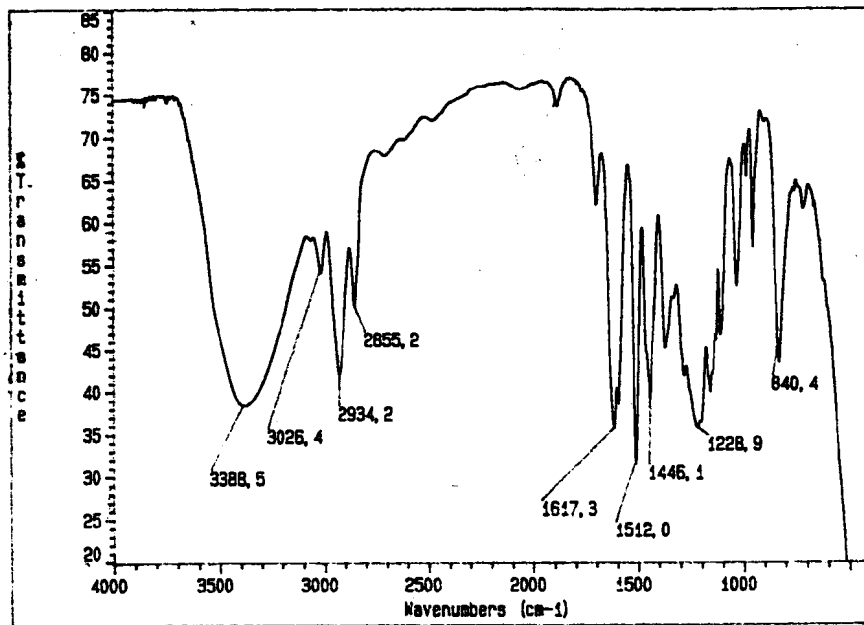


ESPECTRO 35 - RMN¹H X ¹³C-COSYⁿ_{CH} (n=2 e 3) (COLOC) DO 1-(4'-HIDROXI-2'-METOXIFENIL)-3-(4'-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XV)

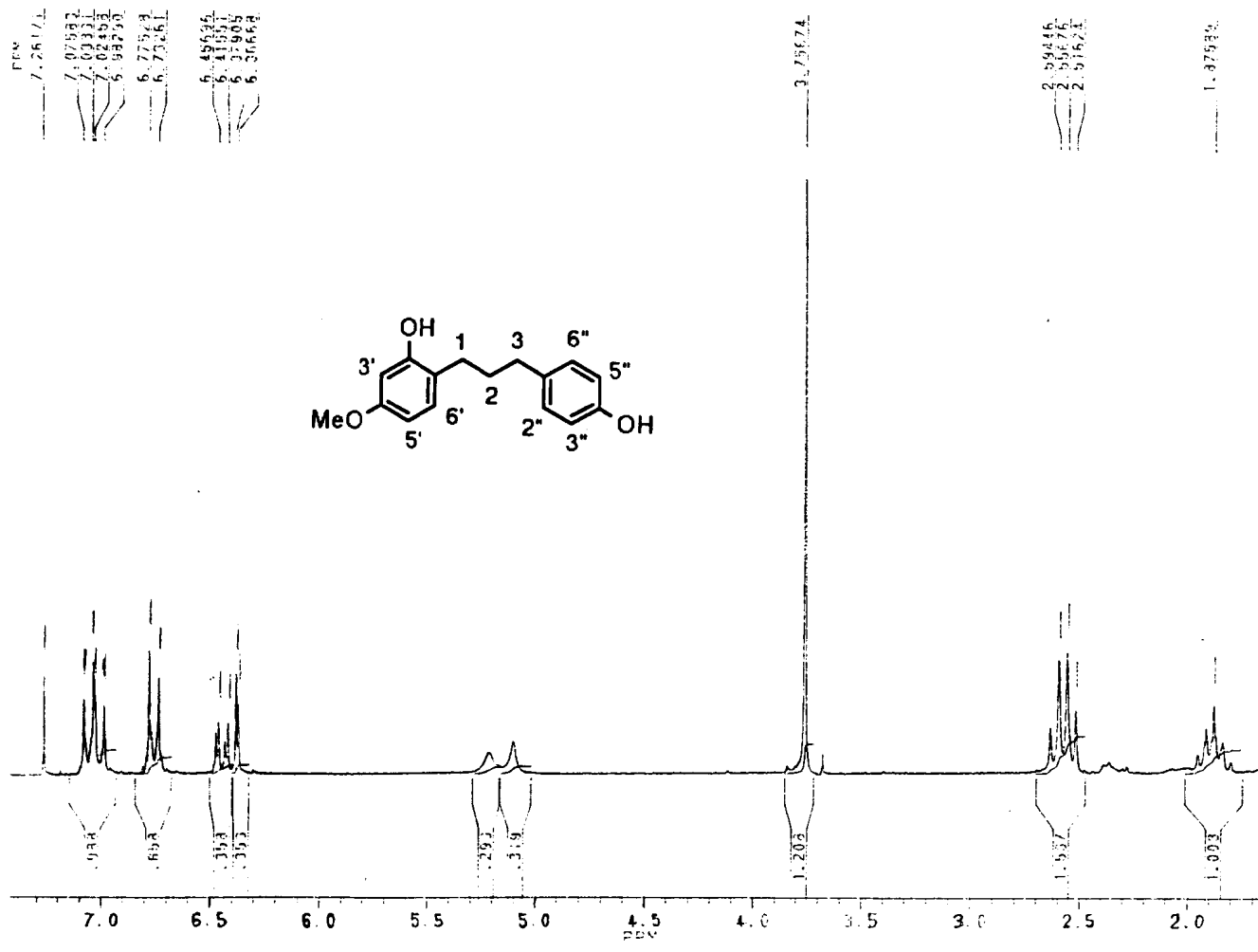
File:GER-29 Ident:1072-990 Mer Def 0.25 Acq:29-JUL-1991 13:57:55 +35:56 Cal:PFK2907
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:137 BpI:1825280 TIC:8482503 Flags:HALL



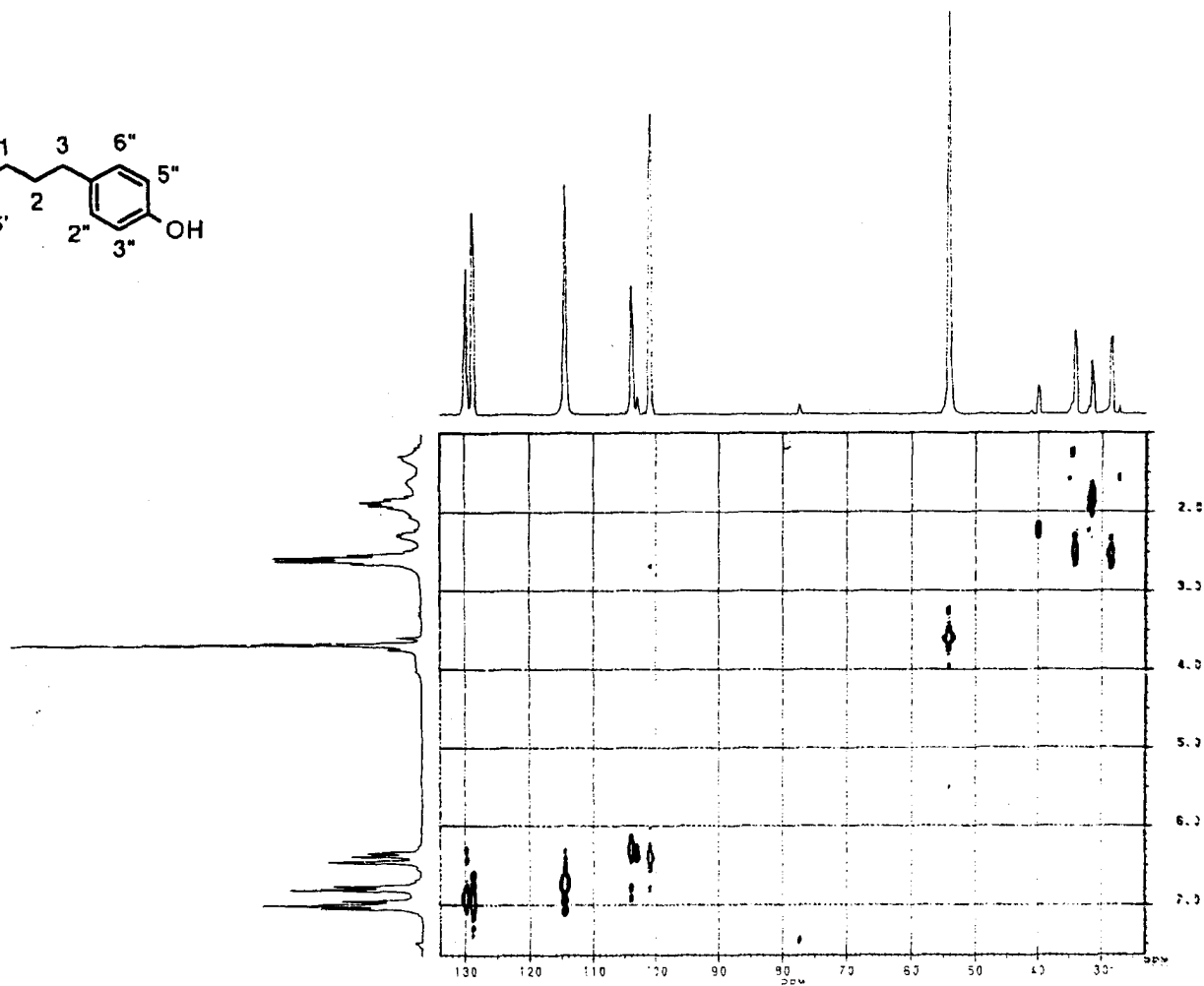
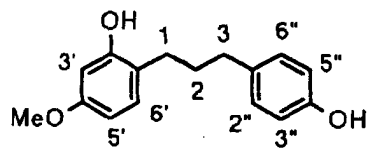
ESPECTRO 36 - ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)



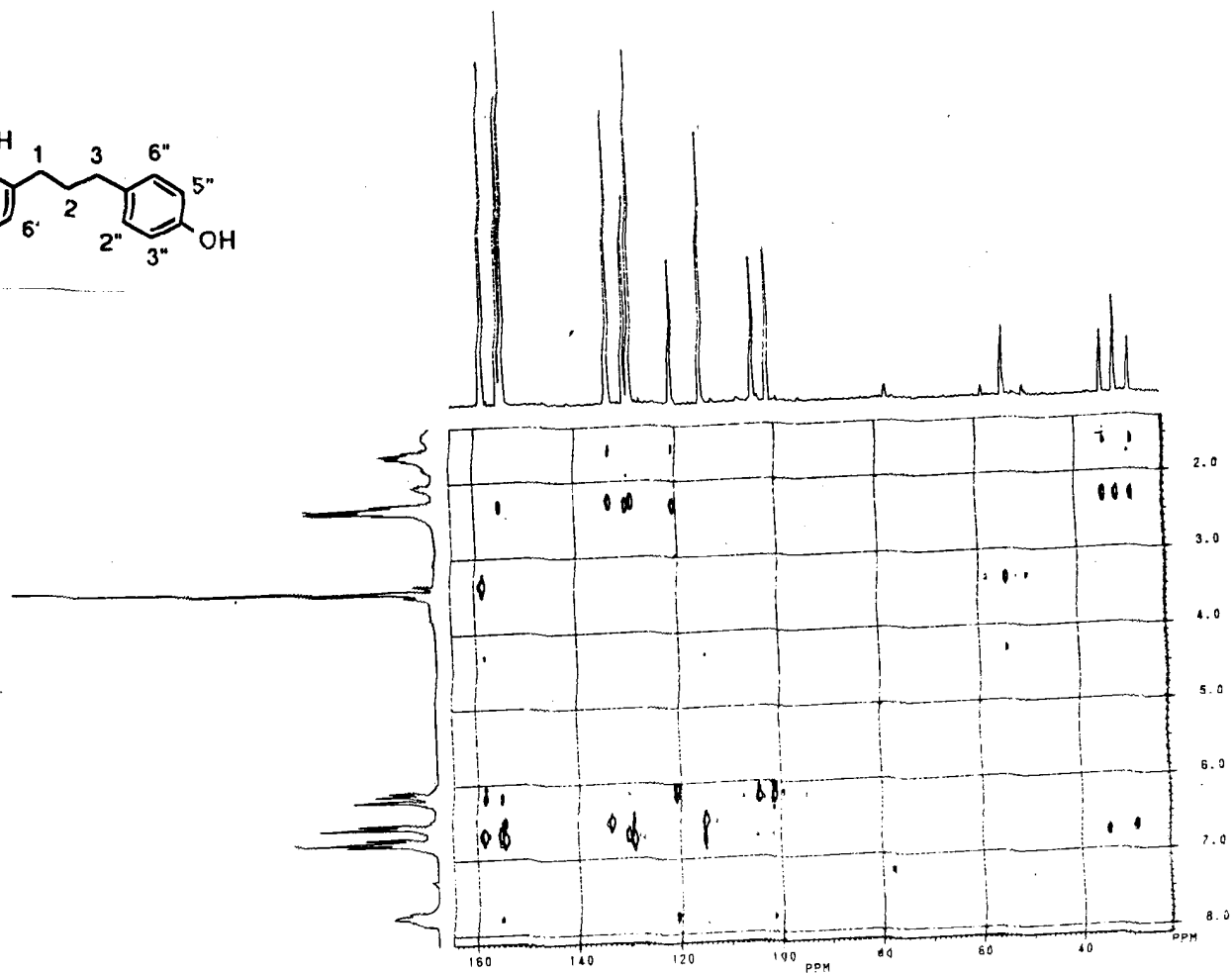
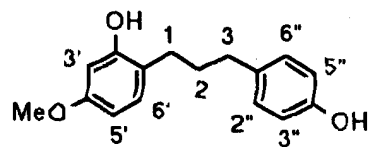
ESPECTRO 37 - I.V. (NaCl) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)



ESPECTRO 38 - RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4'-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)

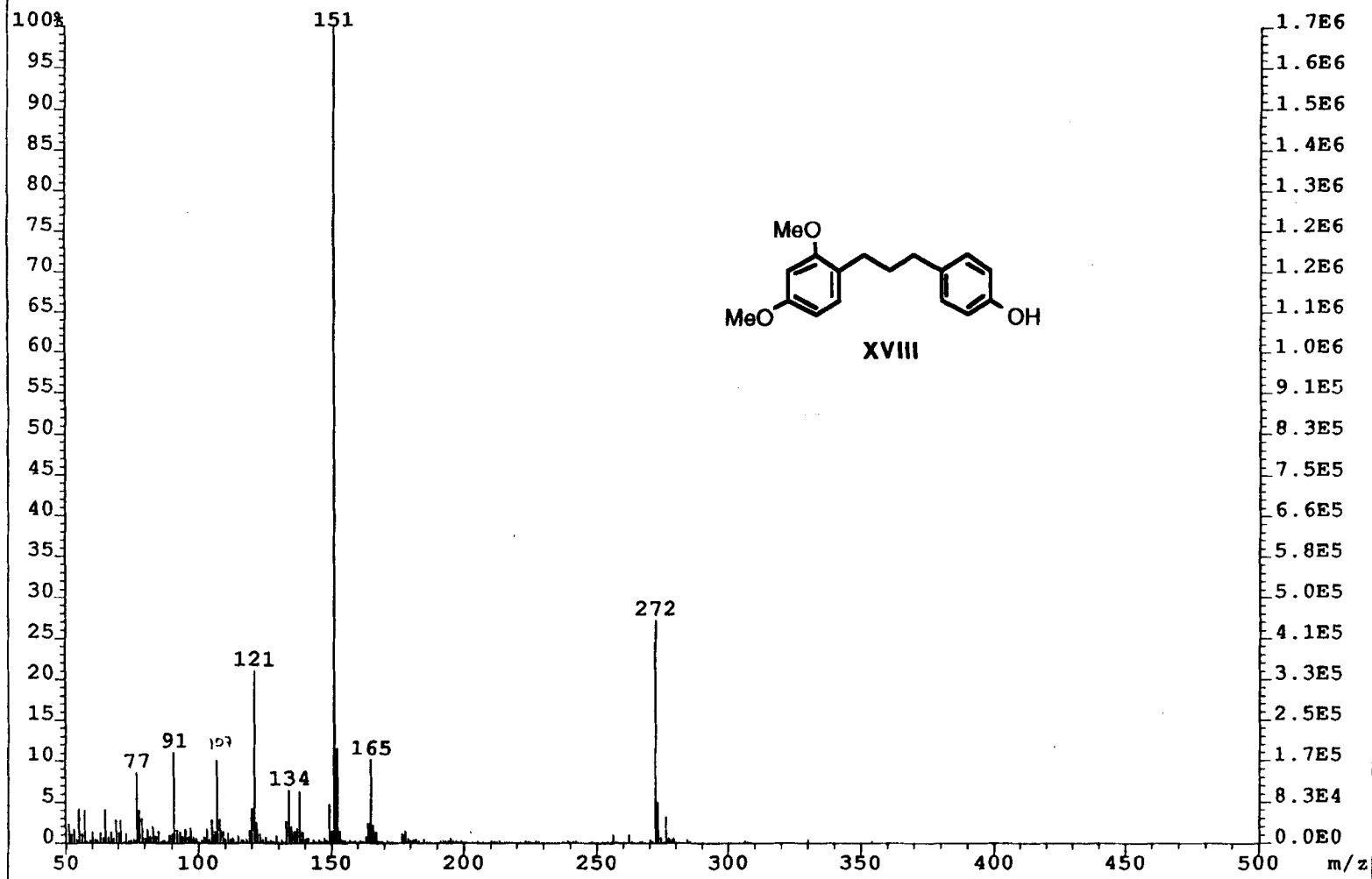


ESPECTRO 40 - RMN¹H X ¹³C-COSY-¹J_{CH} (HETCOSY) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)

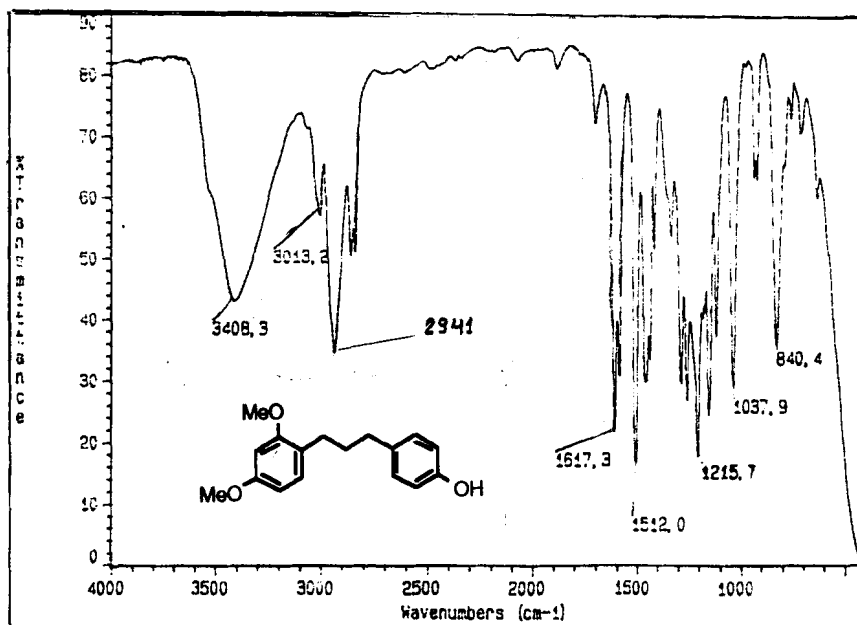
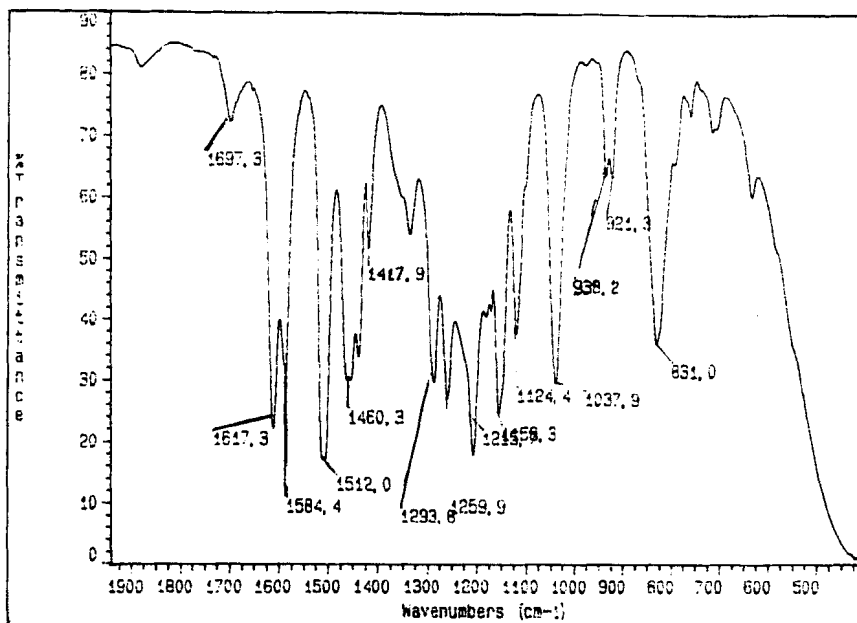


ESPECTRO 41 - RMN¹H X ¹³C-COSY-ⁿJ_{CH} (n=2 e 3) (COLOC) DO 1-(2'-HIDROXI-4'-METOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XIV)

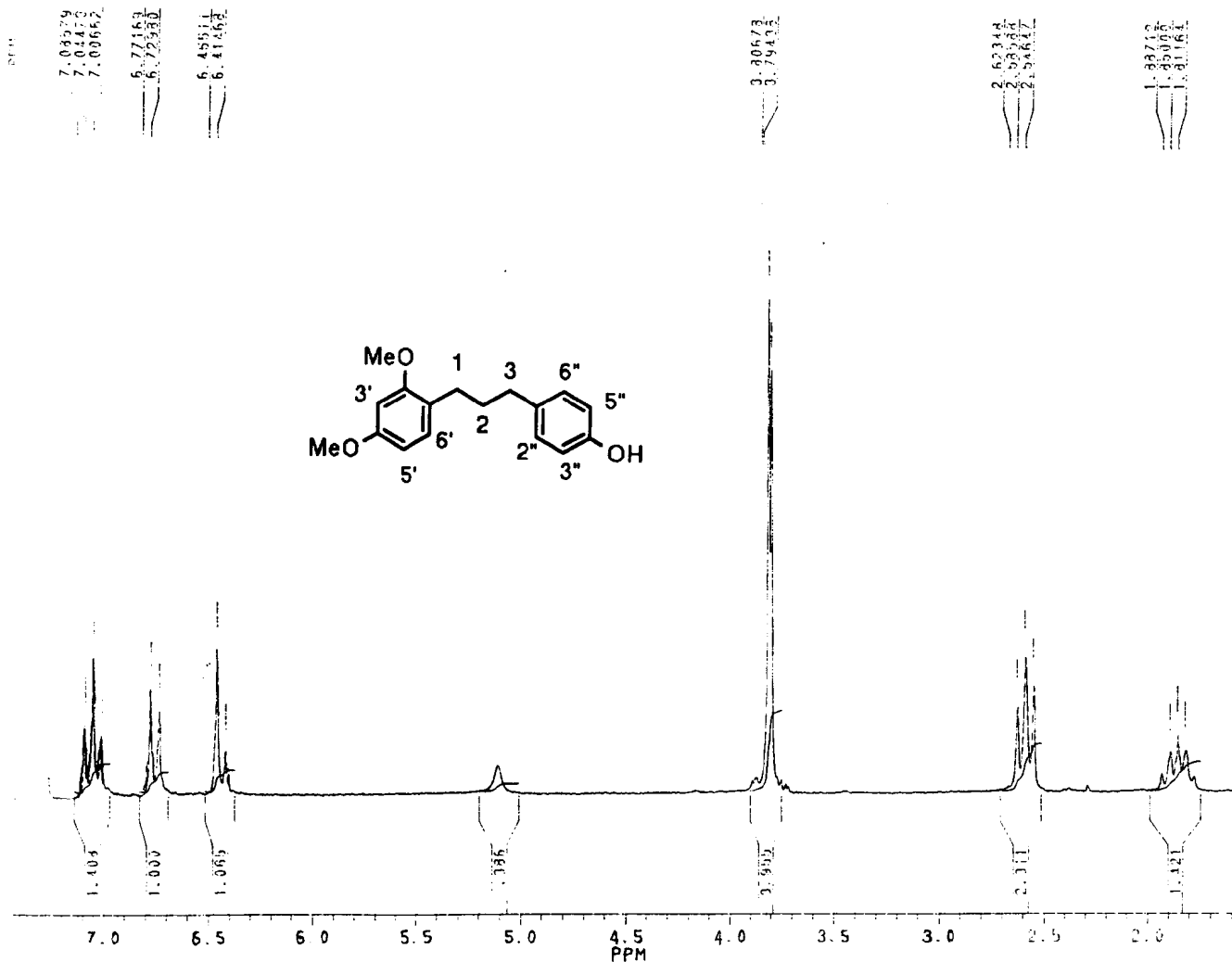
File:GER-29 Ident:762-749 Mer Def 0.25 Acq:29-JUL-1991 13:57:55 +25:33 Cal:PFK2907
AutoSpecQ EI+ Magnet BpM:151 BpI:1659677 TIC:6234686 Flags:HALL



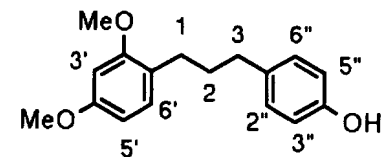
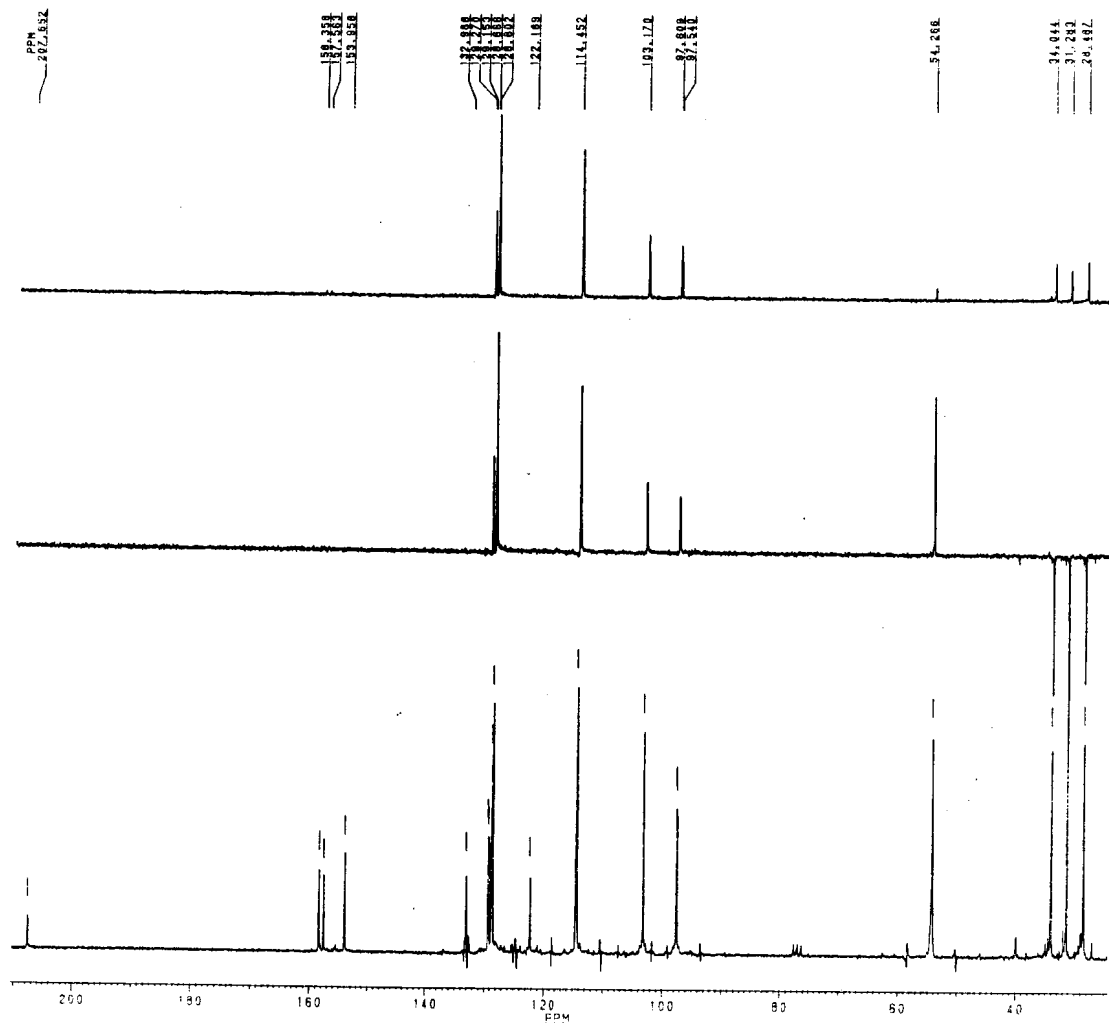
ESPECTRO 42 - ESPECTROMETRIA DE MASSAS DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)



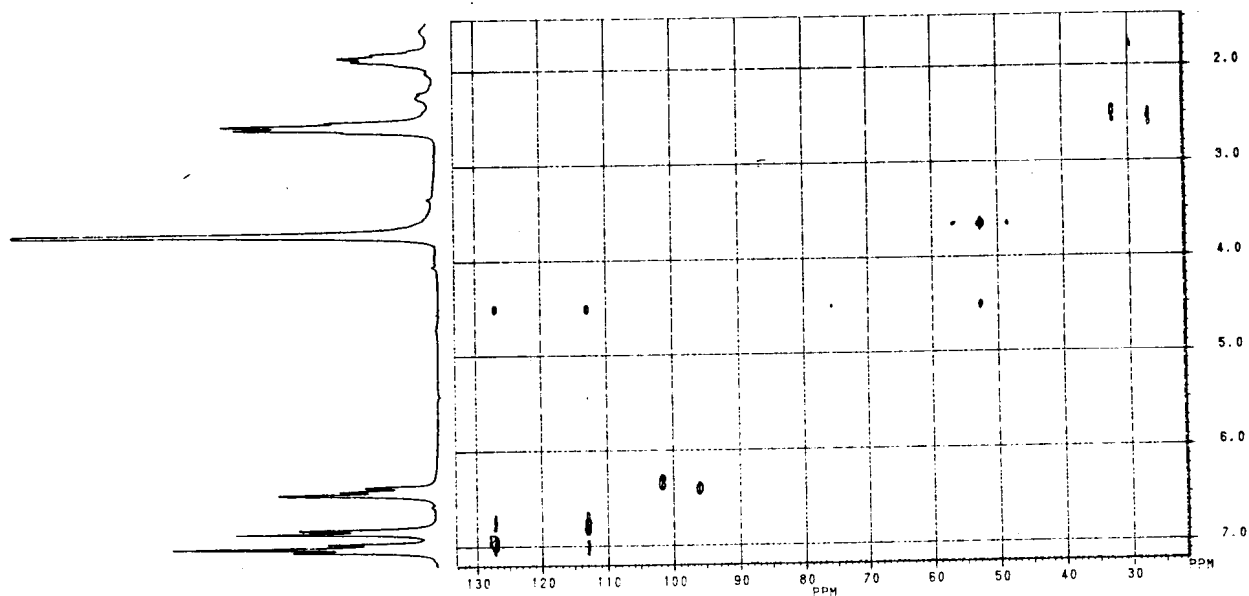
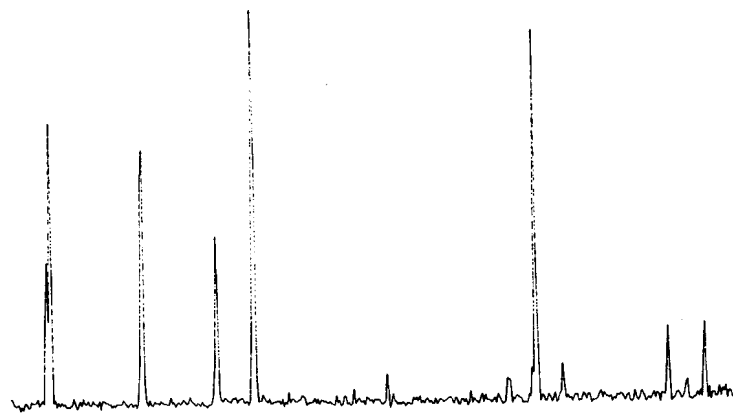
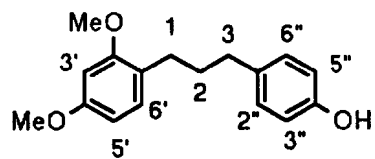
ESPECTRO 43 - I.V. (NaCl) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)



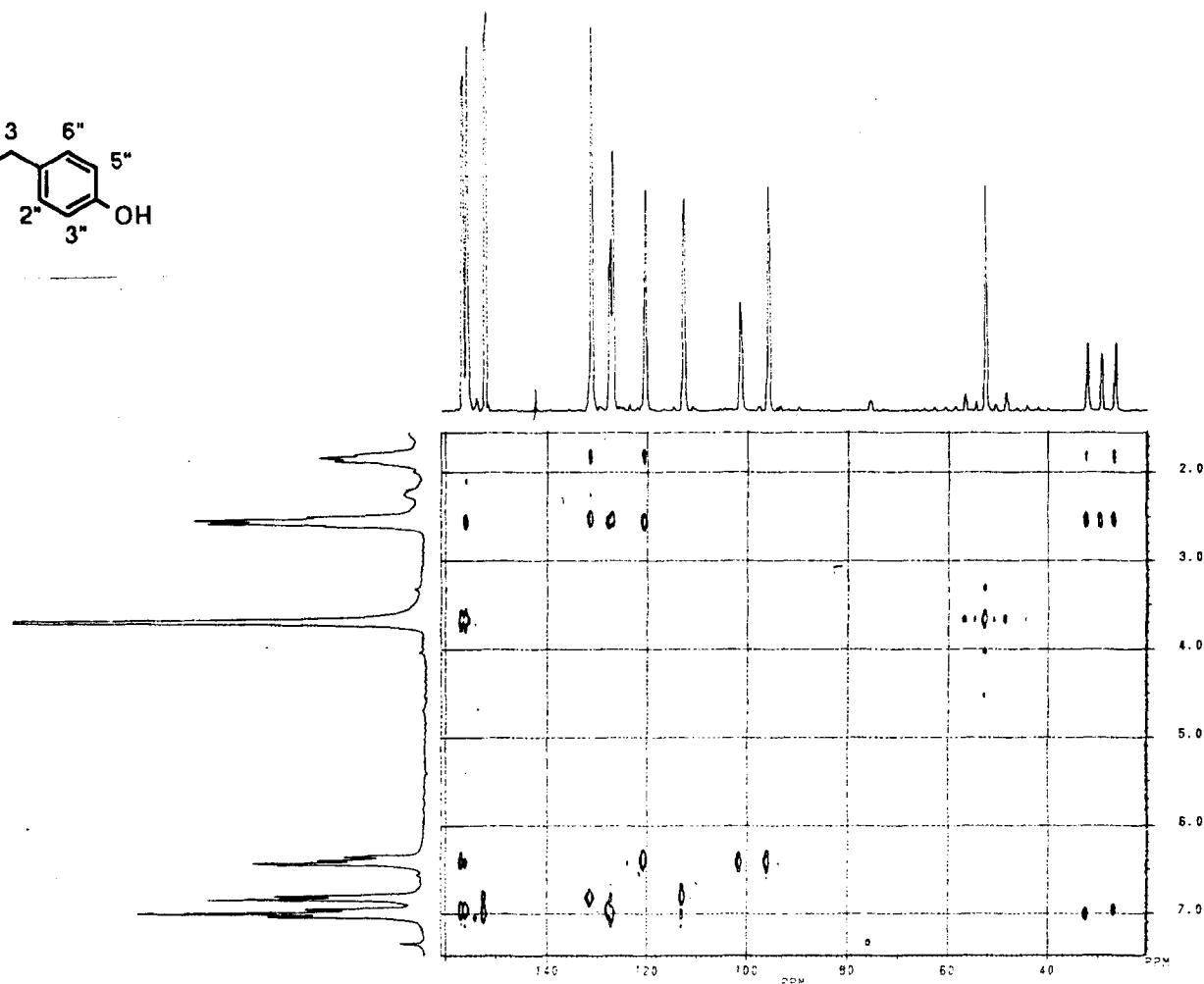
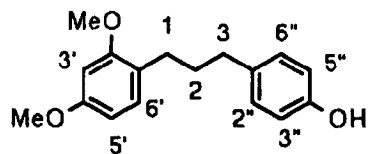
ESPECTRO 44 - RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)



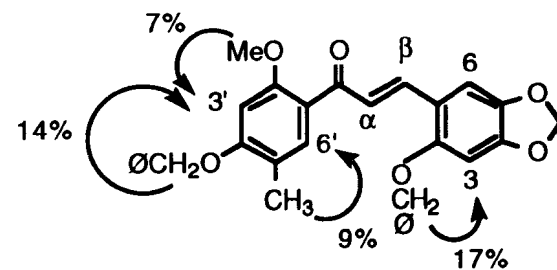
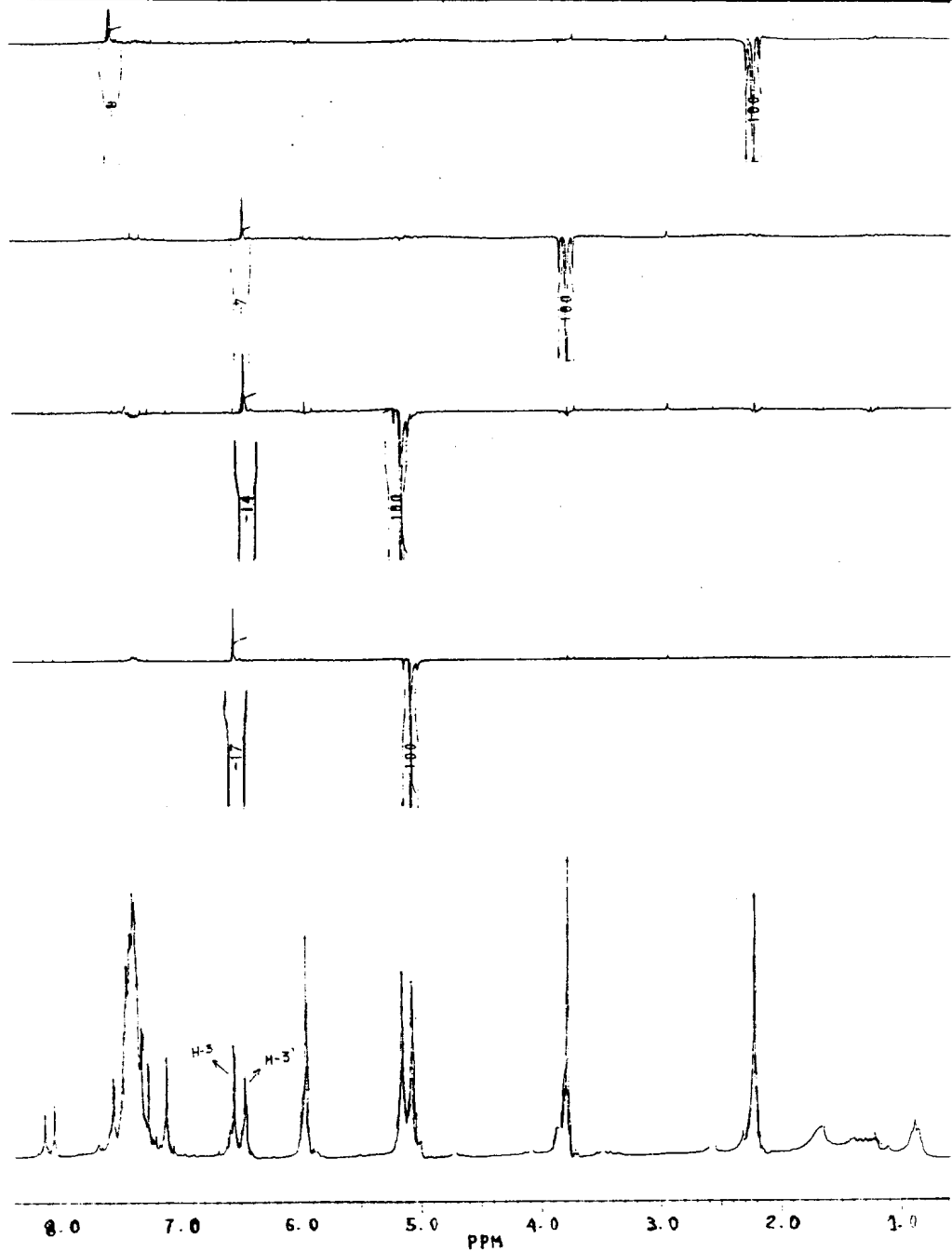
ESPECTRO 45 - RMN ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)



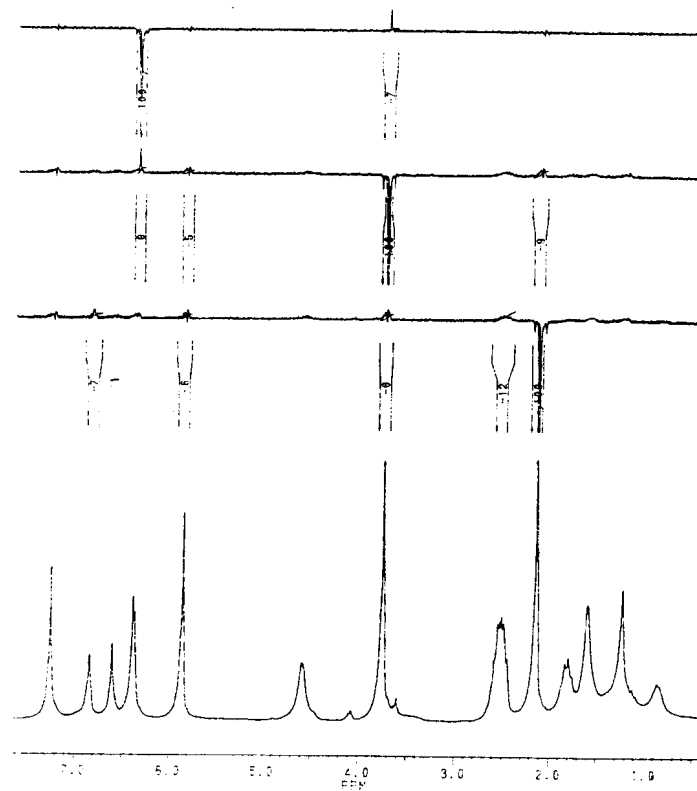
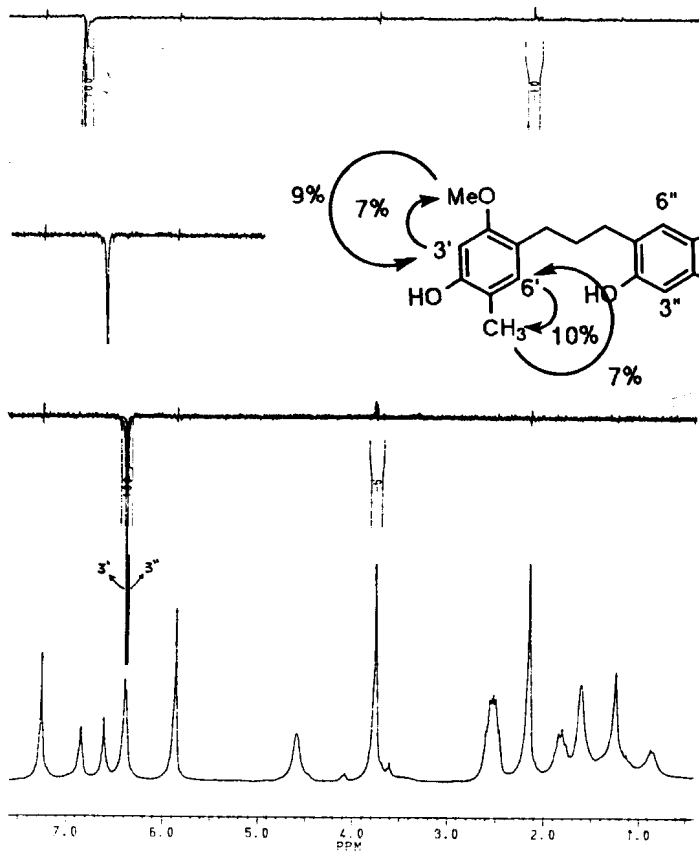
ESPECTRO 46 - RMN ^1H X ^{13}C -COSY- $^1\text{J}_{\text{CH}}$ (HETCOSY) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)



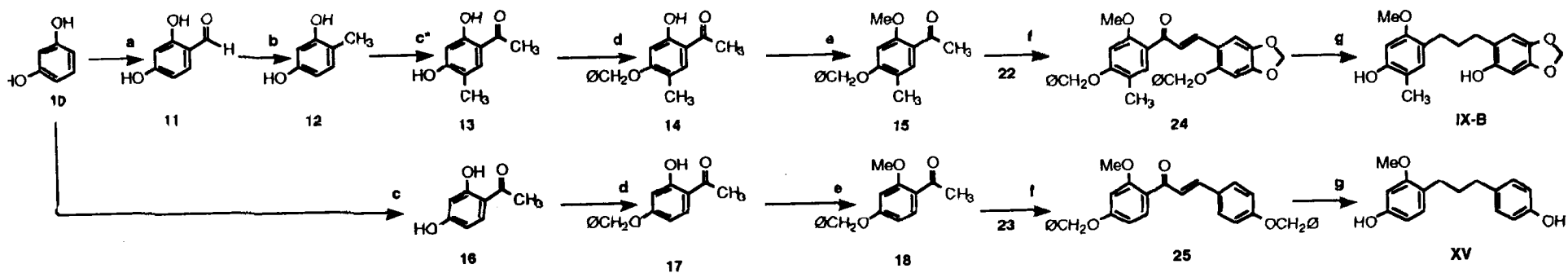
ESPECTRO 47 - RMN ^1H X ^{13}C -COSY $^n\text{J}_{\text{CH}}$ (n=2 e 3) (COLOC) DO 1-(2',4'-DIMETOXIFENIL)-3-(4''-HIDROXIFENIL)-PROPANO (XVIII)



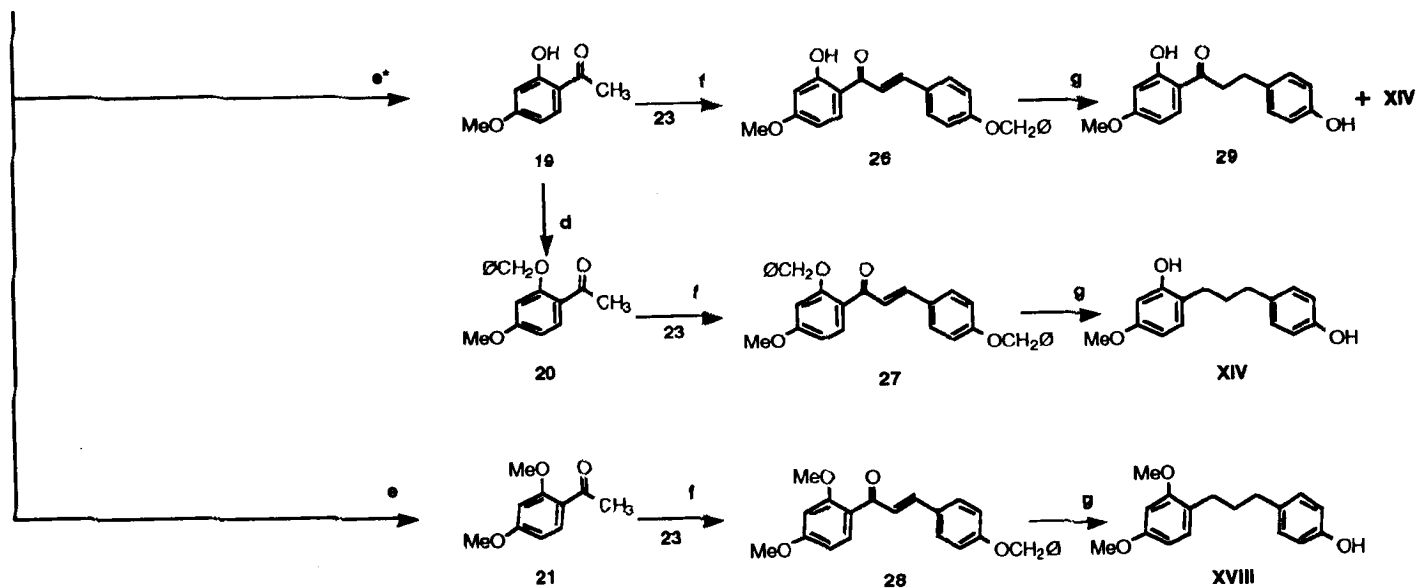
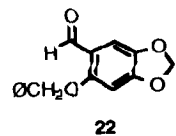
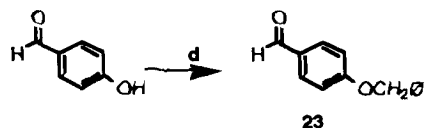
ESPECTRO 48 - RMN ^1H (^1H) (NOE) DA 4',2-DIBENZILOXI-5'-METIL-4,5-METILENODIOXI-2'-METOXICALCONA (24)



ESPECTRO 49 - RMN ¹H{¹H} (NOE) DO 1-(4'-HIDROXI-5'-METIL-2'-METOXIFENIL)-3-(2''-HIDROXI-4'',5''-METILENODIOXIFENIL)-PROPANO (IX-B)



- a** = $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{HCl}(\text{g})$, éter seco / H_2O , Δ
b = Zn-Hg , $\text{HCl}(\text{c})$, tolueno, refluxo
c = AcOH , ZnCl_2 , Δ (140-150°C) / HCl (1:1)
c* = c ou CH_3CN , ZnCl_2 , $\text{HCl}(\text{g})$, éter / H_2O , Δ
d = OCH_2Cl , K_2CO_3 , KI , acetona seca, refluxo
e = $(\text{Me})_2\text{SO}_4$, K_2CO_3 , acetona seca, refluxo
e* = \bullet ou diazometano, éter
f = KOH , etanol
g = AcOH , etanol, Pd-C , H_2 (50psi)



ESQUEMA GERAL