

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

"Este exemplar corresponde a redação final da tese defendida por Elias Luzia Salvador no dia 06 de outubro de 1993 e aprovada pela comissão julgadora."



prof. Dr. Sebastião F. Fonseca

SÍNTESE E RMN¹³C DE SUBSTÂNCIAS ARILNAFTALÊNICAS

Elias Luzia Salvador³⁰

Tese de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca^t

*Dedico aos meus pais, Almerinda e José, e ao meu irmão Waltinho
Fonte inesgotável de amor, compreensão e estímulo.*

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Dr. Sebastião Ferreira Fonseca, pela orientação durante a execução deste trabalho;

A direção do Instituto de Química, pela oportunidade concedida;

À Thelma e Rosa, pelo otimismo, amizade e estímulo e pelo sentimento de irmandade nascido e cultivado ao longo deste trabalho;

Aos meus familiares, pelo apoio amplo e irrestrito;

Aos meus colegas de pós-graduação, em especial ao Paulinho, Valéria, Jorge, Ivan, Cáritas, Conceição, Nívea, Cida, Lorena, Patrício, José, Teresa e Aninha pelo estímulo de sua amizade;

À Ercília, união perfeita de amiga e técnica;

Ao grupo da prof.^a Inéz Joekes, pela amizade e colaboração;

Aos colegas do Instituto de Química, pela amizade, especialmente ao Toninho e a Bel;

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

Com o objetivo de se obter substâncias arilnaftalênicas com diferentes substituintes oxigenados no anel aromático foram sintetizados os ácidos: para-metoxi-trans-cinâmico (18), 3,4-metileno-dioxi-trans-cinâmico (19) e 3,4-dimetoxi-trans-cinâmico (20). Todos os ácidos trans-cinâmicos, inclusive sem substituintes (17), foram submetidos a seguinte rota sintética: esterificação, dibromação e deidrobromação com a finalidade de se obter os respectivos ácidos arilpropiólicos.

A lactona 27 sem substituintes foi obtida a partir da reação de condensação, via Diels-Alder, do brometo de cinamila com o fenilpropiolato de sódio; a deidrogenação de 27 com Pd/C forneceu a lactona arilnaftalênica 28. Os anidridos foram obtidos através da reação de autocondensação dos correspondentes ácidos arilpropiólicos em presença de anidrido acético ou diciclohexilcarbodiimida. A redução do anidrido 36 com boridreto de sódio, em tetrahidrofurano, produziu a lactona arilnaftalênica 37.

Os ácidos arilpropiólicos, as lactonas e os anidridos sintetizados foram caracterizados pelos espectros de infravermelho, de RMN¹H e de RMN¹³C.

As correlações dos carbonos das substâncias sintetizadas foram feitas através da análise dos seus espectros de DFL e DEPT, e, em alguns casos, de espectros bidimensionais, usando-se os efeitos de grupos substituintes e substâncias de referência. As atribuições mostraram que os deslocamentos químicos do sistema naftalênico são sensíveis à introdução de grupos substituintes e a redução de uma das carbonilas (C-9 ou C-9') do grupo anidrido.

Summary

Looking at the synthesis of arylnaphtanic substances with different oxygenated groups were synthesised 4-methoxy-trans-cinnamic (18), 3,4-methylenedioxi-trans-cinnamic (19) and 3,4-dimethoxy-trans-cinnamic (20) acids. All acids, including trans-cinnamic (17), were submitted to esterification, bromination and dehydrobromination to obtain the respective arylpropionic acids.

Lactone 27, without substituents, were synthesized by condensation of cinnamyl bromide with sodium phenylpropionate, and its dehydrogenation with Pd/C furnished the phenylnaphtalenic lactone 28. The anhydrides were obtained by the autocondensation of the corresponding arylpropionic acids in presence of acetic anhydride or dicyclohexylcarbodiimide. Reduction of anhydride 36 with NaBH₄, in tetrahydrofuran, produced the arylnaphtalenic lactone 37.

The arylpropionic acids, anhydrides and lactones synthesised were characterized by the analyses of their infrared, ¹H-NMR and ¹³CNMR spectra. The assignments of the carbons of those substances were based on broadband and DEPT spectra analysis and bidimensional spectra, in some cases, by use of substituent effects and reference substances. These assignments showed that the chemical shifts of the naphtalenic system are sensitive to the introduction of substituent groups and to the reduction of one carbonyl (C-9 or C-9') of the anhydride group.

ÍNDICE

Resumo.....	iv
Summary.....	v

CAPÍTULO I

I. Introdução.....	1
I.1. Objetivos.....	1
I.2. Lignanas e neolignanas.....	2
I.3. Nomenclatura de ciclolignanas e cicloneolignanas.....	3
I.4. Ciclolignanas arilnaftalênicas.....	5

CAPÍTULO II

II.1 Rotas Sintéticas para obtenção de lactonas.....	7
--	---

CAPÍTULO III

Síntese de substâncias arilnaftalênicas a partir de ácidos <u>trans</u> -cinâmicos.....	10
III.1.1. Derivados arilnaftalênicos do ácido <u>trans</u> -cinâmico (17).....	11
III.1.3. Síntese da lactona do ácido 7'-fenil-7,8-diidro-8-hidroxime-8'-naftóico (27).....	14
III.1.4. Síntese da lactona do ácido 7'-fenil-8-hidroximetileno-8'-naftóico (28).....	15
III.1.5. Síntese do anidrido do ácido 7'-fenil-naftaleno-8,8'-dicarboxílico (29).....	16
III.1.6. Síntese do diol 8,8'-dihidroximetil-7'-fenil-naftaleno(30).....	17
III.1.7. Síntese do diacetato do 8,8'-dihidroximetil-7'-fenil-naftaleno (31).....	18
III.2. Derivados arilnaftalênicos do ácido <u>para</u> -metoxi- <u>trans</u> -cinâmico (18).....	19

III.2.2. Síntese do anidrido do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril) naftaleno-8,8'-dicarboxílico (<u>36</u>).....	20
III.2.3. Síntese da lactona do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril)-8'-hidroximetileno-8-naftóico (<u>37</u>).....	21
III.3. Derivado arilnaftalênico do ácido 3,4-metilenodioxo- <u>trans</u> -cinâmico (<u>19</u>).....	24
III.3.1 Síntese do anidrido do ácido 4,5-metilenodioxo-7'-(3',4'-metilenodioxiaril)naftaleno- 8,8'-dicarboxílico (<u>43</u>).....	25
III.4. Derivado arilnaftalênico do ácido 3,4-dimetoxi- <u>trans</u> -cinâmico (<u>20</u>)... ..	27
III.4.1. Síntese do anidrido do ácido 6-Bromo-3,4-dimetoxi-7'-(2'-bromo-4',5'-dimetoxiaril) naftaleno- 8,8'-dicarboxílico (<u>50</u>).....	28

CAPÍTULO IV

IV.1 Análise de RMN ¹³ C dos ácidos arilpropióicos, anidridos e lactonas arilnaftalênicas.....	30
IV.1.1. Ácido fenilpropióico (<u>23</u>)	31
IV.1.2. Ácido <u>para</u> -metoxi-fenilpropióico (<u>35</u>).....	32
IV.1.3. Ácido 3,4- metilenodioxifenilpropióico (<u>41</u>).....	33
IV.2.1. Lactona do ácido 7'-fenil-8-hidroximetileno- 8'-naftóico (<u>28</u>)	36
IV.2.2. Anidrido do ácido 7'-fenil-naftaleno- 8,8'-dicarboxílico (<u>29</u>).....	37
IV.2.3 Diacetato do diol 8,8'-dihidroximetil-7'-fenil-naftaleno (<u>31</u>)	39
IV.3.1 Anidrido do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril)naftaleno-8,8'-dicarboxílico (<u>36</u>)	40
IV.3.2 Lactona do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril)- 8'-hidroximetile-	

8-naftóico (<u>37</u>).....	43
IV.4.1 Anidrido do ácido 4,5-metilenodioxi-7'-(3',4'-metilenodioxiaril)naftaleno-8,8'-dicarboxílico (<u>43</u>).....	44
I.V.5 Análise Comparativa dos anidridos e lactonas.....	46
I.V.5.1 Comparação entre os anidridos <u>29</u> , <u>36</u> e <u>43</u>	47
I.V.5.2 Comparação entre a lactona <u>28</u> e o anidrido <u>29</u>	48
I.V.5.3 Comparação entre o anidrido <u>36</u> e a lactona <u>37</u>	49
I.V.5.4 Comparação entre as lactonas <u>26</u> e <u>37</u>	50
CAPÍTULO V	
V. Conclusões.....	52
CAPÍTULO VI	
VI. Parte experimental.....	53
CAPÍTULO VII	
VII Espectros.....	71
Referências bibliográficas.....	104

ÍNDICE DE ESPECTROS

	p.
E-1 I. V. do cinamato <u>21</u>	71
E-2 RMN ¹ H do cinamato <u>21</u>	71
E-3 I. V. do éster dibromado <u>22</u>	72
E-4 RMN ¹ H do éster dibromado <u>22</u>	72
E-5 I. V. do ácido <u>23</u>	73
E-6 RMN ¹ H do ácido <u>23</u>	73
E-7 RMN ¹³ C (DFL) do ácido <u>23</u>	74
E-8 RMN ¹³ C (DEPT) do ácido <u>23</u>	74
E-9 I. V. do sal <u>24</u>	74
E-10 I. V. do álcool <u>25</u>	75
E-11 RMN ¹ H do álcool <u>25</u>	75
E-12 I. V. da lactona <u>27</u>	76
E-13 RMN ¹ H da lactona <u>27</u>	76
E-14 RMN ¹³ C (DFL) da lactona <u>27</u>	76
E-15 I. V. da lactona <u>28</u>	77
E-16 RMN ¹ H da lactona <u>28</u>	77
E-17 RMN ¹³ C (DFL) da lactona <u>28</u>	78
E-18 RMN ¹³ C (DEPT) da lactona <u>28</u>	78
E-19 I. V. do anidrido <u>29</u>	79
E-20 RMN ¹ H do anidrido <u>29</u>	79
E-21 RMN ¹³ C (DFL) do anidrido <u>29</u>	80
E-22 RMN ¹³ C (DEPT) do anidrido <u>29</u>	80
E-23 I. V. do diol <u>30</u>	81
E-24 RMN ¹ H do diol <u>30</u>	81
E-25 I. V. do diacetato <u>31</u>	82

	x
E-26 RMN ¹ H do diacetato <u>31</u>	82
E-27 RMN ¹³ C (DFL) do diacetato <u>31</u>	83
E-28 RMN ¹³ C (DEPT) do diacetato <u>31</u>	83
E-29 I.V do éster <u>33</u>	84
E-30 RMN ¹ H do éster <u>33</u>	84
E-31 I.V. do éster dibromado <u>34</u>	85
E-32 RMN ¹ H do éster dibromado <u>34</u>	85
E-33 I.V. do ácido <u>35</u>	86
E-34 RMN ¹³ C (DFL) do ácido <u>35</u>	86
E-35 RMN ¹³ C (DEPT) do ácido <u>35</u>	86
E-36 I.V. do anidrido <u>36</u>	87
E-37 RMN ¹ H do anidrido <u>36</u>	87
E-38 RMN ¹³ C (DFL) do anidrido <u>36</u>	88
E-39 RMN ¹³ C (DEPT) do anidrido <u>36</u>	88
E-39.a Espectro bidimensional (HETCOR) do anidrido <u>36</u>	89
E-40 I.V. da lactona <u>37</u>	90
E-41 RMN ¹ H da lactona <u>37</u>	90
E-42 RMN ¹³ C (DFL) da lactona <u>37</u>	91
E-43 RMN ¹³ C (DEPT) da lactona <u>37</u>	91
E-44 I.V. do éster <u>39</u>	92
E-45 RMN ¹ H do éster <u>39</u>	92
E-46 I.V. do éster dibromado <u>40</u>	93
E-47 RMN ¹ H do éster dibromado <u>40</u>	93
E-48 I.V. do ácido <u>41</u>	94
E-49 RMN ¹ H do ácido <u>41</u>	94
E-50 RMN ¹³ C (DFL) do ácido <u>41</u>	94
E-51 I.V. do anidrido <u>43</u>	95

E-52	RMN ¹ H do anidrido <u>43</u>	95
E-53	RMN ¹³ C (DFL) do anidrido <u>43</u>	96
E-54	RMN ¹³ C (DEPT) do anidrido <u>43</u>	96
E-55	I.V. do aldeído <u>45</u>	97
E-56	RMN ¹ H do aldeído <u>45</u>	97
E-57	I.V. do éster <u>46</u>	98
E-58	RMN ¹ H do éster <u>46</u>	98
E-59	I.V. do éster dibromado <u>47</u>	99
E-60	I.V. do ácido <u>48</u>	99
E-61	RMN ¹ H do ácido <u>48</u>	99
E-62	I.V. do anidrido <u>50</u>	100
E-63	I.V. do anidrido <u>50</u>	100
E-64	Espectro de massa do anidrido <u>50</u>	101
E-65	Espectro de RMN ¹ H (7,0-8,7 δ) do anidrido <u>29</u>	101
E-66	Espectro de RMN ¹ H (7,0-8,5 δ) do anidrido <u>36</u>	102
E-67	Espectro de RMN ¹ H (6,10-7,4 δ) do anidrido <u>43</u>	102
E-68	Espectro de RMN ¹ H (7,0-8,5 δ) da lactona <u>37</u>	103

SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

Ac ₂ O:	anidrido acético.
Ar:	aromático.
d:	dublete.
dd:	dublo dublete.
DCC:	diclohexilcarbodiimida.
DEPT:	distortionless enhancement by polarization transfer (transferência de polarização HC)
DFL:	desacoplamento em faixa larga.
DMF:	dimetilformamida.
DMSO:	dimetil sulfóxido
EtOH:	etanol
HETCOR:	Correlação bidimensional de próton-carbono
I. V:	infravermelho.
J:	constante de acoplamento.
m:	múltiplete.
MeO:	metoxila
MeOH:	metanol
MsCl:	cloreto de mesila.
p.:	página.
p. f.:	ponto de fusão.
RMN ¹ H:	ressonância magnética nuclear de hidrogênio.
RMN ¹³ C:	ressonância magnética nuclear de carbono 13.
THF:	tetraidrofurano.
TMS:	tetrametilsilano.

Capítulo I

INTRODUÇÃO

A espectroscopia de RMN^{13}C desempenha um papel significativo na elucidação de estruturas de substâncias orgânicas, no estabelecimento de sua estereoquímica, e, em alguns casos auxilia na revisão de estruturas que foram propostas através de dados de RMN^1H /1,2/.

A ressonância magnética nuclear, por estudar moléculas em solução, é também empregada na investigação de sistemas biológicos /1/, embora a obtenção de dados seja dificultada com aumento do grau de complexidade das substâncias.

I.1 OBJETIVOS

Tendo como base a revisão bibliográfica efetuada por Agrawal e colaboradores /2/, para dados de RMN^{13}C existentes na literatura para as lignanas e neolignanas até o ano de 1985 e posteriormente completada por nós até 1992, percebemos uma escassez de dados para as lignanas arilnaftalênicas. Esta constatação nos incentivou a tentar a síntese de alguns compostos desta classe e de outros com estruturas semelhantes, os anidridos arilnaftalênicos, para utilizá-los num estudo de RMN^{13}C . Nesse estudo procuraríamos fazer uma correlação dos deslocamentos químicos obtidos com os carbonos correspondentes, através da análise da influência dos substituintes oxigenados. A figura 1 ilustra quais compostos poderiam ser escolhidos como alvo.

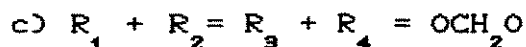
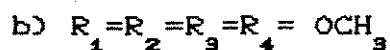
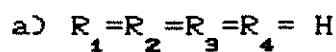
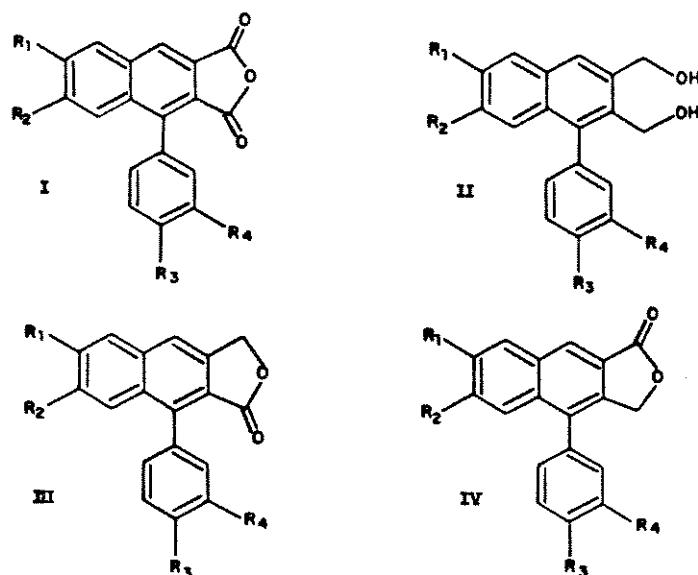


FIGURA 1

Como o nosso projeto envolveria a síntese de ciclolignanas, achamos pertinente fazer algumas considerações a respeito de sua nomenclatura e discriminá-la de outra classe, as cicloneolignanas.

I.2. LIGNANAS E NEOLIGNANAS

Em 1940 Haworth ^{3/} denominou de lignanas os compostos que eram formados por duas unidades n-propilbenzeno unidas pelo carbono β da cadeia lateral. Posteriormente, entretanto, reconheceu-se a existência de muitos esqueletos adicionais com uniões das mais diversas entre as duas unidades, o que tornou esta definição obsoleta e passível de mudança.

Foram propostas várias definições e tentativas foram feitas para agrupar esses compostos pelo tipo de esqueleto carbônico /4,5/. Na década de 70 em um trabalho abrangente Gottlieb estabeleceu, utilizando correlações biossintéticas, que as lignanas eram formadas pelos acoplamento oxidativo de alcóois cinâmlicos e/ou ácidos cinâmlicos e que as neolignanas designavam substâncias derivadas do propenilfenol e/ou alilfenol /6/. A introdução de uma nova ligação, C-2/C-7', além daquela característica para as lignanas, C-8/C-8', resultou numa outra classe de compostos denominada de ciclolignanas /7/.

Devido ao grande aumento de variações de esqueletos de lignanas e neolignanas, tornou-se necessário uma sistemática unificada para a nomenclatura desses compostos, particularmente para as lignanas naftalênicas e tetraidronaftalênicas, e uma comissão da IUPAC, coordenada por Moss, reestudando o assunto fez as seguintes proposições /8/:

a) lignanas e neolignanas são classes de produtos naturais com duas unidades C₆-C₆ ;

b) lignanas são estruturas que possuem as duas unidades C₆-C₆ ligadas por C₈-C₈', podendo ser cíclicas caso apresentem uma ligação adicional;

c) neolignanas são estruturas que possuem duas unidades C₆-C₆ acopladas por outras ligações, podendo ser cíclicas;

d) uma nomenclatura mais abrangente para lignanas e neolignanas.

I.3. NOMENCLATURA DE CICLOLIGNANAS E CICLONEOLIGNANAS

A sistemática geral recomendada pela comissão da IUPAC para

nomear as ciclolignanas e cicloneolignanas consiste em:

-identificar as unidades C α -C β ;

-numerar as unidades C α -C β acopladas de 1 a 9 e de 1' a 9', obedecendo a regra dos menores números;

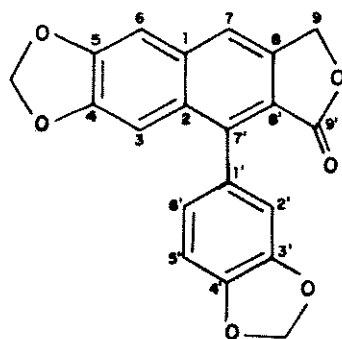
-observar se ocorre ligação 8-8' entre as unidades C α -C β chamando a substância de ciclolignana; não ocorrendo essa ligação denominá-la de cicloneolignana;

-identificar o grupo funcional principal, nomeando-o com sufixo;

-identificar outros grupos funcionais se ocorrerem, nomeando-os como prefixos, orientar a numeração e indicar a estereoquímica;

-construir o nome na seguinte ordem: estereoquímica, prefixos em ordem alfabética e grupo funcional principal.

Desta maneira, a nomenclatura da taiuanina C (III C), por exemplo seria: 4,5, 3',4'-bis (metilenodioxil)-2,7'-ciclolignano-7,7'-dieno- 9',9-lactona



taiuanina C (III C)

I.4. CICLOLIGNANAS ARILNAFTALÊNICAS

As ciclolignanas arilnaftalênicas apresentam estruturas relacionadas às das lactonas do ácido 7'-fenil-8-hidroximetileno-8'-naftóico (isômero normal) e do ácido 7'-fenil-8'-hidroximetileno-8-naftóico¹ (isômero retro) figura 2 (tipo A e B, respectivamente):

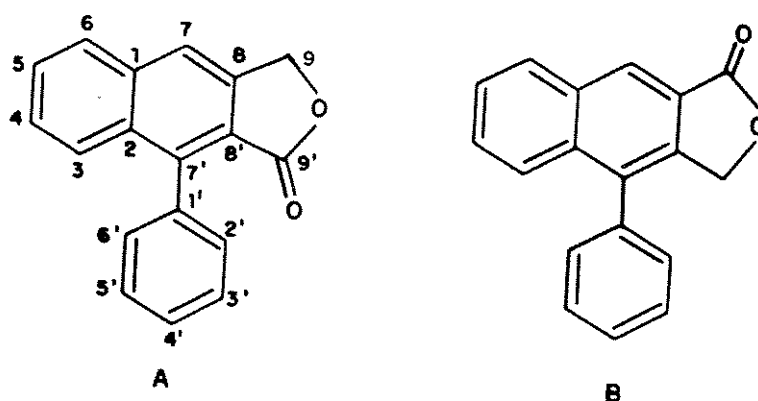


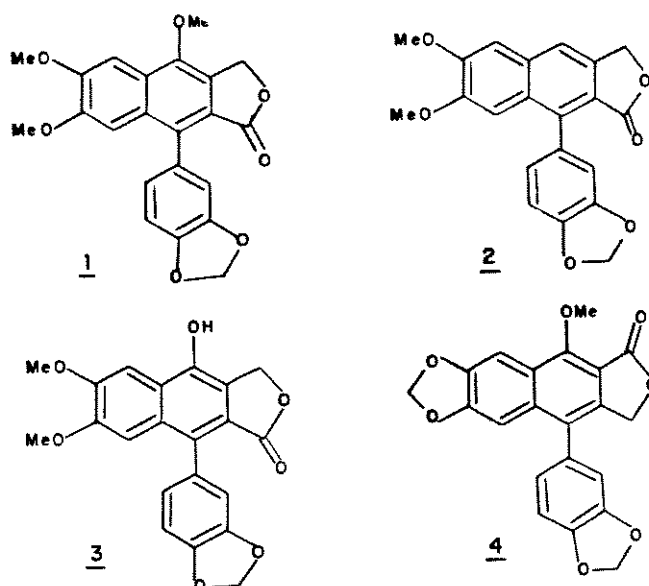
FIGURA 2

São conhecidos mais de 30 compostos naturais pertencentes a classe das ciclolignanas arilnaftalênicas, sendo que as lactonas correspondem a uma porcentagem superior a 90% desta subclasse /9/. No que se refere a atividade biológica as lignanas possuem um largo espectro de atuação farmacológica. Elas apresentam atividade antitumoral, antivirótica, antimitótica, antiinflamatória e inibidora enzimática /9,10/.

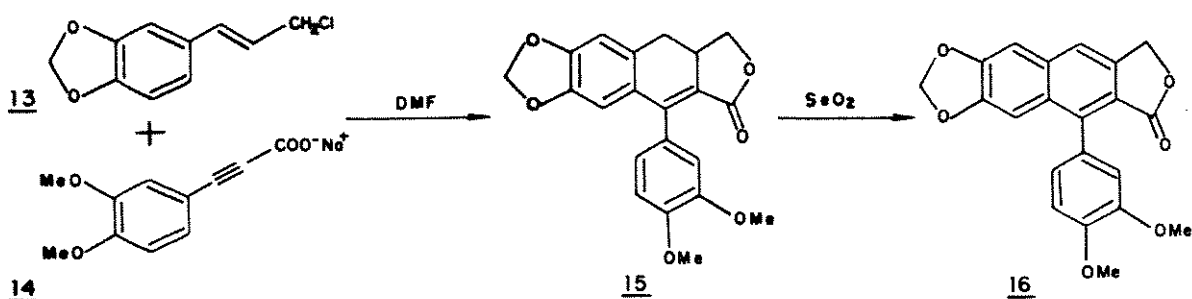
¹ Neste trabalho, onde são envolvidos vários compostos sem substituintes, o esqueleto arilnaftalênico foi numerado de acordo com as recomendações da IUPAC-JCBN /8/ para ciclolignanas e numa tentativa de facilitar a comparação entre esses compostos empregamos uma numeração unificada, embora diferente da utilizada em geral para substâncias arinaftalênicas.

A ação biológica de algumas lactonas arilnaftalênicas estende-se desde o uso como veneno para peixes até o uso farmacológico contra a leucemia. Devido ao seu caráter extremamente tóxico, por exemplo, justicidina A (1) e justicidina B (2), princípios ativos da *Justicia hayati* var. *decumbens*, foram usados por centenas de anos pelos pescadores de Taiwan (Ilhas de Pung Fu) como drogas na captura de peixe /11/. Por outro lado, a planta inteira da *Justicia procumbens* L. (Acanthaceae) é usada pelos chineses no tratamento de febre e de câncer.

O estudo de células humanas cancerosas tratadas in vitro com o extrato metanólico da planta *Justicia procumbens*, revelou através do fracionamento desse extrato, a presença de cinco lignanas arilnaftalênicas, sendo que somente duas apresentaram atividade citotóxica positiva, justicidina A (1) e difilina (3). A citotoxicidade foi relacionada com a posição do grupo carbonila do anel δ -lactônico, isto é, a carbonila deve estar na posição α ao carbono 8' e não ao carbono 8, como ocorre nas outras lignanas isoladas, como por exemplo, na neojusticidina A (4) /12/.



ESQUEMA 3



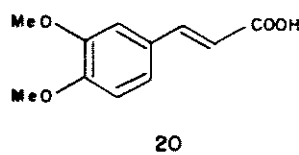
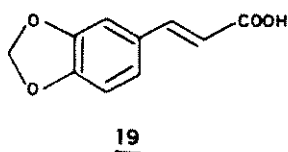
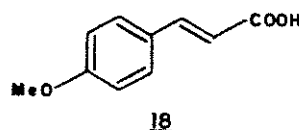
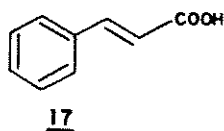
Nas rotas sintéticas representadas pelos esquemas 2 e 3, têm-se como etapa chave a reação de condensação Diels-Alder de arilpropiolatos de trans-cinamila, formados in situ ou não, para a formação do núcleo arilnaftalênico. Em ambos os casos uma lactona insaturada é obtida como intermediário, sendo necessária sua desidrogenação para se obter a lactona aromatizada.

Atualmente novas rotas sintéticas, tendo como alvo as séries de lignanas arilnaftalênicas, surgiram como consequência do grande interesse despertado por esta classe de compostos, em parte devido a recente comprovação de sua atividade biológica /17/. Dentre as novas rotas sintéticas podemos citar aquelas baseadas na reação de Diels-Alder de 1-arilisobenzofuranos /18/ e na adição nucleofílica de fenil-lítio a naftiloxazolinias /19/.

CAPÍTULO III

SÍNTESE DE SUBSTÂNCIAS ARILNAFTALÊNICAS A PARTIR DE ÁCIDOS TRANS-CINÂMICOS

As sínteses de substâncias arilnaftalênicas pelas rotas comentadas anteriormente implicam na obtenção de seus precursores, os ácidos trans-cinâmicos, os quais podem apresentar diferentes substituintes no anel aromático. Partindo dessa premissa, além do ácido trans-cinâmico (17), selecionamos os ácidos para-metoxi-trans-cinâmico (18), 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico (19) e 3,4-dimetoxi-trans-cinâmico (20).

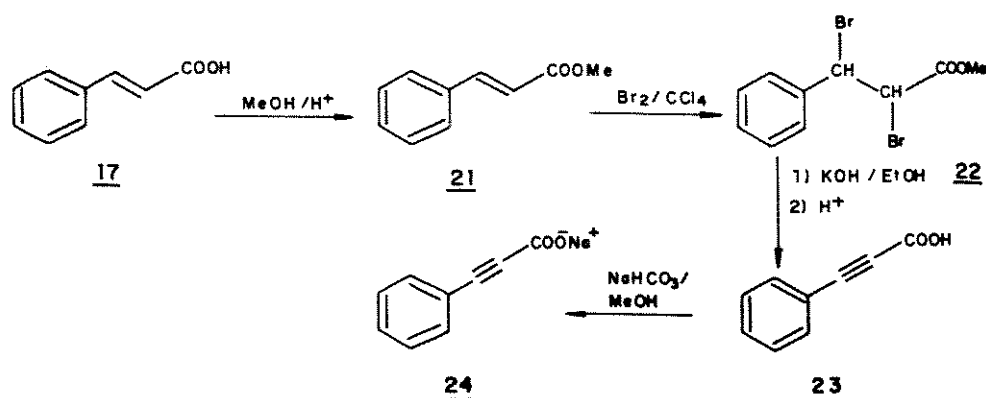


Iniciamos o trabalho sintético com transformações do ácido trans-cinâmico (17) e derivados com objetivo de obter substâncias modelos para análise de RMN¹³C e testar algumas rotas de síntese. Paralelamente, procuramos efetuar a síntese dos ácidos trans-cinâmicos com substituintes no grupo arila.

III.1. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE DERIVADOS ARILNAFTALÊNICOS DO ÁCIDO TRANS-CINÂMICO (17)

III.1.1 Síntese do ácido fenilpropióico (23)

ESQUEMA 4



A primeira etapa de síntese do ácido 23 (esquema 4) foi a esterificação do ácido 17 com metanol e ácido sulfúrico e o produto obtido, o éster 21, foi recristalizado em acetona, obtendo-se cristais incolores com ponto de fusão 33,5-34,5 °C (lit./20/: 32-35°C).

A bromação de 21 foi efetuada à baixa temperatura, em tetracloreto de carbono /21/ e no final da adição de bromo foi possível verificar a precipitação do produto bromado 22. O éster dibromado 22 foi estocado temporariamente sob solvente inerte, éter de petróleo, em ausência de luz e de ar. O produto obtido apresentou

ponto de fusão 118,0-119,5 °C (lit. /22/: 117 °C) e seu espectro de infravermelho (E-3) não mostrou banda a 1620 cm^{-1} característica de ligação dupla olefínica.

O éster 22 foi refluxado em solução alcoólica de KOH /23/ e após evaporação do etanol forneceu um resíduo marrom escuro que depois de acidificado com ácido sulfúrico, produziu o ácido 23.

A purificação do ácido 23 foi realizada por tratamento com carvão ativo e por recristalização com tetracloreto de carbono. Foram obtidos cristais incolores com ponto de fusão 134-135°C (lit. /24/ : 135-137°C). O espectro de infravermelho ratificou a síntese com a presença de uma banda de absorção forte a 2200 cm^{-1} , (E-5), característica de ligação tripla.

Em várias tentativas de se obter o ácido 23, os resultados foram insatisfatórios, porque não foi possível isolar e/ou obter o produto na sua forma cristalina. Talvez a formação de polímeros durante o andamento da reação e a descarboxilação no decorrer do isolamento do produto possam explicar estes resultados adversos.

Para a obtenção do sal 24, o ácido 23 foi adicionado a uma solução metanólica de bicarbonato de sódio, com agitação magnética, à temperatura ambiente. O sólido branco obtido, sal 24, foi lavado com éter etílico destilado e seco para eliminar traços do ácido 23. O espectro de infravermelho do sal, (E-9), mostrou duas bandas fortes a 1580 e 1390 cm^{-1} , típicas do grupo carboxilato.

III.1.2 Brometo de cinamila (26)

ESQUEMA 5



Com a finalidade de testar uma das rotas sintéticas foi preparado o brometo de cinamila (26) (esquema 5). A conversão de álcool alílico no seu respectivo haleto alílico requer um reagente que impeça um rearranjo homoalílico em grande proporção, o que acarretaria na predominância do haleto homoalílico sobre o haleto alílico. Esta reação exige cuidados especiais como atmosfera inerte de nitrogênio, reagentes bem secos para evitar possível decomposição ou não formação do haleto desejado.

Na síntese do brometo 26², foi utilizado o álcool 25, recristalizado em éter etílico/ éter de petróleo, esquema 15 /25/. A adição cuidadosa do cloreto de metanosulfonila ao meio reacional, para formar o mesilato alílico correspondente, foi efetuada mantendo-se a temperatura por volta de 0°C.

2

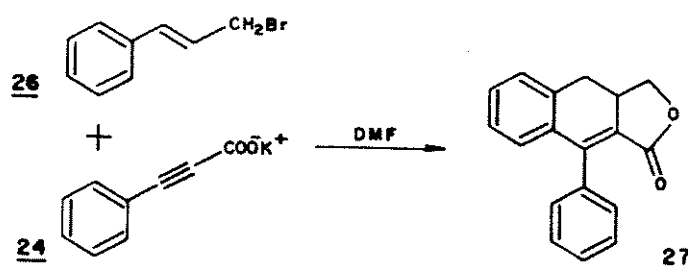
Na oportunidade, a obtenção de brometos alílicos com diferentes substituintes no anel aromático estava sendo testada pela aluna de mestrado Thelma Pavesi.

O produto foi isolado do meio reacional, usando-se uma solução de hexano/éter etílico 1:1 e após secagem sob sulfato de sódio, filtração e o solvente evaporado, o brometo se apresentou viscoso e de coloração amarela.

O material bruto obtido foi utilizado na etapa seguinte de ciclização sem prévia purificação. A indicação da obtenção de 26 veio através do seu espectro de infravermelho que não apresentou banda de absorção a 3346 cm^{-1} , característica de estiramento do grupo hidroxila, e do pequeno deslocamento para campo mais alto do dubleto correspondente ao grupo metilênico observado a cerca de 4,0 ppm.

III.1.3 Síntese da lactona do ácido 7'-fenil-7,8-diidro-8-hidroxi- metileno-8'-naftóico (27)

ESQUEMA 6

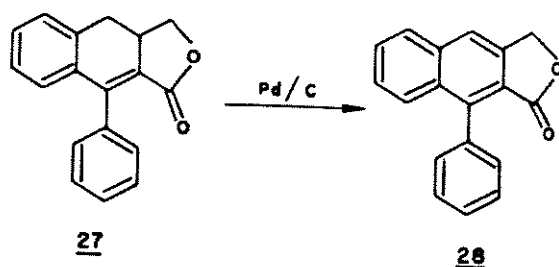


Depois de sintetizarmos o sal 24 e o brometo 26 partimos para a etapa mais crítica do caminho sintético: o acoplamento dos dois para formar a lactona 27 (esquema 6). Em nossas primeiras tentativas o rendimento foi muito baixo e a lactona não foi isolada como material cristalino, sendo recuperado mais reagente que produto. Com o objetivo

de contornar esta situação passamos, por exemplo, a alterar a quantidade de reagentes e o tempo de refluxo. Assim, após alguns testes e resultados insatisfatórios, a lactona 27 foi obtida, sendo recristalizada em diclorometano/metanol, apresentando ponto de fusão igual 195,5-196,0°C (lit. /26/: 194,5-195,5°C) e uma banda de absorção no infravermelho a 1750 cm^{-1} (E-12). O espectro de RMN^1H da lactona 27 (E-13) apresentou-se complexo na região alifática, mostrando dois tripletes, um a 4,70 δ referente ao próton H-9 β , o outro a 4,0 δ atribuído ao próton H-9 α e um multiplete entre 2,70- 3,80 δ correspondente aos prótons ligados a C-7 e C-8.

III.1.4 Lactona do ácido 7'-fenil-8-hidroximetileno-8'-naftóico (28)

ESQUEMA 7



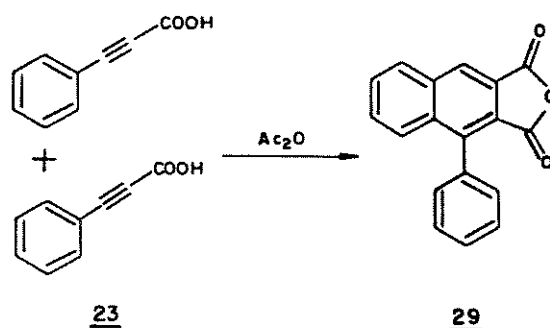
A lactona aromatizada 28, pode ser obtida pela desidrogenação de 27 com tetraacetato de chumbo /14/ ou com dióxido de selênio /15/, em meio acético, ou ainda fazer sua sublimação em presença usando-se Pd/C /26/. A lactona 27 (esquema 7) foi inicialmente misturada de forma homogênea com Pd/C, 1:1 /26/, e em seguida a mistura resultante foi aquecida por aproximadamente 30 minutos. Após este período, a mistura reacional foi extraída com clorofórmio e o produto

recristalizado em etanol, apresentado-se como cristais amarelos com ponto de fusão 184,5-185,5°C.

O espectro de infravermelho (E-15) da lactona 28 apresentou forte banda de absorção a 1760 cm^{-1} que foi atribuído ao grupo carbonila e o espectro de RMN^1H (E-16) mostrou-se simplificado, na região alifática, com apenas um singlete a 5,4 δ atribuído ao grupo metilênico do anel lactônico, em oposição a complexidade de sinais verificada no espectro de RMN^1H da lactona 27. O espectro de RMN^{13}C (E-17) apresentou um sinal a 169,55 ppm correspondente ao grupo carbonila e um outro sinal a 68,17 ppm atribuído ao grupo metilênico (capítulo IV).

III.1.5 Síntese do anidrido 29

ESQUEMA 8



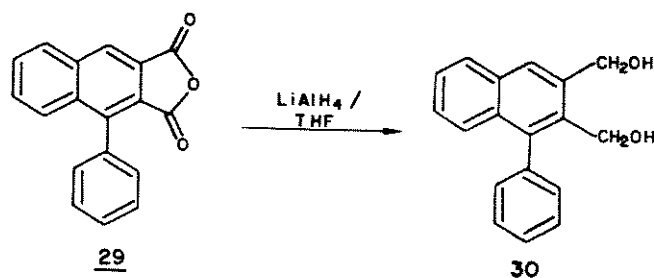
De acordo com o esquema 8, o ácido 23 foi refluxado em anidrido acético, que desempenha a dupla função de solvente e de agente desidratante, para formar o anidrido 29. O esfriamento do meio reacional, forneceu o anidrido 29, com coloração amarela e ponto de fusão 257-258°C (lit./9/: 254-255°C). Devido às severas condições de reação, refluxo por período longo e a alta temperatura, pode-se ter a

polimerização do ácido assim como sua descarboxilação, o que ocasiona baixo rendimento do anidrido e dificultando o seu isolamento.

A confirmação da obtenção de 29 foi realizada pelas análises dos espectros de infravermelho (E-19) que apresentou duas bandas de absorção de grupo carbonila a 1830 e 1770 cm^{-1} ; do espectro de RMN^1H (E-20) que apresentou um sinal simples de próton bem desprotegido (H-7), devido à presença do grupo carbonila; e do espectro de RMN^{13}C (E-21) que mostrou dois sinais de grupo carbonila sendo um a 163,30 ppm e o outro a 161,92 ppm (capítulo IV).

III.1.6 Síntese do diol (30)

ESQUEMA 9



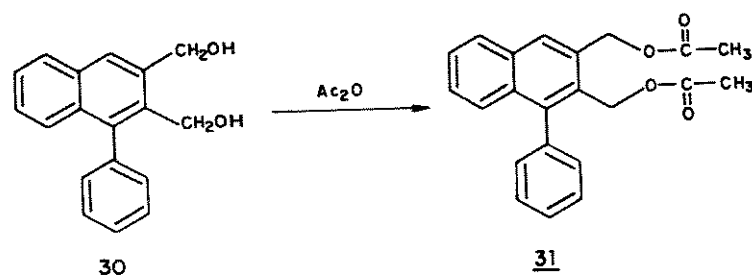
O anidrido 29 foi colocado para reagir (esquema 9) com LiAlH_4 , em THF, à temperatura ambiente /27/, fornecendo o diol 30. Uma alíquota do diol 30, após cromatografia em coluna de sílica, apresentou-se puro, incolor e com ponto de fusão 149,8-152,8°C. No espectro de infravermelho, (E-23) foi observado forte banda de absorção a 3349,2 cm^{-1} que é característico do grupo OH. O espectro de RMN^1H (E-24) apresentou dois singletes a 4,25 e 4,95 δ referentes a dois hidrogênios cada e atribuídos aos dois grupos metilênicos

presentes no composto 30.

III.1.7 Síntese do diacetato 31

A acetilação do diol 30 com anidrido acético, em piridina (Esquema 10), foi conduzida sem maiores dificuldades e o diacetato 31 obtido foi purificado por coluna cromatográfica de sílica, usando-se hexano/ acetato de etila a 20% como eluente.

ESQUEMA 10

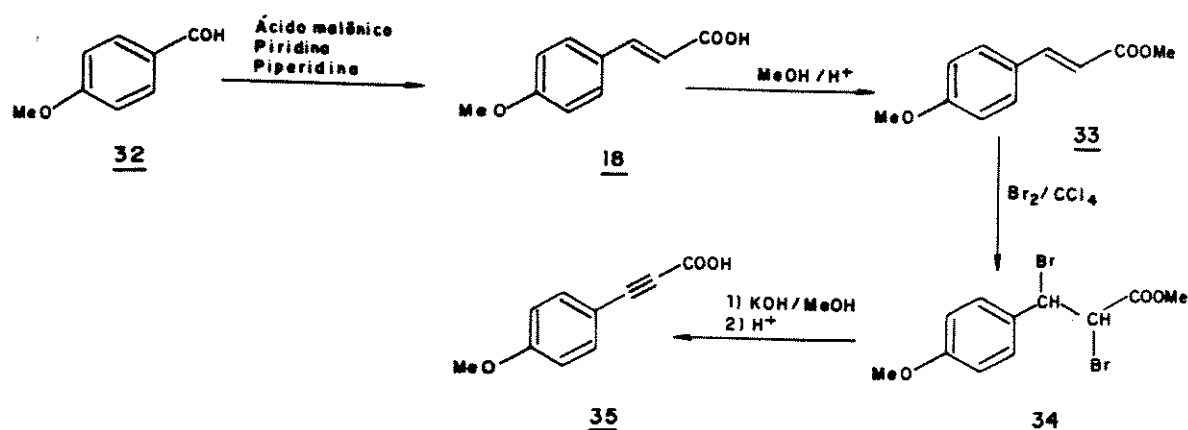


A ausência da banda de absorção a $3349,2\text{ cm}^{-1}$, característica do grupo O-H e a presença da banda a $1739,9\text{ cm}^{-1}$ no espectro de infravermelho (E-25), pertencente ao grupo C=O, ratificou a identidade do diacetato 31. Outra confirmação veio da análise do espectro de RMN¹H (E-26) que apresentou dois singletes, 2,0 e 2,13 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios presentes nos dois grupos acetila. Um comentário sobre o espectro de RMN¹³C será feita no capítulo IV.

III.2. DERIVADOS DO ÁCIDO PARA-METOXI-TRANS-CINÂMICO (18)

III.2.1. Ácido p-metoxifenilpropióico (35)

ESQUEMA 11



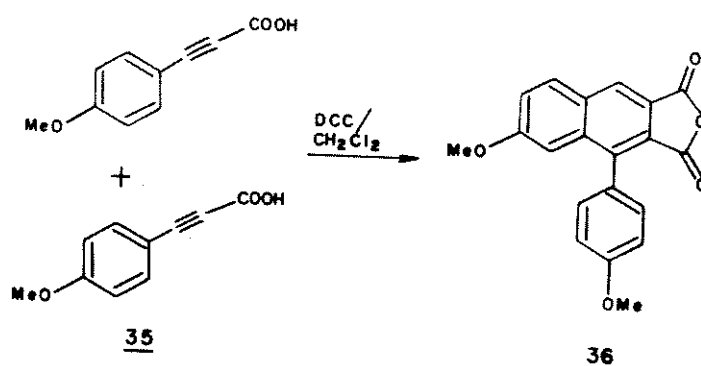
O ácido p-metoxi-trans-cinâmico (18) foi sintetizado pela condensação do anisaldeído (32) com o ácido malônico, tendo a piridina como solvente /28/ (esquema 11). Devido à pouca solubilidade o ácido 18 foi purificado através do seu éster metílico, o qual foi recristalizado no sistema de solventes acetona/hexano. O éster 33 após purificação apresentou ponto de fusão 78,5-79,5°C, e seu espectro de RMN¹H (E-30) estava de acordo com o esperado.

O éster dibromado 34 foi obtido pela bromação do éster 29, e assim como o éster 22, devido a sua instabilidade na presença de luz e de ar foi colocado também sob solvente inerte, éter de petróleo. Uma pequena porção foi recristalizada em éter etílico/éter de petróleo, fornecendo cristais incolores com ponto de fusão 117-118°C e seu

espectro de infravermelho (E-31) não mostrou banda a 1620 cm^{-1} que é característica de ligação dupla olefínica. O éster 34 foi colocado para reagir com uma solução de KOH em metanol sob aquecimento brando /29/. Este procedimento, ao contrário daquele usado na obtenção do ácido 23 (refluxo do éster dibromado em etanol), evita e/ou diminui a possibilidade de reações colaterais e proporciona a obtenção de um produto menos impuro /30/. O ácido 35 após recristalização, em éter etílico/ éter de petróleo, apresentou ponto de fusão $142,0\text{-}145,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ e seu espectro de infravermelho (E-33) apresentou forte banda de absorção a 2200 cm^{-1} , característica de ligação tripla .

III.2.2 Síntese do anidrido 36

ESQUEMA 12



A obtenção do anidrido 36 (esquema 12) foi realizada colocando-se o ácido 34 para reagir com a dicitclohexilcarbodiimida (DCC) /31/ à temperatura ambiente, em diclorometano, durante uma noite. DCC, em contraste com o anidrido acético, é um desidratante brando que não necessita de refluxo vigoroso para reagir. Este fato

evita uma descarboxilação térmica induzida do ácido acetilênico e/ou formação de um ácido α -acetoxiacrílico /31/.

Durante o desenvolvimento da reação foi possível perceber a precipitação de um composto, a diciclohexiluréia (produto de decomposição de DCC), cuja maior parte foi separada do anidrido 36 por filtração, mas foi necessário passá-lo numa coluna cromatográfica para purificá-lo totalmente. Assim, após purificação o anidrido 36 apresentou uma coloração amarela e ponto de fusão 218,0-218,5 °C e sua formação foi confirmada pelo espectro de infravermelho (E-36) que mostrou duas bandas de absorção de grupo carbonila a 1834 e a 1770 cm^{-1} .

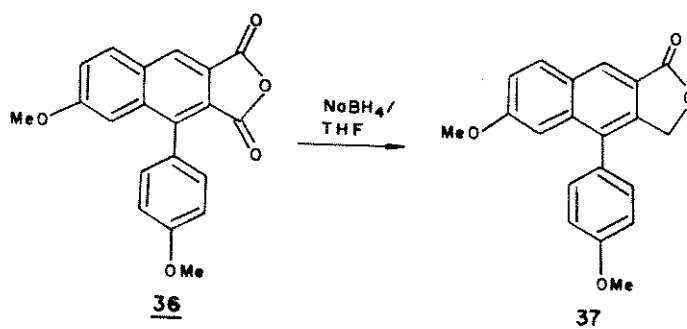
A análise do espectro de RMN^1H (E-37) do anidrido 36 mostrou dois dubletes a 7,1 e 7,36 δ , com dois hidrogênios cada, que são característicos de anéis aromáticos p-substituídos, e um singlete correspondendo ao hidrogênio de H-7 que está bem desprotegido (8,45 δ) devido ao efeito anisotrópico do grupo carbonila que está adjacente a C-8. O espectro de RMN^{13}C (E-38) apresentou dois sinais de grupo carbonila um a 162,68 ppm e o outro a 163,66 ppm (capítulo IV).

III.2.3 Lactona do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril)-8'-hidroximetileno-8-naftóico (37)

A autocondensação de ácidos arilpropiólicos, em presença de anidrido acético ou DCC, formando anidridos arilnaftalênicos, é classificada como etapa chave, em rotas sintéticas que utilizam esses anidridos na obtenção de lignanas arilnaftalênicas. Assim, dependendo da natureza do agente redutor usado, como por exemplo, o boridreto de sódio, pode-se ter como produtos α e γ lactonas /32/. Entretanto, a

redução com hidreto de lítio e alumínio conforme as condições de reação, temperatura abaixo de -50°C /33/ ou refluxo, pode levar a formação de lactonas ou dióis respectivamente. NaBH_4 , assim como LiAlH_4 , reduz geralmente o anidrido no grupo carbonila adjacente ao carbono mais substituído /33/.

ESQUEMA 13



A lactona **37** foi obtida pela redução do anidrido **36** com boridreto de sódio (esquema 13). O boridreto de sódio por ser um redutor mais brando que o hidreto de lítio e alumínio, não requer solventes e/ou reagentes ultra-secos nas reações o que facilita enormemente o seu uso nas mesmas. Assim, o anidrido **36** foi posto para reagir com o boridreto de sódio /32,34/ em tetrahydrofurano num período de 5 horas, com aquecimento brando externo por volta dos 50°C . O produto obtido foi extraído com éter etílico, e a solução resultante foi lavada com bicarbonato de sódio, secada sob sulfato de sódio e o solvente evaporado, fornecendo 100 mg de um precipitado amarelado.

O material bruto obtido foi purificado numa placa

preparativa de sílica, usando-se diclorometano/ acetato de etila a 10% como eluente. A indicação da redução de 36 veio através da análise do espectro de infravermelho que apresentou uma banda de absorção a 1750 cm^{-1} (E-40) que pode ser atribuída ao grupo carbonila lactônico, ao contrário do anidrido que possui duas bandas de absorção de grupo carbonila em regiões distintas no espectro de infravermelho, a 1834 e a 1770 cm^{-1} .

Embora tenha sido separado apenas um produto na redução do anidrido 36, a possibilidade da obtenção dos dois isômeros, "retro" e "normal" (vide figura 2, p. 5), não pode ser descartada totalmente. Uma forma de diferenciar os isômeros, entre si, é pela análise do espectro de RMN^1H verificando as posições dos prótons metilênicos do anel lactônico e do próton H-7. O isômero "normal" (carbonila em C-9') possui o grupo metilênico desprotegido, localizando-se entre 5,32- 5,54 ppm enquanto que o "retro" (carbonila em C-9), devido a presença do grupo arila, absorve a 5,08-5,23 ppm. Já o próton H-7 do isômero "retro" absorve a $\delta > 8,0$, devido ao efeito de desproteção do grupo carbonila, em contraposição, ao isômero "normal" onde se localiza em $\delta < 8,0$.

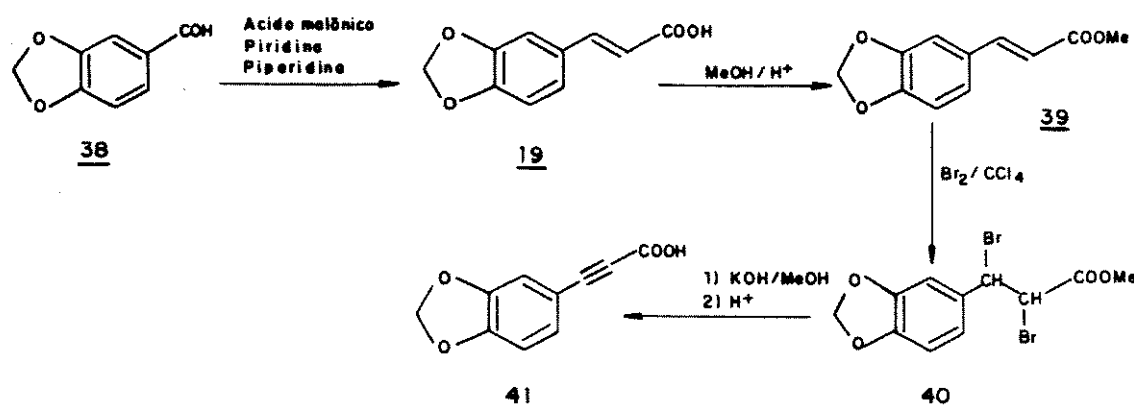
Com base no que foi exposto acima, a análise do espectro de RMN^1H (E-41) revelou um sinal a 5,22 ppm correspondente ao grupo metilênico lactônico e um outro singlete a 8,39 ppm atribuído ao próton H-7. Portanto, pôde-se confirmar que o composto sintetizado foi o isômero "retro", como resultado da redução do grupo carbonila mais impedido. O espectro de RMN^{13}C (E-42) apresentou um sinal a 171,77 ppm (capítulo IV) correspondente ao carbono do grupo carbonila.

III.3 DERIVADOS DO ÁCIDO 3,4-METILENODIOXI-TRANS-CINÂMICO (19)

III.3.1 Ácido 3,4-metilenodioxi-fenilpropíolico (41)

O ácido 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico (19) foi submetido a mesma rota sintética efetuada para o ácido 17 até a obtenção do seu respectivo éster dibromado 40 (Esquema 14).

ESQUEMA 14

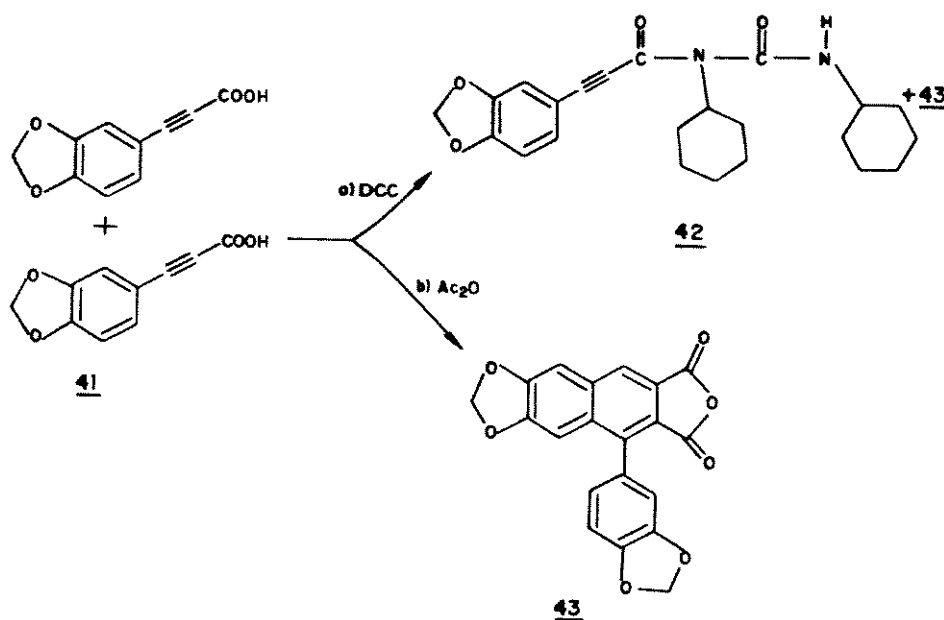


Após ser sintetizado, a partir do piperonal (38), o ácido 19 foi transformado no seu éster metílico 39 e este, após purificação, foi bromado produzindo o éster dibromado 40, que apresentou a mesma instabilidade na presença de luz e de ar que o éster 22. Uma alíquota do éster purificado forneceu ponto de fusão igual a 100,5-102,0°C e espectro de RMN¹H (E-47) de acordo com o esperado para este tipo composto. O seu espectro de infravermelho (E-46) não apresentou a banda em 1620 cm⁻¹ característica de olefina.

O éster bromado 40 bruto foi colocado para reagir com uma solução de KOH em metanol, sob aquecimento brando, mantendo o pH do meio por volta de 9/10 e este procedimento por ser mais brando, sem refluxo, evita reações colaterais. O ácido 41 apresentou uma banda a $2209,5\text{ cm}^{-1}$ no espectro de infravermelho (E-48), característico de tripla ligação e após recristalização em éter etílico/éter de petróleo apresentou ponto de fusão $152,4\text{--}154,5^{\circ}\text{C}$.

III.3.2 Síntese do anidrido 43

ESQUEMA 15



A reação do ácido 41 com DCC, esquema 15, não forneceu resultados satisfatórios, porque além de formar a diciclohexiluréia, separável por cromatografia em coluna, produziu aparentemente um terceiro produto, 42. Este produto forma uma mistura residual, com o

anidrido 43, difícil de purificar por processos cromatográficos usuais /35/.

Na síntese do anidrido 43 foi então utilizado o anidrido acético, como desidratante (Esquema 15) apesar das desvantagens do seu uso descritas anteriormente. Nas primeiras tentativas feitas no sentido de obter o anidrido 43, o produto obtido não correspondia ao anidrido esperado. Os espectros de infravermelho, por exemplo, dos compostos obtidos apresentavam bandas de absorção, mas em regiões diferentes quando comparadas com as carbonilas dos anidridos 30 e 36.

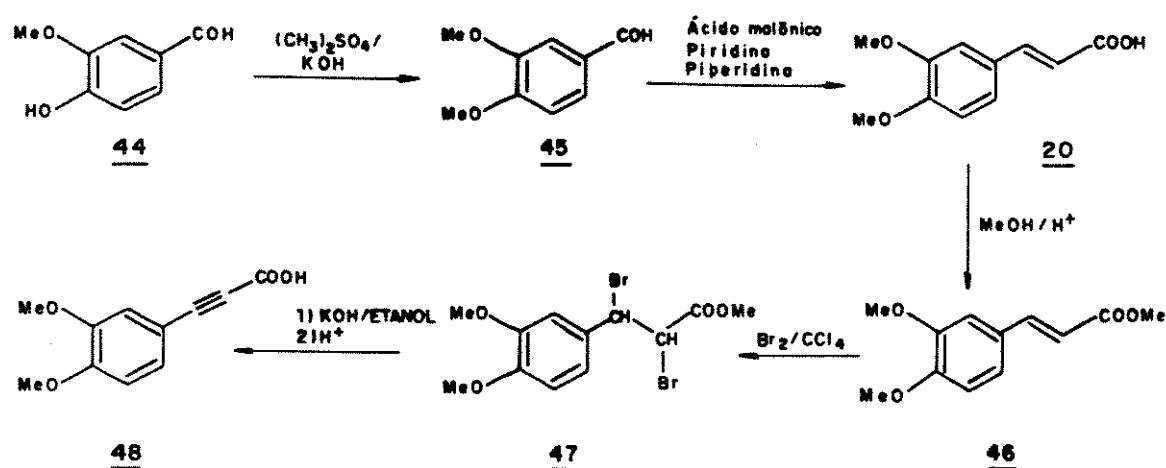
Após diversas tentativas e variações das condições de reação, o anidrido 43 foi obtido, dissolvido em acetona e a recristalização lenta forneceu cristais levemente esverdeados, com ponto de fusão 249,5- 250,5°C (lit. /35/: 240-242°C). O espectro de infravermelho (E-51) do composto 43 apresentou duas bandas de absorção a 1831 e 1766 cm^{-1} , que são características de estiramento de grupo carbonila de anidrido cíclico e seu espectro de ressonância magnética de próton (E-52) apresentou um sinal a 8,31 ppm que pode ser atribuído ao hidrogênio ligado ao C-7 que sofre o efeito anisotrópico da carbonila adjacente ao C-8 e seu espectro de RMN¹³C (E-53) mostrou dois sinais, um a 162,45 e o outro a 163,42 ppm que foram atribuídos aos grupos carbonilas. A análise do espectro de ressonância magnética de carbono 13 do anidrido 43 será realizada do próximo capítulo.

A quantidade de anidrido 43 obtida foi suficiente para a sua caracterização espectroscópica, mas impossibilitou sua redução com boridreto de sódio para se obter a respectiva lactona.

IV.4. DERIVADOS DO ÁCIDO 3,4-DIMETOXI-TRANS-CINÂMICO (20)

IV.4.1 Ácido 3,4-dimetoxi-fenilpropílico (48)

ESQUEMA 16

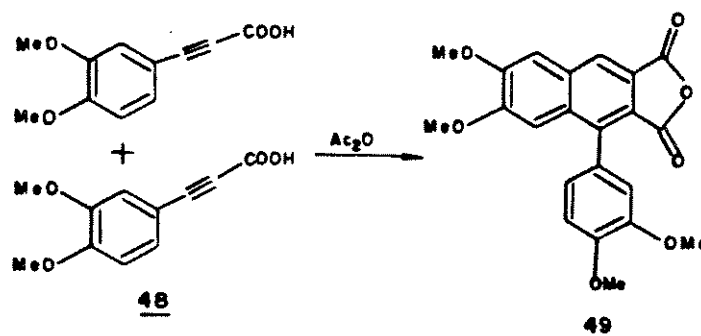


A metilação da vanilina (44), em meio aquoso, com sulfato de dimetila produziu o veratraldeído (45) e este ao ser condensado com ácido malônico, levou à formação do ácido 20. O ácido 20 foi submetido a mesma a sequência sintética do ácido 17: esterificação com metanol e ácido sulfúrico produzindo o éster 46, que após recristalizado em acetona apresentou ponto de fusão 70-71°C; bromação com bromo em tetracloreto de carbono, produzindo o éster 47 cujo espectro de infravermelho (E-59) não apresentou banda de absorção em 1630 cm⁻¹, característica de dupla olefínica; deidrobromação do éster 47 resultando no ácido 48 e seu espectro de infravermelho (E-60) apresentou uma banda a 2200 cm⁻¹, característica de ligação tripla, e

ponto de fusão 151,5-153,5°C.

IV.4.2 Síntese do anidrido 50

ESQUEMA 17

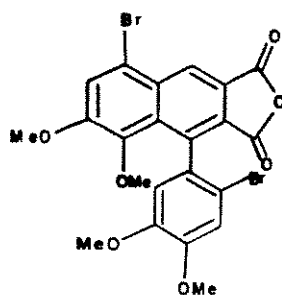


A autocondensação do ácido 48, para a obtenção do anidrido 49 foi realizada em anidrido acético (esquema 17). O produto obtido foi recristalizado lentamente em acetona apresentando ponto de fusão 253,0- 256,0 °C em contraposição a 302 °C /13/ do anidrido 49. O espectro de infravermelho (E-62) do composto sintetizado apresentou duas bandas de absorção de carbonila típica de anidrido cíclico /36/, uma a 1830 e a outra a 1783 cm⁻¹.

O espectro de RMN¹H (E-63) do produto obtido mostrou-se simplificado com quatro singletes (8,96, 7,90, 7,15 e 6,77 ppm) na região aromática, ao contrário do esperado para um anel arila 1,3,4 - trissubstituído, como em 49, e seu espectro de massa (E-64) apresentou como íon molecular o pico de m/z igual a 554, que corresponde ao peso molecular do anidrido 49 acrescido de dois átomos de bromo. Com base nos dados descritos acima e nos relatados por Anjaneyalu e colaboradores /37/ para compostos semelhantes, a provável estrutura do

anidrido inesperado é a representada pelo composto 50.

A formação inesperada do anidrido 50 talvez possa ser explicada pela monobromação do anel aromático durante a bromação do éster 46, ou pela contaminação do ácido 48 com algum produto monobromado através da reunião de cepas de preparações diferentes.



50

CAPÍTULO IV

ANÁLISE DE RMN¹³C DOS ÁCIDOS ARILPROPIÓLICOS, ANIDRIDOS E LACTONAS ARILNAFTALÊNICAS

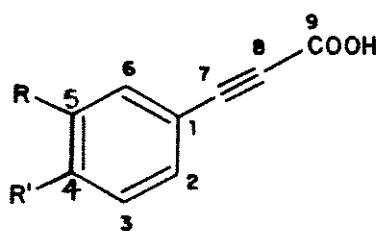
Uma análise sobre a natureza dos carbonos na moléculas de lignanas arilnaftalênicas mostrará que sua maioria é aromática sendo que muitos dos quais não apresentam prótons, o que eleva o grau de complexidade na atribuição dos deslocamentos químicos desses carbonos. Para uma análise cuidadosa, tem-se que dispor de dados de RMN¹³C já existentes na literatura para estes tipos de compostos e usar modelos que se assemelham estruturalmente aos compostos que estão sendo alvos de estudos.

As correlações dos deslocamentos químicos com seus respectivos carbonos nos compostos sintetizados foram feitas utilizando-se a comparação com substâncias de referência, efeitos empíricos de substituintes, análise de espectros DFL (desacoplamento em faixa larga), DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) e em, alguns casos, bidimensionais.

Tabela 1. Deslocamentos químicos (DMSO) de RMN¹³C dos carbonos dos arilpropílicos.

carbonos	<u>23</u>	<u>35</u>	<u>41</u>
1	118,30	109,88	108,38
2	128,42	134,04	127,93
3	131,99	114,08	111,11
4	130,32	160,70	149,18
5	131,99	114,08	146,96
6	128,42	134,04	111,29
7	83,74	84,84	84,40
8	81,03	80,34	79,81
9	153,70	153,91	153,79
OMe	----	54,69	----
O-CH ₂ -O	----	----	101,30

IV.1 ÁCIDOS ARILPROPIÓLICOS



23 : R = R' = H

35 : R = H; R' = OMe

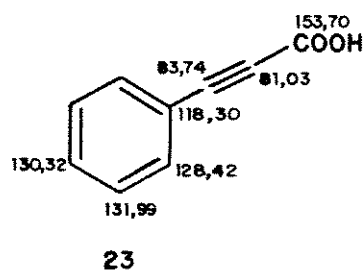
41 : R + R' = OCH₂O

IV.1.1 Ácido fenilpropíolico (23)

As correlações dos deslocamentos químicos com seus respectivos carbonos no ácido 23 (tabela 1) foram feitas com base nas atribuições efetuadas por Chaloner e colaboradores /38/ para o mesmo

composto (C-1:120,77 ppm; C-2/C-6: 129,99 ppm; C-3/C-5: 133,73 ppm; C-4: 131,73; C-7: 86,72 ppm; C-8: 81,81 ppm e C-9: 156,6 ppm). Pequenas diferenças nos valores dos deslocamentos químicos podem ser explicadas pela natureza do solvente usado (literatura CDCl_3). Assim, os sinais a 153,70, 83,74 e 81,03 ppm foram atribuídos ao grupo carbonila, e aos carbonos da tripla ligação C-7 e C-8 respectivamente. No anel aromático, C-1 é o mais protegido devido a presença do grupo acetilênico /39/ e, portanto, se localiza a 118,30 ppm.

Os sinais a 128,42 e 131,99 ppm apresentam uma elevada intensidade no espectro de DFL (E-7) indicando que se tratam de dois carbonos em cada sinal e desta forma o primeiro sinal foi atribuído C-2/C-6 e o segundo sinal foi correlacionado a C-3/C-5. O último sinal, 130,32 ppm, foi atribuído a C-4.

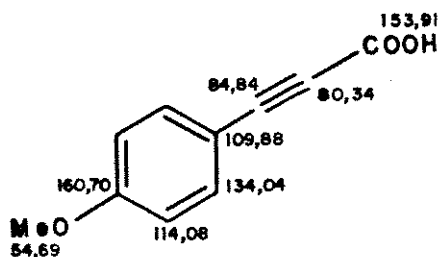


IV.1.2. Ácido para-metoxi-fenilpropílico (35)

A análise do espectro de DFL (E-34) do ácido 35 (tabela 1) revelou, devido a simetria do anel *p*-substituído, oito sinais, sendo cinco de carbonos quaternários e três de carbonos protonados (C-H e C-H_g). Os assinalamentos para o ácido 35 foram feitas usando-se como modelo o ácido 23. Os sinais a 160,64 e 153,91 ppm foram atribuídos imediatamente, nesta ordem, a C-4 e ao grupo carbonila, sendo que primeiro está ligado diretamente ao grupo metoxila, sofrendo um forte

efeito indutivo de desproteção do mesmo.

O sinal 114,08 ppm foi atribuído a C-3 e C-5, que estão em posição orto ao grupo metoxila o que lhes causa uma considerável proteção. Os sinais a 109,88 e 134,04 foram atribuídos, respectivamente, a C-1 e C-2/C-6 pois o grupo acetilênico exerce um efeito de proteção sobre o primeiro e de desproteção sobre os demais carbonos. C-1 está mais protegido, se comparado a C-1 do ácido 23, porque está em posição para ao grupo metoxila. Os sinais a 84,84 e 80,34 ppm foram correlacionados a carbonos 7 e 8. A proteção verificada em C-8 com relação ao ácido 23 pode ser explicada pelo efeito mesomérico de proteção efetuado pelo grupo metoxila que está numa posição para ao grupo acetilênico.



35

IV.1.3 3,4-metilenodioxi-fenilpropiólico (41)

O espectro de DFL (E-50) do ácido 41 apresentou dez sinais (tabela 1), sendo cinco carbonos quaternários (três aromáticos e dois de tripla ligação), três de carbonos aromáticos protonados e um de carbono metilênico. Os sinais a 153,79, 149,18 e 146,95 ppm foram correlacionados rapidamente, nesta ordem, ao grupo carbonila e aos carbonos C-4 e C-5, que estão ligados ao grupo metilenodioxi sofrendo um efeito de desproteção do mesmo.

O sinal a 101,30 ppm foi atribuído ao carbono do grupo metilenodioxí e os sinais a 111,29 e 111,11 ppm foram atribuídos a C-6 e C-3 (ambos estão em posição orto ao grupo metilenodioxí) e podem ser intercambiados. O carbono 2 é pouco afetado, em relação ao ácido 23, localizando-se a 127,93 ppm. O carbono 1, 108,38 ppm, sofre um efeito similar ao observado com a introdução do grupo metoxila (35), como também os carbonos da ligação tripla, 7 e 8, que foram correlacionados aos sinais a 84,40 e 79,88 ppm.

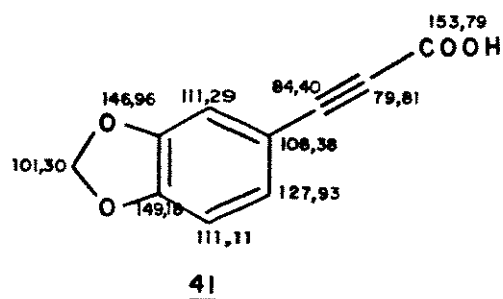


TABELA 2. Deslocamentos químicos (ppm) de RMN¹³C dos derivados dos ácidos arilpropiólicos.

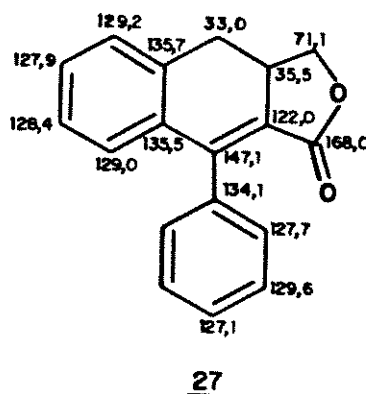
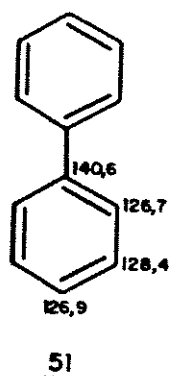
Carbonos	<u>28</u>	<u>29</u>	<u>31</u>	<u>36</u>	<u>37</u>	<u>43</u>
1	132,75	133,45	132,81	131,80	129,39	134,93
2	134,44	136,18	133,05	134,40	132,35	134,82
3	128,01	129,38	127,77	107,43	104,10	105,01
4	128,10	130,34	128,84	161,35	160,26	151,18
5	128,79	130,55	129,27	122,74	119,74	151,88
6	128,61	130,84	126,76	132,29	131,74	106,27
7	120,31	127,37	126,53	126,76	125,99	125,29
8	136,22	126,10	132,47	125,76	120,91	125,39
9	68,20	163,99	64,78	163,66	171,66	162,45
1'	142,13	143,77	142,42	138,59	137,09	127,05
2'	127,90	128,69	128,25	131,30	130,49	110,32
3'	130,01	129,98	130,16	114,24	114,65	148,16
4'	127,90	129,08	126,68	160,43	159,69	148,56
5'	130,01	129,98	130,16	114,24	114,65	108,79
6'	127,97	128,69	128,25	131,30	130,49	123,66
7'	140,11	136,46	137,88	141,75	139,78	141,34
8'	119,89	122,51	129,14	122,75	131,34	122,01
9'	169,62	162,18	61,90	162,68	69,53	163,42
MeO	-----	-----	-----	55,63	55,30	-----
				55,43	55,25	
O-CH ₂ -O	-----	-----	-----	-----	-----	101,70
						102,81
CH ₃	-----	-----	20,84	-----	-----	-----
			21,04			
-C=O	-----	-----	170,71	-----	-----	-----
			170,72			

IV.2. DERIVADOS DO ÁCIDO FENILPROPIÓLICO (23)

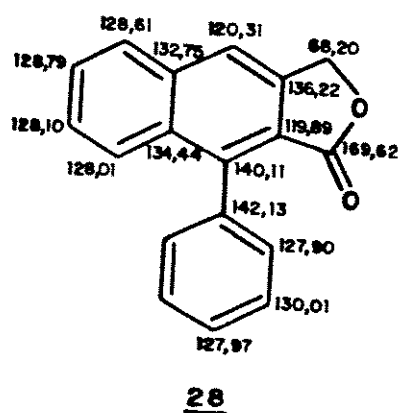
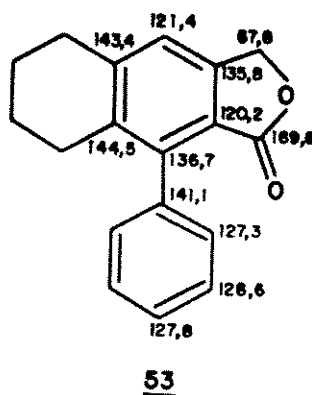
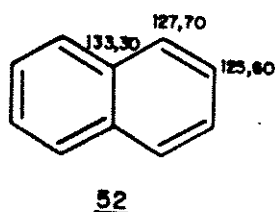
IV.2.1 Lactona do ácido 7'-fenil-naftaleno-8-hidroximetileno-8'-naf-tóico (28)

O espectro de DFL (E-17) da lactona 28 mostrou quinze sinais (tabela 2) na região de carbonos aromáticos e um sinal de alifático. A análise de espectro DEPT (E-18) e posterior comparação com o espectro DFL revelou que oito desses sinais correspondem a carbonos aromáticos protonados e sete correspondem a carbonos quaternários.

Os sinais a 169,62 e 68,20 ppm foram atribuídos respectivamente aos carbonos dos grupos carbonila e metilênico do anel lactônico. Os oito carbonos protonados foram correlacionados aos seus respectivos deslocamentos químicos usando-se como substâncias de referências a bifenila (51) /40/ e as lactonas 27 /41/ e 53 /42/. Desta forma, o sinal a 128,61 ppm foi atribuído a C-6, 128,79 ppm a C-5, 128,10 ppm a C-4 e 128,01 ppm a C-3. Os outros sinais foram correlacionados a C-2'/C-6'(127,90 ppm), C-3'/C-5'(130,01 ppm) e a C-4'(127,97 ppm). A absorção a 120,31 ppm foi atribuída a C-7 pela comparação com o deslocamento químico daquele carbono na lactona 53.



Os sinais correspondentes aos carbonos quaternários foram correlacionados tendo-se o naftaleno (52) /40/ e a lactona 53 /42/ como compostos de referência. Assim, os deslocamentos químicos a 136,22, 134,44, 132,75 e 119,89 ppm foram atribuídos a C-8, C-2, C-1 e C-8' respectivamente. Os carbonos 1' e 7' foram correlacionados aos sinais remanescentes a 142,13 e 140,11 ppm.



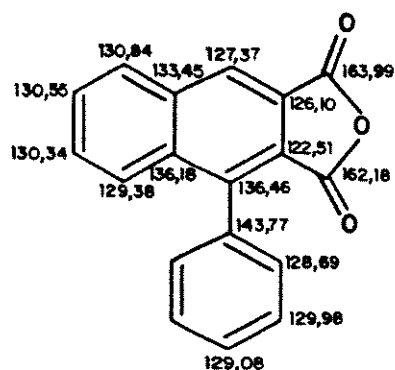
IV.2.2 Anidrido do ácido 7'-fenil-naftaleno-8,8'-dicarboxílico (29)

A análise do espectro de DFL (E-21) do anidrido 29 permitiu visualizar também dezesseis sinais, sendo oito correspondendo aos carbonos quaternários e oito aos carbonos aromáticos protonados. Os sinais a 162,18 e 163,39 ppm foram atribuídos às carbonilas do grupo

anidrido, sendo que o primeiro sinal corresponde à carbonila adjacente a C-8', que estando próxima do grupo fenila, sofre um efeito de proteção.

Nas correlações dos sinais observados para o anidrido 29 usou-se como substância de referência a lactona 28 que apresenta uma estrutura muito semelhante. Desta forma, os sinais correspondentes aos carbonos protonados a 130,84, 130,55, 130,34, 129,38 e 127,37 ppm a foram atribuídos C-6, C-5, C-4, C-3 e C-7, respectivamente. Os sinais a 128,69, 129,98, e 129,08 ppm foram correlacionados a C-2'/6', C-3'/C-5' e C-4', levando em consideração a intensidade das absorções e a presença do grupo carbonila em C-9'. Essas atribuições poderiam ser confirmadas pela utilização do espectro bidimensional de correlação heteronuclear (HETCOR).

Os sinais a 126,10 e 122,51 ppm, correspondentes a carbonos quaternários, foram atribuídos a C-8 e C-8', respectivamente, enquanto que o sinal a 143,77 ppm foi correlacionado a C-1'. Os outros sinais a 136,46, 136,18 e 133,45 ppm foram atribuídos, respectivamente, a C-7', C-1 e a C-2, levando em consideração o efeito do grupo carbonila de C-9 e do grupo fenila de C-7'. Essas atribuições para os carbonos quaternários poderiam ser confirmadas através de irradiações seletivas e comparação com o espectro de acoplamentos totais ou pelo espectro bidimensional de correlação à longa distância (COLOC).



29

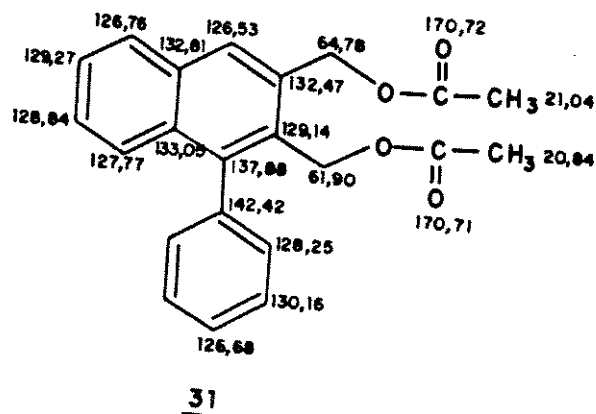
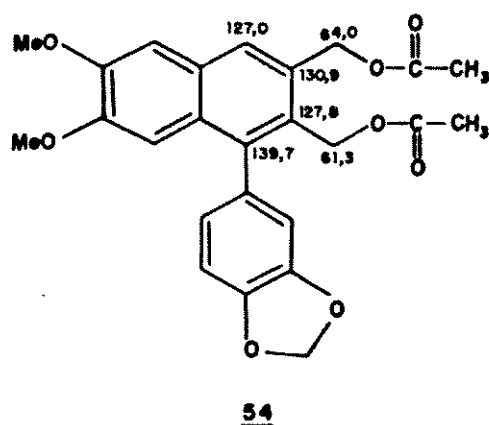
IV.2.3. Diacetato do 8,8'-dihidroximetil-7'-fenil-naftaleno (31)

A análise comparativa entre os espectros DFL (E-27) e DEPT (E-28) do diacetato 31 revelou a existência de quatro sinais na região de carbonos alifáticos (20,84, 21,04, 61,90 e 64,78 ppm) que foram correlacionados imediatamente, nesta ordem, aos carbonos metílicos e metilênicos do grupo metilenoacetoxi ($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$) e os sinais a 162,68 e 163,66 ppm foram atribuídos aos grupos carbonila. Os valores menores de cada par de sinais atribuídos acima referem-se aos carbonos do grupo metilenoacetoxi ligado a C-8' e portanto próximo do efeito de proteção exercido pelo fenila de C-7'.

Os sinais dos carbonos aromáticos do diacetato 31, estando longe da influência do grupo acetoxila, apresentaram valores de deslocamentos químicos próximos aos dos atribuídos aos carbonos do anidrido 29. Assim, os sinais a 126,76, 129,27, e 128,84 ppm foram correlacionados a C-8, C-5 e C-4 respectivamente; os sinais 127,77, 128,25 e 130,16 ppm a C-3, C-2' / C-6; C-3' / C-5' e, finalmente, os sinais a 126,68 e 126,53 ppm foram correlacionados a C-4' e C-7, podendo alguns sinais serem intercambiáveis.

Os sinais pertencentes aos carbonos quaternários foram correlacionados desta forma: 132,81 , 133,05 ppm a C-1 e C-2 e os

siniais a 137,88 e 142,42 ppm a C-7' e a C-1' respectivamente, por comparação com as atribuições feitas para o composto 54 /43/ e para o anidrido 29, ressalvadas as ausências dos grupos substituintes.



IV.3. DERIVADOS DO ÁCIDO PARA-METOXIFENIPROPIÓLICO (35)

IV.3.1 Anidrido do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril) naftaleno-8,8' dicarboxílico (36)

A análise do espectro de DFL (E-38) do anidrido 36 revelou a existência de dezoito siniais, dos quais dois na região de carbonos alifáticos e dezesseis na de carbonos aromáticos.

As correlações dos deslocamentos químicos foram efetuadas utilizando-se como referência as atribuições feitas para o anidrido 29. As duas absorções de carbonos não protonados mais desprotegidos no espectro DFL (E-38) do anidrido 36 foram correlacionados ao grupos carbonila: o sinal a 163,66 ppm foi atribuído à carbonila adjacente a C-8 e o sinal a 162,68 ppm à carbonila ligado a C-8', devido à presença do grupo fenila de C-7'. Os dois siniais observados a 55,66 e 55,43 ppm foram imediatamente correlacionados aos grupos metoxila de C-4 e C-4', podendo os valores serem intercambiados.

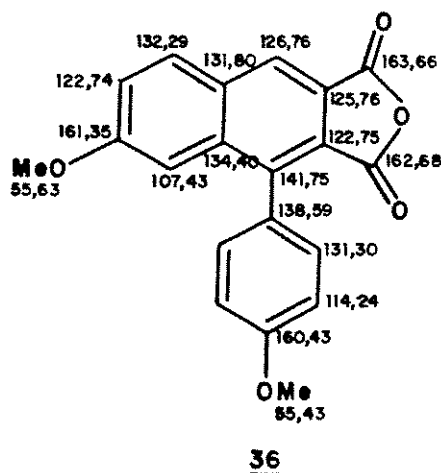
Dos dez sinais atribuídos aos carbonos quaternários através do espectro DEPT (E-39), dois foram correlacionados, inequivocamente, aos carbonos ligados aos grupos metoxila, que exercem um efeito indutivo desprotetor sobre os carbonos aos quais estão ligados diretamente /44/. Assim, o deslocamento a 160,43 ppm foi atribuído a C-4' e o sinal a 161,35 ppm a C-4. Por não sofrerem influência significativa dos grupos metoxila os sinais a 134,40, 125,62, 122,75, podem ser atribuídos, respectivamente, aos carbonos 2, 8 e 8'.

Os sinais a 138,59 e 131,80 ppm foram correlacionados aos carbonos 1 e 1' considerando-se o efeito de proteção do grupo metoxila na posição para àquele substituinte em um anel aromático, em comparação com a mesma posição do anidrido 29. A última absorção de carbono quaternário (141,75 ppm) foi atribuída a C-7' e a desproteção observada talvez possa estar associada à alteração das características do sistema conjugado. Entretanto, essas atribuições requerem uma confirmação que poderia ser realizada pela utilização de acoplamentos a longa distância e técnicas bidimensionais como COLOC.

As absorções a 114,24 e 131,30 ppm mostraram o dobro das intensidades quando comparadas aos outros sinais (E-38), do que se concluiu que podiam ser atribuídas aos carbonos protonados do grupo arila para-substituído. O sinal a 114,24 ppm foi correlacionado aos carbonos C-3' e C-5', já que ambos sofrem o efeito orto de proteção do grupo metoxila, e o sinal a 131,30 ppm foi atribuído aos carbonos C-2' e C-6'. Os sinais a 122,74 e 107,43 foram atribuídos a C-5 e C-3, pois ambos sofrem a proteção do grupo metoxila de C-4, mas o último sofre um efeito adicional do grupo arila, o que justifica sua ocorrência em região de maior proteção quando comparada à de C-5. Por comparação com o anidrido 29, os sinais 132,29 e 126,76 ppm foram

correlacionados a C-6 e C-7, uma vez que esses carbonos foram os menos afetados pela introdução do grupo metoxila no anel naftalênico.

As atribuições dos deslocamentos químicos com os respectivos carbonos no anidrido 36 feitas a partir das análises dos espectros de DFL, DEPT, intensidades dos sinais e influência dos substituinte metoxila foram ratificadas, para os carbonos aromáticos protonados, através da análise do seu espectro HETCOR (E-39a) onde se pôde relacionar diretamente as absorções dos prótons com seus respectivos carbonos. O singlete bem desprotegido a 8,49 ppm foi correlacionado ao próton de C-7, o dubleto a 8,05 ppm, correspondente a um acoplamento orto, foi atribuído ao próton de C-6; o duplo dubleto a 7,42 ppm foi correlacionado ao próton de C-5. Os sinais a 7,1 e 7,36 ppm pertencem aos quatro hidrogênios do anel arila para-substituído, sendo o dubleto mais desprotegido dos prótons ligados a C-2' e C-6' e o outro dubleto pertence aos hidrogênios ligados a C-3' e C-5'. E por último a absorção a 7,24 ppm, um dubleto devido a um acoplamento em meta, foi atribuído ao próton ligado a C-3.



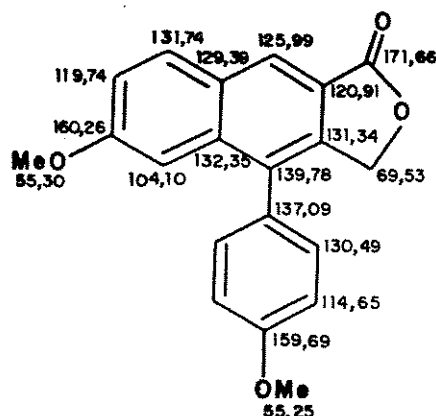
IV.3.2 Lactona do ácido 4-metoxi-7'-(4'-metoxiaril)naftaleno-8'-hidroximetileno-8- naftóico (37)

O espectro de RMN¹³C (E-42) da lactona 37 apresentou dezoito sinais, sendo nove de carbonos quaternários, seis de carbonos aromáticos protonados, devido a simetria no substituinte arila, e três de carbonos alifáticos. Os sinais a 171,66, 69,53, 160,26 e 159,69ppm, foram atribuídos inequivocamente ao grupo carbonila, ao grupo metilênico do anel lactônico e a C-4' e C-4, respectivamente. Outros dois sinais correlacionados imediatamente aos seus respectivos carbonos foram os sinais a 55,25 e 55,30 ppm atribuídos aos grupos metoxila ligado a C-4' e C-4, sendo que esses valores podem ser intercambiados.

Devido à intensidade dos sinais e ao efeito de proteção exercido pelo grupo metoxila em posição orto, atribuímos os sinais a 114,65 e 130,49 ppm aos carbonos C-3'/C-5' e C-2'/C-6', respectivamente. Os carbonos C-3 e C-5 também são protegidos por um grupo metoxila, sendo que o primeiro ainda pode sofrer um efeito de proteção adicional do grupo arila de C-7. Assim, o sinal a 119,74 ppm foi atribuído a C-5 e 104,10 ppm a C-3. Com base nas atribuições efetuadas para o anidrido 37, os sinais a 131,74 e 125,99 foram correlacionados a C-6 e C-7 por não apresentarem mudanças significativas com a redução do grupo carbonila.

Os carbonos quaternários C-1 e C-1', sofrem efeito mesomérico exercido pelo grupo metoxila e devem, portanto, estar mais protegidos que nos seus análogos nos compostos de 28 a 31 e, desta forma, os sinais a 137,09 e 129,39 ppm foram atribuídos a C-1' e C-1, respectivamente.

Devido à introdução do grupo oximetilênico, resultado da redução do grupo carbonila adjacente a C-8', verificou-se que este sofre um efeito de desproteção ao ser comparado com seu análogo no anidrido 36, passando o seu sinal a se localizar a 131,34 ppm. Por outro lado, o carbono adjacente (C-8) ao grupo carbonila remanescente sofreu proteção similar (1,84 ppm) à observada na comparação entre a lactona 28 e o anidrido 29, considerando-se as diferenças estruturais, e o sinal em 120,91 ppm foi atribuído a C-8. Os outros carbonos quaternários apresentaram proteção semelhante e atribuímos, desta maneira, os sinais a 139,78 e 132,55 ppm a C-7' e a C-2, respectivamente.



37

IV.4. DERIVADO DO ÁCIDO 3,4-METILENODIOXI-FENILPROPIÓLICO (41)

IV.4.1 Anidrido do ácido 4,5-metilenodioxi-7'-(3',4'-metilenodioxi- aril) naftaleno-8,8'-dicarboxílico (43)

A análise do espectro de DFL (E-53), e posterior comparação com o DEPT (E-54) do anidrido 43 revelou a presença de dezoito sinais, sendo dois de carbonos alifáticos, seis sinais de carbonos

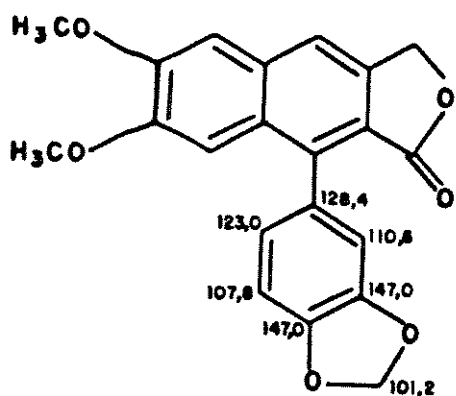
protonados e dez carbonos quaternários. Os dois sinais pertencentes carbonos alifáticos foram correlacionados imediatamente aos carbonos dos dois grupos metilenodioxí: os sinais a 101,70 e 102,82 ppm foram atribuídos, nesta ordem, ao metilenodioxí do grupo arila de C-7' e ao ligado no anel naftalênico.

Dos dez sinais de carbonos quaternários, seis foram correlacionados rapidamente aos seu respectivos carbonos, por se tratarem de dois grupos carbonilas e de carbonos ligados diretamente aos grupos metilenodioxí, o que ocasionou uma grandes desproteção, se comparados aos mesmos carbonos do anidrido 29. Então o sinal 163,62 ppm foi atribuído à carbonila adjacente a C-8 e o sinal a 162,45 ppm ao grupo carbonila ligado a C-8', e as absorções a 148,16, 148,56, 151,18 e 151,88 ppm foram atribuídos respectivamente a C-3', C-4', C-5 e C-4.

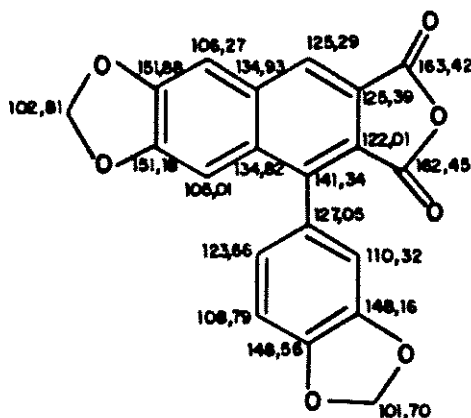
Com base nas atribuições feitas para o anidrido 36 foram correlacionados a C-1, C-2, C-7', C-8 e C-8' os sinais a 134,93, 134,82, 141,34, 125,29 e 122,01 ppm, respectivamente. A absorção a 127,05 ppm foi atribuída a C-1' por comparação com o deslocamento químico do carbono de mesma posição de 2 /45/. Essas atribuições poderiam ser confirmadas através de um espectro de correlação à longa distância (COLOC).

Levando-se em consideração o efeito de proteção exercido pelo grupo metilenodioxí nos carbonos em posição orto no anel, e utilizando-se como substâncias de referência o anidrido 29 (tabela 1) e a justicidina B (2) /45/, os sinais pertencentes aos carbonos aromáticos protonados a 105,01, 106,27, 108,79 e 110,32 ppm forma correlacionados a C-3, C-6, C-5' e C-2', respectivamente, enquanto que os outros dois sinais forma atribuídos a C-7 (125,29 ppm) e a C-6'

(123,66 ppm). Essas atribuições poderiam ser confirmadas, como no caso do anidrido 36, pelo espectro de HETCOR.



2



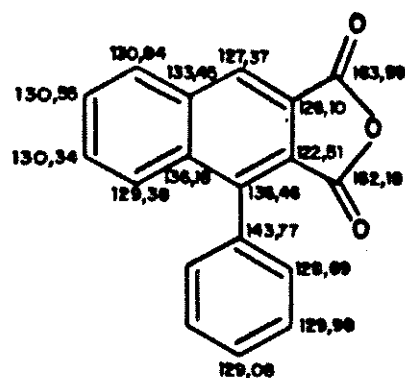
43

IV.5 ANÁLISE COMPARATIVA DOS ANIDRIDOS E LACTONAS

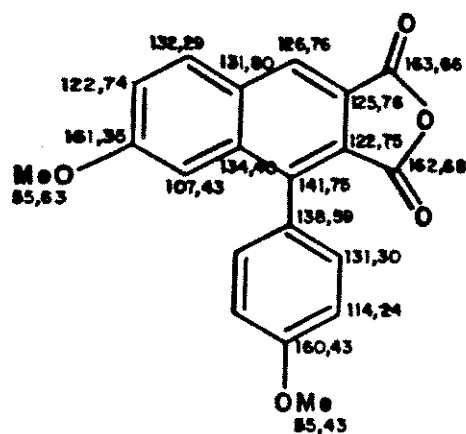
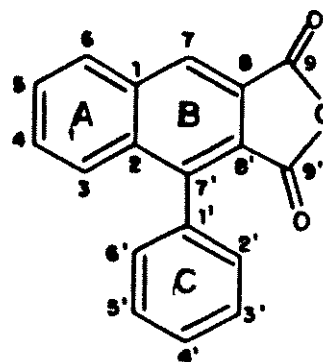
A introdução de grupos substituintes oxigenados (metoxila e metilenodíoxi) nos anéis A e C, como também a redução de um dos grupos carbonila, mostraram mudanças significativas que foram observadas na comparação dos deslocamentos químicos dos anidridos 29, 36 e 43, e na confrontação dos anidridos 29 e 36 com as lactonas 28 e 37.

As diferenças observadas nos deslocamentos químicos de RMN^1H , já comentadas no Capítulo III, e os acoplamentos entre os prótons dos anidridos 29, 36 e 43 e da lactona 37 podem ser melhor visualizados nos espectros expandidos na região de δ ,5-8,5 ppm, E-65, E-66, E-67 e E-68, respectivamente. As mudanças ocorridas nos deslocamentos químicos de RMN^{13}C são comentadas a seguir.

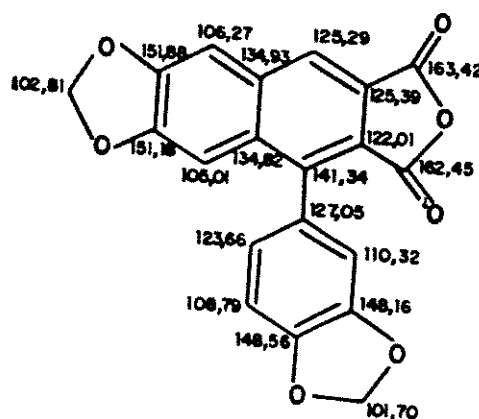
I. V. 5.1 Comparação entre os anidridos 29, 36 e 43



29



36



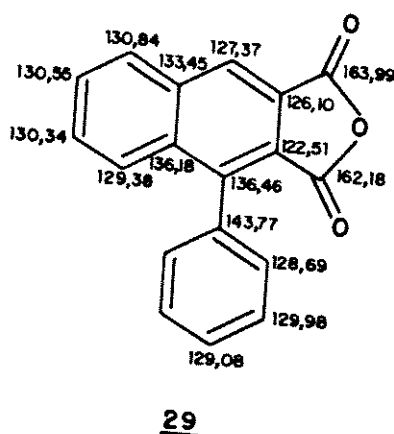
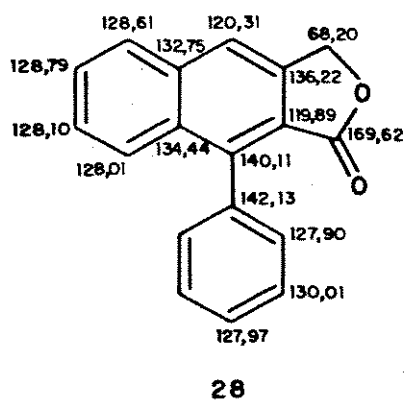
43

Quando comparamos os deslocamentos químicos de RMN¹³C dos anidridos 29 e 36 foi possível observar os efeitos marcantes e característicos do grupo metoxila de desproteção na posição ipso e de proteção nas posições orto e para àquele grupo. Desta maneira, em 36 os carbonos 4 e 4' mostraram-se desprotegidos, enquanto que os carbonos C-1, C-3, C-5 (anel A) e C-3'/C-5' (anel C) apresentaram-se protegidos, ocorrendo pequena desproteção nas posições meta aos grupos metoxila.

Por outro lado, a presença do grupo metilenodioxí no anidrido 43 também ocasionou mudanças nas posições ipso, orto e para com relação a 29, como mostraram os deslocamentos químicos de C-1, C-3 e C-6 (sofreram proteção) e C-4 e C-5 (apresentaram desproteção). No anel C, as mudanças observadas foram de proteção em C-1', C-2', C-5' e C-6' e de desproteção nos carbonos 3' e 4'.

A desproteção de C-7' observada nos anidridos 36 e 43, em comparação com o mesmo carbono de 29, parece estar associada às alterações do sistema conjugado que podem ter ocorrido com a introdução do grupo metoxila na posição 4. O grupo arila de C-7' se encontra fora do plano do anel naftalênico /43/ e sua conjugação é prejudicada, fazendo em que a influência do grupo metoxila de C-4' seja pouco significativa nos anéis A e B.

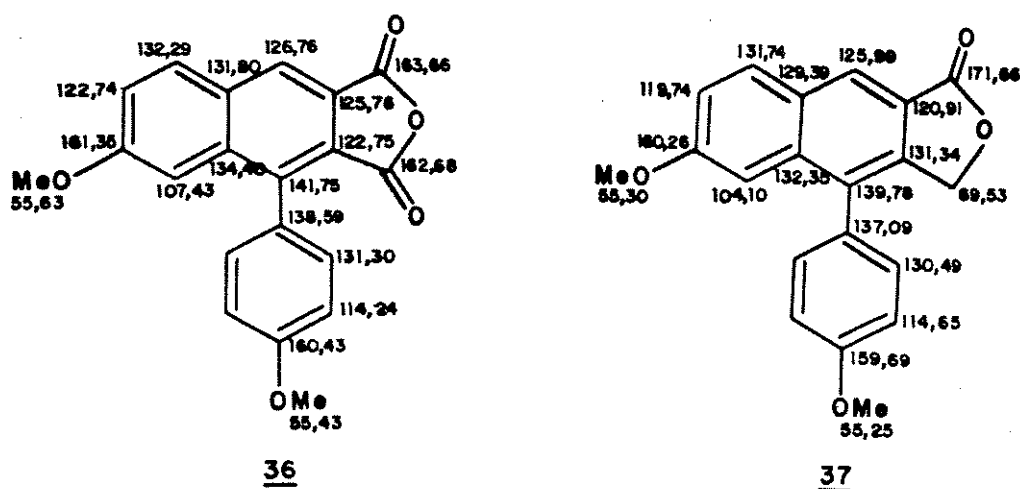
I.V.5.2 Comparação entre a lactona 28 e o anidrido 29



Diferenças importantes foram observadas na comparação dos deslocamentos químicos da lactona 28 e do anidrido 29, como o sinal de único carbono correspondente ao grupo carbonila de C-9' a 169,62 ppm e

da absorção do grupo metilênico a 68,20 ppm. A presença do grupo carbonila em C-9' ocasionou também mudanças significativas nos carbonos vizinhos, em relação ao anidrido: desproteção em C-8 (136,22 ppm) e C-7' (140,11 ppm) e proteção em C-8' (119,89 ppm). A proteção observada em C-1 (132,76 ppm) e C-7 (120,31 ppm) em 28, em relação a 29, indica que ocorre uma forte perturbação dos carbonos do sistema naftalênico (os outros carbonos do anel A também mostraram-se desprotegidos em 29) quando o grupo anidrido está presente.

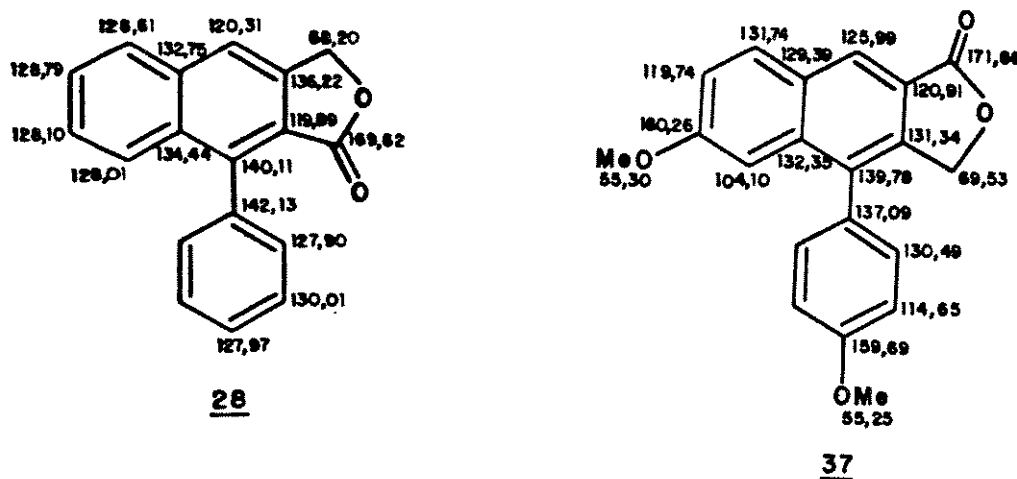
I.V.5.3 Comparação entre o anidrido 36 e a lactona 37



As principais mudanças verificadas nos deslocamentos de RMN¹³C quando o anidrido 36 foi transformado na lactona 37 foram a presença de apenas um grupo carbonila (C-9, 171,66 ppm), mais desprotegido que no anidrido, e a absorção do carbono metilênico do anel lactônico (C-9, 69,53 ppm). Outras diferenças significativas, decorrentes da ausência da carbonila em C-9', apareceram nos deslocamentos químicos de C-8/120,91 ppm e C-7'/139,78 (proteção) e C-8'/131,34 ppm (desproteção).

Além dessas diferenças, a redução do grupo carbonila de C-9' levou a uma mudança na conjugação do sistema naftalênico, como foi observado também na comparação entre 28 e 29, ocasionando proteção nos outros carbonos dos anéis A e B, em relação ao anidrido 36.

I.V.5.4 Comparação entre as lactona 28 e 37

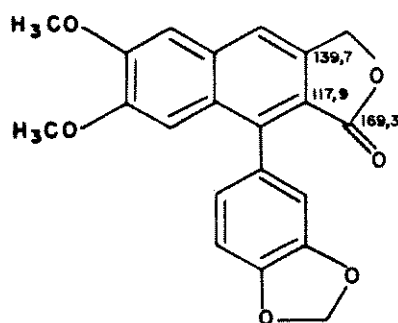


As lactonas 28 e 37, resguardada a influência dos grupos metoxila, mostraram diferenças na absorção do grupo carbonila: o grupo carbonila de 28 apresenta o sinal a 169,62 ppm (C-9') enquanto que em 37 o sinal de C-9 foi registrado a 171,66 ppm. Essa diferença parece estar relacionada à interações espaciais com grupo fenila de C-7', na lactona 28.

Outras diferenças que podem ter sido pouco influenciadas pelos grupos metoxila foram as observadas nos carbonos 8 e 8'. Na lactona 28 C-8 e C-8' mostraram sinais a 136,22 e 119,89 ppm, respectivamente, ao passo que em 37 as absorções dos mesmos carbonos ocorreram em 120,91 e 131,34 ppm.

Considerando que os valores encontrados para 28 estão em boa

concordância com os correlacionados à justicidina B (2) /43/, parece razoável afirmar que as absorções a cerca de 169,5 (C-9'), 120 (C-8') e 136 ppm (C-8) são características de lactonas 7'-arilnaftalênicas com grupo carbonila em C-9'. Já os sinais em torno de 171,5, 120 e 130, atribuídos aos carbonos C-9, C-8 e C-8', respectivamente, podem ser associados a lactonas 7'-arilnaftalênicas com grupo carbonila em C-9 nas quais as diferenças estruturais não sejam muito grandes com relação a 27.



2

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES

A redução do anidrido 36, com boridreto de sódio, forneceu preferencialmente a lactona com grupo carbonila em C-9.

A síntese dos ácidos arilpropíóicos é fundamental porque é a pureza do ácido sintetizado que vai garantir a obtenção do anidrido e consequentemente da lactona com bom rendimento.

Os efeitos esperados dos substituintes oxigenados nos deslocamentos químicos dos carbonos aromáticos foram ratificados, ou seja, proteção nas posições orto e para e desproteção na posição ipso ao substituinte.

A posição do grupo carbonila, em C-9 ou C-9', afeta os deslocamentos químicos dos carbonos vizinhos. Estas diferenças podem auxiliar na distinção entre os isômeros retro e normal.

A presença do grupo arila ligado no C-7' possibilita a diferenciação dos grupos carbonila dos anidridos e lactonas sintetizados.

CAPÍTULO VI

PARTE EXPERIMENTAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS

As cromatografias em coluna foram feitas utilizando-se sílica gel 0,05-0,20 mm. As dimensões das colunas variavam de acordo com a quantidade de adsorvente utilizada. As cromatografias em camada delgada foram feitas utilizando-se sílica gel GF254 Merck A.G. suspensas em água destilada e distribuídas em camadas de 0,25 mm sobre placas de vidro de 5 x 20 cm, 10 x 20 cm, usando-se um aparelho Quickfit. Essas cromatografias foram reveladas com lâmpada ultravioleta, iodo ressublimado e/ou solução ácida de anisaldeído.

Os critérios de pureza adotados foram a verificação de um intervalo máximo de 2°C no ponto de fusão, e/ou uma só mancha na cromatografia em camada delgada em diversos sistemas de solventes.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Melther, modelo FP52, com registrador automático FP52, acoplado a um microscópio de luz polarizada da marca Carl Zeiss.

Os reagentes e solventes utilizados foram analiticamente puros de diversas marcas. Quando era necessário maior pureza foram feitas destilações ou purificações.

Os espectros na região do infravermelho foram obtidos em nujol, filme ou pastilhas de KBr, em um instrumento Perkin Elmer 337, sendo utilizada como referência a absorção em 1601 cm^{-1} de um filme de poliestireno ou em um instrumento Perkin Elmer 1600/ Série FTIR.

Os espectros de ressonância magnética nuclear protônica (RMN ^1H) foram obtidos em um instrumento Bruker AW-80 ou Varian modelo Gemini 300 (300 MHz) a temperatura ambiente. O solvente utilizado foi o clorofórmio deuterado, salvo indicação contrária, tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades δ (ppm) e as constantes de acoplamentos em Hz.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono de ^{13}C (RMN ^{13}C) foram obtidos em soluções de clorofórmio deuterado ou de dimetilsulfóxido, utilizando-se como referência interna o tetrametilsilano (TMS) ou água deuterada respectivamente. O instrumento usado foi um espectrômetro Varian modelo Gemini 300 ou Bruker 300 (300 MHz).

DERIVADOS DO ÁCIDO TRANS-CINÂMICO (17)

Ácido trans-cinâmico (17)

O ácido trans-cinâmico (17) foi recristalizado em acetona e apresentou ponto de fusão 134,5-135,6°C. Foi caracterizado através do seu éster metílico 21.

Cinamato de metila (21)

Em um balão de duas bocas equipado com um condensador de refluxo contendo 27,36 g do ácido trans-cinâmico (17) foi adicionada uma solução gelada de 150 ml de metanol e 7,8 ml de H₂SO₄ concentrado. A mistura foi refluxada por 7 horas. O solvente foi concentrado e o resíduo dissolvido em diclorometano, lavado com solução de NaOH a 10 %, secado sob sulfato de sódio, filtrado e o solvente evaporado fornecendo 29,24 g (74,34%) do éster 21.

Éster metílico 21:

p.f: 33,5-34,6 °C ;

I.V. (nujol, E-1): 1719 cm⁻¹(νC=O); 1638,0 cm⁻¹(ν C=C); 1578, 1440 cm⁻¹(ν C=C aromático);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-2)δ: 3,8 (s, 3H, CH₃); 6,45 (d, 1H, J=16 Hz, H-C=C-H); 7,2-7,6 (s, 5H, Ar); 7,7 (d, 1H, J=16Hz, H-C=C-H).

α,β Dibromocinamato de metila (22)

Em um balão de duas bocas, imerso em banho de gelo, equipado com condensador de refluxo e funil de adição com equalizador de pressão, contendo o éster 21 (22,29 g, 138 mmol) dissolvido em 100 ml de CCl₄ foi adicionada uma solução de Br₂ (6,91 ml) em 10 ml de CCl₄ num período de 20 minutos. O meio reacional foi mantido em banho de

gelo por 3 horas sob agitação magnética. Em seguida a mistura foi transferida para um béquer e o solvente foi evaporado espontaneamente numa capela. O resíduo cristalino obtido foi lavado e mantido sob hexano na geladeira. Foram obtidos 36,16g (81,68%).

Éster dibromado 22:

p. f: 118,0 -119,0°C;

I. V. (nujol, E-3): 1738,0 cm^{-1} (ν C=O); 1500,0 e 1434,0 cm^{-1} (ν C=C aromático);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-4) δ : 3,95 (s, 3H, OCH₃); 4,8 (d, 1H, J= 12 Hz, CHBr-CHBr); 5,3 (d, 1H, J= 12 Hz, CHBr-CHBr); 7,4 (s, 5H, Ar).

Ácido Fenilpropióico (23)

Num balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo foi colocada uma solução alcalina resultante da dissolução de 23,16 g de KOH em 100 ml de etanol. Em seguida foi adicionado à solução, o éster dibromado 22 (29,52 g, 92 mmoles) e a mistura reacional foi refluxada por um período de 7 horas.

A mistura foi refriada e o sal separado por filtração. O filtrado foi tratado com HCl concentrado e o precipitado novamente separado por filtração. O segundo filtrado foi concentrado à vacuo fornecendo um resíduo escuro. Os sais e o resíduo foram tratados, separadamente, com dissolução em água destilada, seguida de acidificação com H₂SO₄ a 20% até o meio ficar fortemente ácido. A combinação dos precipitados forneceu 8,07g (60,30%) do ácido 23. A recristalização do ácido 23 foi feita com tetracloreto de carbono.

Ácido 23:

p. f: 134-135°C;

I. V. (KBr, E-5): 3240 -2400 cm^{-1} (ν O-H); 2200 cm^{-1} (ν C \equiv C);

1680 cm^{-1} (ν C=O); 1580, 1420 cm^{-1} (C=C aromático);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-6) δ : 7,2-7,8 (m, 5H, Ar); 9,2 (s, 1H, COOH)

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-7) δ : tabela 01

Fenilpropiolato de sódio (24)

O ácido 23 (2,03 g; 13,90 mmoles) foi dissolvido em 40 ml de metanol e a solução obtida foi vertida num balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo. Em seguida 1,16 g de bicarbonato de sódio foi adicionado ao meio reacional e a mistura foi agitada, a temperatura ambiente, por aproximadamente 14 horas. Após este período o solvente foi evaporado, ocorrendo a precipitação de um sólido branco.

Sal do ácido 24:

I.V. (nujol, E-9): 1580, 1390 cm^{-1} (ν COO⁻).

Álcool cinamílico (25):

O álcool cinamílico (25), Carlo Erba, foi recristalizado em éter etílico/éter de petróleo.

Álcool 25:

p.f: 33-35°C;

I.V.C KBr, E-10): 3346,0 cm^{-1} (ν O-H); 1654,0 cm^{-1} (ν C=C);
1493,0 cm^{-1} (δ CH₂);

RMN¹H (CDCl₃ / TMS, E-11) δ : 1,8 (s, 1H, OH); 4,2 (d, 2H, -CH₂); 6,0-6,8 (m, 3H, HC=CH₂); 7,2 (s, 5H, Ar).

Brometo de Cinamila (26)

O álcool 25 (6g; 44 mmoles) foi dissolvido em 6 ml de colidina e transferido para o balão de 2 bocas, imerso em banho de

gelo. Em seguida foi adicionado brometo de lítio (3,91 g; 0,45 mmol) dissolvido em 50 ml de DMF. Ao meio reacional foi adicionado lentamente 3,5 ml de cloreto de metanossulfonila. A mistura foi agitada durante 2h a 0°C. O meio reacional foi vertido num béquer contendo água-gelo e a fase aquosa foi extraída com hexano/ éter etílico 1:1. A fase etérea foi lavada com uma solução saturada de nitrato de cobre, foi secada sob sulfato de sódio e após evaporação do solvente forneceu 4,31 g de um produto levemente amarelado.

Lactona do ácido 7'-fenil-7,8 - diidro-8-hidroximetileno-8'-naftóico (27)

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo foi colocado o brometo 26 (2,70 g; 13,7 mmoles) dissolvido em 30 ml de DMF. Em seguida foi adicionado o sal 24 (2,76 g; 16,4 mmoles) dissolvido em DMF e o meio reacional foi mantido sob refluxo por 8 horas. Após esse período a mistura foi filtrada sob cloreto de sódio e o solvente evaporado, até o aparecimento de um resíduo sólido. Este resíduo foi lavado com éter etílico e recristalizado com diclorometano/metanol fornecendo 930 mg (24%).

Lactona insaturada 27:

p.f.: 195,5-196°C;

I.V. (nujol, E-12): 1740 cm^{-1} (ν C=O); 1630 cm^{-1} (ν C=C); 1580, 1520, 1530, cm^{-1} (ν C=C aromático);

RMN^1H (CDCl_3/TMS , E-13) δ : 2,70-3,80 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$); 4,0 (1H, t, θ'/β); 4,70 (1H, t, θ'/α); 6,80-7,60 (m, 9H, Ar);

Lactona do ácido 7'-fenil-8-hidroximetileno-8'-naftóico (28)

Uma mistura da lactona 27 (110 mg; 41,98 mmol) com 110 mg Pd/C 10% foi aquecida a 180°C por 30 minutos. Em seguida o meio reacional foi esfriado e a mistura foi extraída com clorofórmio, secada com sulfato de sódio, filtrada e o solvente evaporado. O precipitado obtido foi recristalizado em metanol, fornecendo 30 mg da lactona 28.

Lactona aromatizada 28:

p. f.: 184,5-185,7°C;

I. V. (KBr, E-15): 1760 cm^{-1} (ν C=O); 1620 cm^{-1} (ν C=C aromático); 690, 740 cm^{-1} (δ C-H fenila monosubstituída)

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-16) δ : 5,4 (s, 2H, -CH₂-); 7,2-8,0 (m, 10H, Ar).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-17) δ : tabela 2

Anidrido do ácido 7'-fenil-naftaleno-8,8'-dicarboxílico (29)

Em um balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo foi colocado anidrido acético (6,5ml), o ácido 23 (1,62g; 12 mmoles) e a solução foi refluxada por 5 horas. O meio reacional foi colocado em banho de gelo, ocorrendo a precipitação de um sólido amarelo que foi filtrado, lavado com ácido acético gelado, seguido de hexano e a massa obtida foi de 500 mg (34%).

Anidrido 29:

p. f.: 256,5-258,0°C;

I. V. (KBr; E-19): 1831,0 e 1772,0 cm^{-1} (ν C=O); 1608,1409.4 cm^{-1} (δ C-H aromático);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-20) δ : 7,0-8,0 (m, 9H, Ar); 8,5 (s, 1H, H-7);

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-21) δ : tabela 2

8,8'-Dihidroximetil-7'-fenil-naftaleno (30)

A uma suspensão de LiAlH_4 (176mg) em THF seco foi adicionado o anidrido 29 (350 mg; 201 mmol) dissolvido em 50 ml de THF e o meio reacional foi agitado magneticamente, à temperatura ambiente, durante 4 horas. O excesso de hidreto foi destruído com éter etílico apenas destilado e depois com água destilada. A fase orgânica foi separada e a aquosa extraída com éter etílico. As fases orgânicas foram reunidas, secadas e evaporadas, fornecendo um produto branco de massa 210 mg que foi purificado numa coluna de sílica gel usando-se uma solução de hexano/acetato de etila a 20% como eluente, sendo obtidos 130 mg (41,4%)

Diol 30:

p.f.: 149,5-152,8°C;

I.V. (filme, E-23): 3349,2 cm^{-1} (ν O-H); 2922,8 (ν CH₂); 1490 (δ CH₂); 751,7, 703,7 cm^{-1} (δ C-H benzeno momosubstituído);
RMN¹H(CDCl₃/TMS, E-24) δ : 4.62 (s, 2H, CH₂(C-8')); 4,95 (s, 2H, CH₂(C-8)); 7,2-7,8 (m, 10H, Ar);

Diacetato do 8,8'-dihidroximetil-7'-fenil-naftaleno (31)

O diol 30 (80 mg; 30 mmoles) foi dissolvido em 10 ml de piridina e em seguida foi adicionado 20 ml de anidrido acético. A solução resultante foi agitada magneticamente, a temperatura ambiente, durante um noite. Após esse período a mistura reacional foi vertida num béquer contendo água destilada, foi extraída com clorofórmio e a fase orgânica foi secada, evaporada fornecendo um óleo viscoso amarelado que foi purificado por cromatografia em coluna.

Diacetato 31:

I. V. (filme, E-25): 1740,0 cm^{-1} (ν C=O); 1492,0 cm^{-1} (δ CH_2); 755,0 e 704,0 cm^{-1} (δ C-H, fenila monosubstituído);

RMN^1H (CDCl_3/TMS , E-26) δ : 2,0 (s, 3H, C-8': $\text{CH}_2\text{OCO}-\text{CH}_3$); 2,13 (s, 3H, C-8: $\text{CH}_2\text{OCO}-\text{CH}_3$); 5,06 (s, 2H, C-8': $-\text{CH}_2$); 5,38 (s, 2H, C-8: $-\text{CH}_2$); 7,2-7,5 (m, 8H, Ar); 7,89 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$, H-5); 7,94 (s, 1H, H-7);

RMN^{13}C (CDCl_3/TMS , E-27) δ : tabela 2

DERIVADOS DO ÁCIDO PARA-METOXI-TRANS-CINÂMICO (18)

Ácido p-metoxi-trans-cinâmico (18) /46/

Em um balão de duas bocas, conectado a um condensador de refluxo foi colocado o p-metoxibenzaldeído 32 (15g; 110 μmoles), 50 ml de piridina. Em seguida foi adicionado ácido malônico (20,65 g) e o meio reacional foi aquecido até 60°C para a completa dissolução do ácido malônico, depois foi adicionada piperidina (2ml) e a mistura reacional ficou sob refluxo durante 6 horas. Após esse período, o conteúdo do balão foi vertido num béquer contendo água destilada, acidificado com HCl concentrado e filtrado a vácuo. Após secagem o produto apresentou massa de 19,42 (98,42%) que apresentou espectro de infravermelho compatível com o ácido 18 e foi submetido a esterificação.

Para-metoxi-trans-cinamato de metila (33)

A esterificação do ácido 18 (7,55 g; 42,4 μmoles) com 120 ml de metanol e 4 ml de H_2SO_4 , pelo mesmo procedimento de síntese do éster 21, forneceu o éster 33, 6,45g (79,6%).

Éster 33:

p. f.: 77,5-79,0 °C.

I. V. (nujol, E-29): 1717,0 cm^{-1} (ν C=O); 1637,0 cm^{-1} (ν C=C); 1601,0 1575 cm^{-1} (ν C=C aromático);

RMN¹H (CDCl₃/TMS; E-30) δ : 3,8 (s, 3H, CH₃-O -Ar); 3,9 (s, 3H, COOCH₃); 6,2 (d, 1H, J=14 Hz, H-C=C-H); 6,9 (d, 2H, J=8Hz, H-3 e H-5); 7,5 (d, 2H, J=8 Hz, H-2 e H-6); 7,7 (d, 1H, J=14 Hz, H-C=C-H).

α, β Dibromo-p-metoxicinamato de metila (34)

A bromação do p-metoxicinamato de metila 33 (6,45 g; 33 mmoles) em 70 ml de CCl₄ foi realizada com 2,0 ml (38,98 mmoles) de Br₂, de forma análoga à efetuada para a obtenção do éster 22 e a massa obtida 9,68g (81,68%).

Éster dibromado 34:

p. f.: 117,0-119 °C;

I. V. (nujol, E-31): 1745,5 cm^{-1} (ν C=O); 1608,0, 1584,0 cm^{-1} (ν C=C aromático); 833,0 cm^{-1} (δ C-H anel p-substituído);

RMN¹H (CDCl₃/TMS; E-32) δ : 3,8 (s, 3H, CH₃-O-Ar); 3,9 (s, 3H, COOCH₃); 4,8 (d, 1H, J=16 Hz, BrCH-CHBr); 5,4 (d, 1H, J= 16Hz, BrCH-CHBr); 6,8 (d, 2H, J= 8 Hz, H-3 e H-5); 7,4 (d, 2H, J=8 Hz, H-2 e H-6).

Ácido para-metoxifenilpropiólico (35)

Em um erlemmyer de 250 ml foi colocado o éster dibromado 34 (6,88 g; 18,6 mmoles) e em seguida foi adicionadao uma solução de KOH, 4,84 g em 25 ml de metanol. A mistura foi aquecida em banho-Maria mantendo-se o pH do meio entre 9 e 10, até evaporação total do

metanol.

O resíduo foi dissolvido em água destilada, seguida da adição de uma solução gelada de H_2SO_4 a 40% ficando o meio fortemente ácido o que ocasionou a precipitação de um sólido amarelo cristalino. Foram obtidos 1,95g (44%)

Ácido 35:

p. f.: 141,0-142,5°C;

I. V. (NaBr, E-33): 3000-2500 cm^{-1} (v C-OH); 2200 cm^{-1} (v C=C); 1679,0 cm^{-1} (v C=O);

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-34)δ: tabela 1

Anidrido do ácido 4 -metoxi-7' -(4'-metoxiaril) naftaleno-8,8'-dicarboxílico (36)

O ácido 35 (1,5 g; 8,52 mmoles) dissolvido em 30 ml de diclorometano foi colocado num balão de duas bocas equipado com condensador de refluxo e tubo de cloreto de cálcio. O meio reacional foi resfriado em banho de gelo e em seguida DCC (3,53 g; 17,06 mmoles) dissolvido em 100 ml de diclorometano foi adicionado num período de 45 minutos. O banho de gelo foi retirado, mantendo-se a agitação magnética, à temperatura ambiente por uma noite. Após esse período uma filtração foi feita para retirar o precipitado de diciclohexiluréia do meio reacional. O solvente foi evaporado, ao resíduo foi adicionado clorofórmio, seguido de éter etílico e resfriamento em banho de gelo forneceu um produto cristalino brilhante. A purificação do anidrido 36 foi realizada em coluna de sílica (H=11cm; φ= 2cm) usando-se diclorometano com o eluente sendo obtidos cristais amarelos e brilhantes com massa de 470 mg (33%).

Anidrido 36:

p. f.: 218-218,5°C;

I. V. (nujol, E-36): 1833,4 cm^{-1} e 1769,2 cm^{-1} ($\nu \text{C}=\text{O}$); 1609,0; 1512,0 e 1463 cm^{-1} ($\nu \text{C}=\text{C}$ aromático); 1254 cm^{-1} ($\nu \text{C}-\text{O}-\text{C}$ aromático);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-37) δ : 3,8 (s, 3H, C-4': OCH₃); 3,95 (s, 3H, C-4 : OCH₃); 7,1 (d, 2H, J=8,06 Hz, H-3' e H-5'); 7,24 (d, 1H, J=2,35 Hz, H-3); 7,36 (d, 2H, J=8,06 Hz; H-2' e H-6'); 7,42 (dd, 1H, J=8,06 Hz, J=2,35 Hz, H-4); 8,05 (d, 1H, J=8,06 Hz, H-6); 8,49 (s, 1H, H-7);

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-38) δ : tabela 2

Lactona do ácido 4 -metoxi-7'-(4'-metoxiaril)naftaleno-8'-hidroximetileno -8-naftóico (37)

Em um balão de duas bocas, equipado com condensador de refluxo, foi colocado NaBH₄ (0,034 g, 0,90 mmoles) e 6 ml de THF. O o balão foi imerso em banho de gelo e em seguida foi adicionado o anidrido 36 (150mg, 0,45 mmoles) dissolvido em 10 ml de THF. O banho de gelo foi retirado e o meio ficou sob aquecimento a 50°C durante 5 horas. Após esse período, o aquecimento foi retirado e à mistura foi adicionado HCl 1:1, seguido de éter etílico.

A fase etérea foi lavada com bicarbonato de sódio, secada sob sulfato de sódio e a evaporação de solvente forneceu 100 mg de um precipitado amarelado. A purificação foi feita em placa preparativa, usando-se uma solução de diclorometano/ acetato de etila a 10% como eluente e sendo obtidos 55 mg da lactona 37.

Lactona 37:

I. V. (nujol, E-40): 1750 cm^{-1} ($\nu \text{C}=\text{O}$); 1241 cm^{-1} ($\nu \text{C}-\text{O}-\text{C}$); 830,1 cm^{-1} ($\delta \text{C}-\text{H}$ fenila p-substituída);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-41) δ : 3,77 (s, 3H, OCH₃); 3,92 (s, 3H,

OCH₃), 5,22 (s, 2H, CH₂O), 7.08 (d, 2H, J=8,7 Hz, H-3'e H-5'); 7,25 (dd, 1H, J= 9 Hz, J= 2,4 Hz, H-5), 7,26 (d, 1H, J= 2,4 Hz, H-3); 7,32 (d, 2H, J= 8,70 Hz, H-2'e H-6'); 7,96 (d, 1H, J= 9,3 Hz, H-6); 8,40 (s, 1H, H-7)

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-42)δ: tabela 2

DERIVADOS DO ÁCIDO 3,4-METILENODIOXI-TRANS-CINÂMICO (19)

Ácido 3,4-metilenodioxi-trans-cinâmico (19)

A condensação do piperonal (38) (15 g; 0,1 mol) com 30 g de ácido malônico, em 50 ml piridina e 2 ml de piperidina, foi realizada usando-se o mesmo procedimento de obtenção do ácido 18. A massa obtida foi de 17,65 g (91,45%) e ácido 19 caracterizado espectroscopicamente, RMN¹H, através do seu éster metílico. O ácido 18 apresentou ponto de fusão 231,3-233,1 °C.

3,4-Metilenodioxicinamato de metila (39)

A esterificação do ácido 19 (13,42 g; 89,46 mmoles) com metanol e ácido sulfúrico, pelo mesmo procedimento de síntese do éster 21 forneceu 9,79 g (72,95%).

Éster 39:

p. f.: 136-137°C;

I. V. (nujol, E-44): 1705, cm⁻¹ (ν C=O); 1626,0 cm⁻¹ (ν C=C); 1497,0 cm⁻¹ (δ CH₂);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-45)δ: 3,4 (s, 3H, OCH₃); 5,9 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,2 (d, 1H, J=16 Hz, H-C=C-H); 6,8-7,2 (m, 3H, Ar); 7,2 (1H, d, J=16 Hz, H-C=C-H).

α, β Dibromo-3,4-metilenodioxicinamato de metila (40)

A bromação do éster 39 (6,55 g; 32 μ moles), em 40 ml de tetracloreto de carbono, foi realizada com 2,0 ml de bromo de forma análoga àquela efetuada para a obtenção do éster 22. A massa do éster 40 obtida foi de 10,67g (91,74%).

Éster dibromado 40:

p. f.: 100,6-102,0°C;

I. V. (nujol, E-46): 1743,0 cm^{-1} (ν C=O); 1496,0 cm^{-1} (δ CH₂);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-47) δ : 3,8 (s, 3H, OCH₃); 4,6 (d, 1H, J=12 Hz, CHBr-CHBr) 5,2 (d, 2H, J=12 Hz, CHBr-CHBr); 6,0 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,6-7,0 (m, 3H, Ar).

Ácido 3,4-metilenodioxi-fenilpropiólico (41)

A deidrobromação do éster 40 (6,2 g; 16,97 μ moles) com 4,46 g de KOH em 25 ml de metanol, pelo mesmo procedimento de obtenção do ácido 35 forneceu 1,53 g (47,2%) do ácido 41.

Ácido 41:

p. f.: 152,5-154,5°C;

I. V. (KBr, E-48): 3450-2500 cm^{-1} (ν O-H); 2200 cm^{-1} (ν C \equiv C); 1678 cm^{-1} (ν C=O); 1490 cm^{-1} (δ CH₂);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-49) δ : 6,04 (s, 2H, O-CH₂-O); 6,84 (d, 1H, J=8,29 Hz, H-5); 7,03 (d, 1H, J=1,50 Hz, H-2); 7,19 (dd, 1H, J=8,29, J=1,50 Hz).

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-50) δ : tabela 02

Anidrido do ácido 4,5-metilenodioxi-7'-(3',4'-metileno-dioxiaril) naftaleno-8,8'-dicarboxílico (43)

A ciclização do ácido 41 (1,3 g; 6,84 mmoles), em 7,0 ml de anidrido acético, foi feita usando-se o mesmo procedimento efetuado na obtenção do anidrido 29.

Anidrido 43:

p. f.: 242-244°C;

I. V. (nujol, E-51): 1831,0 cm^{-1} e 1767,0 cm^{-1} (ν C=O); 1496,0 cm^{-1} (δ CH₂); 1256 cm^{-1} (ν =C-O-C);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-52) δ : 6,09-6,11 (dd, 2H, J=5,40 Hz, J=1,2 Hz, C-3'e C-4': O-CH₂-O); 6,17 (s, 2H, C-4e C-5: O-CH₂-O); 6,82 (dd, 1H, J=5,40 Hz, J=1,8 Hz, H-6'); 6,83 (d, 1H, J=1,5 Hz, H-2'); 7,00 (d, 1H, J=8,4 Hz, H-5'); 7,22 (s, 1H, H-3); 7,38 (s, 1H, H-6), 8,30 (s, 1H, H-7);

RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-53) δ : tabela 2

DERIVADOS DO ÁCIDO 3,4-DIMETOXI-TRANS-CINÂMICO (20)

Veratraldeído (45) /47/

Em um balão de três bocas, equipado com condensador de refluxo e dois funis de adição, foi colocada a vanilina (43) (11 g; 72 mmoles) seguido de 40 ml de água quente. O meio reacional foi mantido a uma temperatura de 65°C, sendo adicionados 30 ml de uma solução alcalina quente (9,0 g de NaOH em 65 ml de água). Foi feita uma adição alternada entre o sulfato de dimetila (16,03 ml; 170 mmoles) e a solução alcalina restante, ficando o meio sob aquecimento por mais 45 minutos. Após esse período a fase aquosa foi extraída com éter

etílico e a fase orgânica resultante foi lavada com solução de NaOH e depois com água destilada e secada com sulfato de sódio. A evaporação do solvente forneceu um material sólido cristalino com massa 10,06g (83,27%).

Aldeído 45:

p.f.: 42,5-44,5°C (lit. /48/: 42-46°C)

I.V. (KBr, E-55): 2850 cm^{-1} (v CH_3); 1685,3 cm^{-1} (v C=O);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-56) δ : 4,0 (2xs, 6H, OCH₃); 6,8-7,6 (m, 3H, Ar); 9,8 (s, 1H, COH).

Ácido 3,4-dimetoxi-trans-cinâmico (20)

A condensação do veratraldeído (44) (13,37 ; 81 mmoles) com o ácido malônico (12,63; 121 mmoles) em 50 ml de piridina e 1,2 ml de piperidina, foi conduzida de forma análoga àquela usada para a obtenção do ácido 19 e sua caracterização espectroscópica foi feita através do seu éster metílico 45.

Ácido 20: p.f.: 180-181°C (lit. /49/: 181-183 °C)

3,4 Dimetoxicinamato de metila (46)

A esterificação do ácido 20 (15,06 g; 72 mmoles), com 150 ml de metanol e 4,0 ml de ácido sulfúrico concentrado, foi feita pelo mesmo procedimento de obtenção do éster 39 e massa obtida foi de 9,21g (53,31%).

Éster 46:

p.f.: 69,6-71,2°C;

I.V. (nujol, E-57): 1797,0 cm^{-1} (v C=O); 1626 cm^{-1} (v C=C);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-58) δ : 3,8 (s, 3H, COOCH₃); 4,9 (s, 6H, 2x(OCH₃)); 4,7 (d, 1H, J=16 Hz, H-C=C-H); 6,8-7,3 (m, 3H, Ar); 7,6 (d,

1H, J=16 Hz, $\underline{H-C=C-H}$).

α, β dibromo-3,4-dimetoxicinamato de metila (47)

A bromação do éster 45 (8,29 g; 37 μ moles) em 40 ml de tetracloreto de carbono, foi feita com 2,41 ml de bromo, usando-se o mesmo procedimento de síntese do éster 40.

Éster 47:

p. f.: 143,4-145,3°C;

I. V. (nujol, E-59): 3000-2840 cm^{-1} (v O-CH₃ aromático); 1740 cm^{-1} (v C=O); 1580, 1500 cm^{-1} (v C=C aromático);

Ácido 3,4 dimetoxi-fenilpropiólico (48)

A deidrobromação do éster 46 (9,66 g; 25,3 μ moles) foi feita com KOH (6,38 g; 113,8 μ moles), em 150 ml de etanol pelo mesmo procedimento de obtenção do ácido 23.

Ácido 48:

p. f.: 151,3-153,6°C;

I. V. (nujol, E-60): 3550-3000 cm^{-1} (v O-H); 2200 cm^{-1} (v C \equiv C); 1700 cm^{-1} (v C=O);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-61) δ : 3,8-3,0 (2 s, 6H, 2x OCH₃); 6,8-7,4 (m, 3H, Ar); 8,8 (s, 1H, OH).

Anidrido do ácido 6-bromo-3,4-dimetoxiaril-7'-(2'-bromo-4',5'-dimetoxiaril) naftaleno-8,8'-dicarboxílico (50)

O anidrido 50 foi obtido pela autocondensação do ácido 48 (1,2 g; 8,82 μ moles), usando-se o mesmo procedimento de síntese do anidrido 43 e a massa do material bruto obtido foi de 250 mg (21%).

Anidrido 50:

p. f.: 253,0-257,0°C;

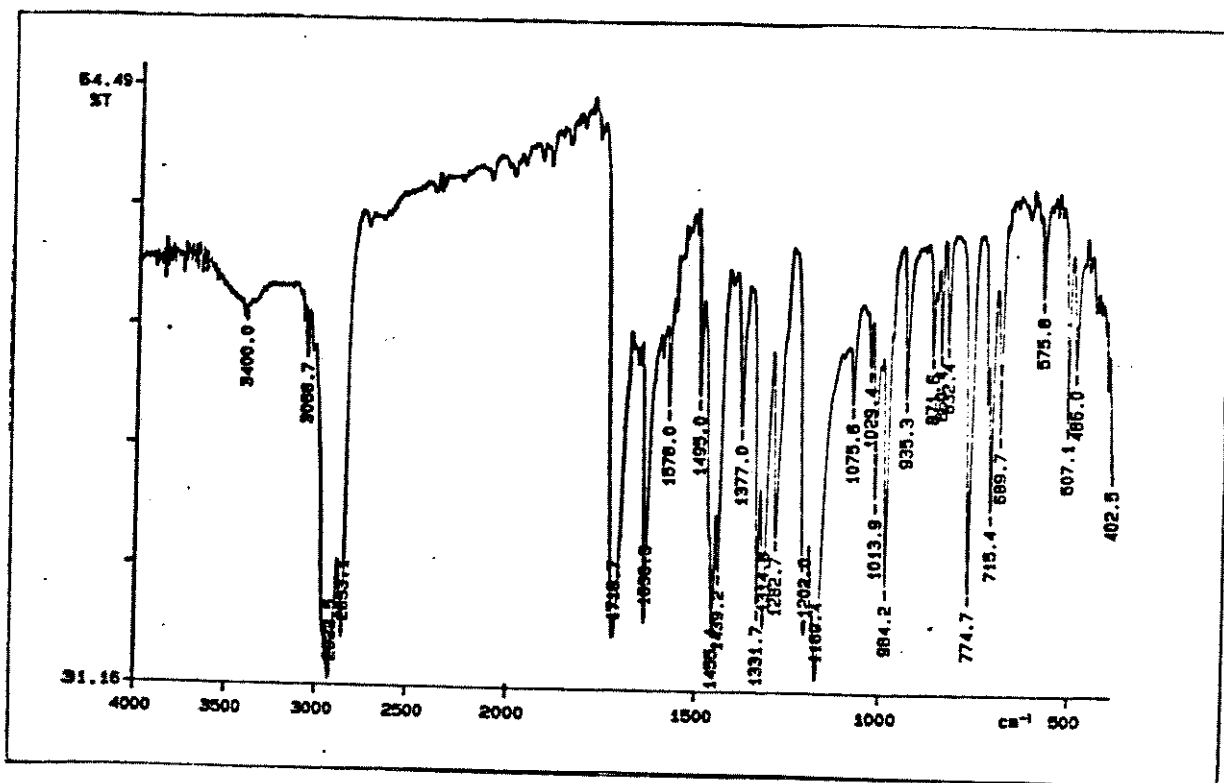
I. V. (nujol, E-62): 1830,0 cm^{-1} e 1783 cm^{-1} (ν C=O); 1258,4
(ν =C-O-C);

RMN¹H (CDCl₃/TMS, E-63) δ : 3,43 (s, 3H, C-3: OCH₃); 3,82 (s,
3H, C-4: OCH₃); 3,96 (s, 3H, C-5': OCH₃), 4,03 (s, 3H, C-4': OCH₃);
7,15 (s, 1H, H-6'); 6,77 (s, 1H, H-3'), 8,96 (s, 1H, H-7); 7,90 (s,
1H, H-5).

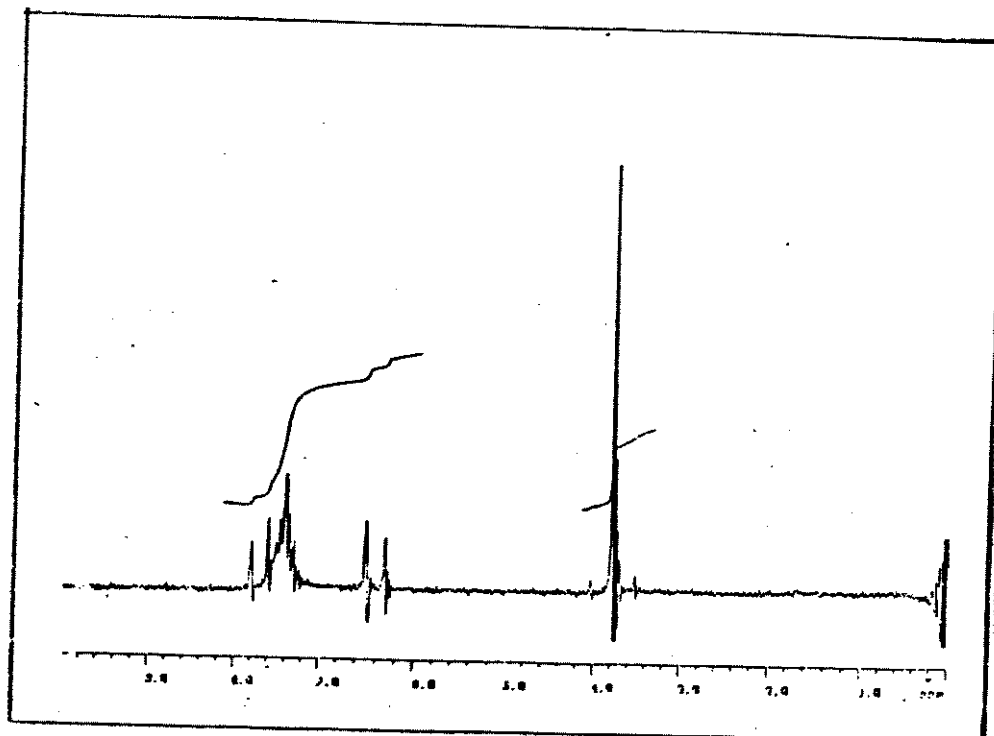
RMN¹³C (CDCl₃/TMS, E-64) δ : tabela 2

CAPÍTULO VII

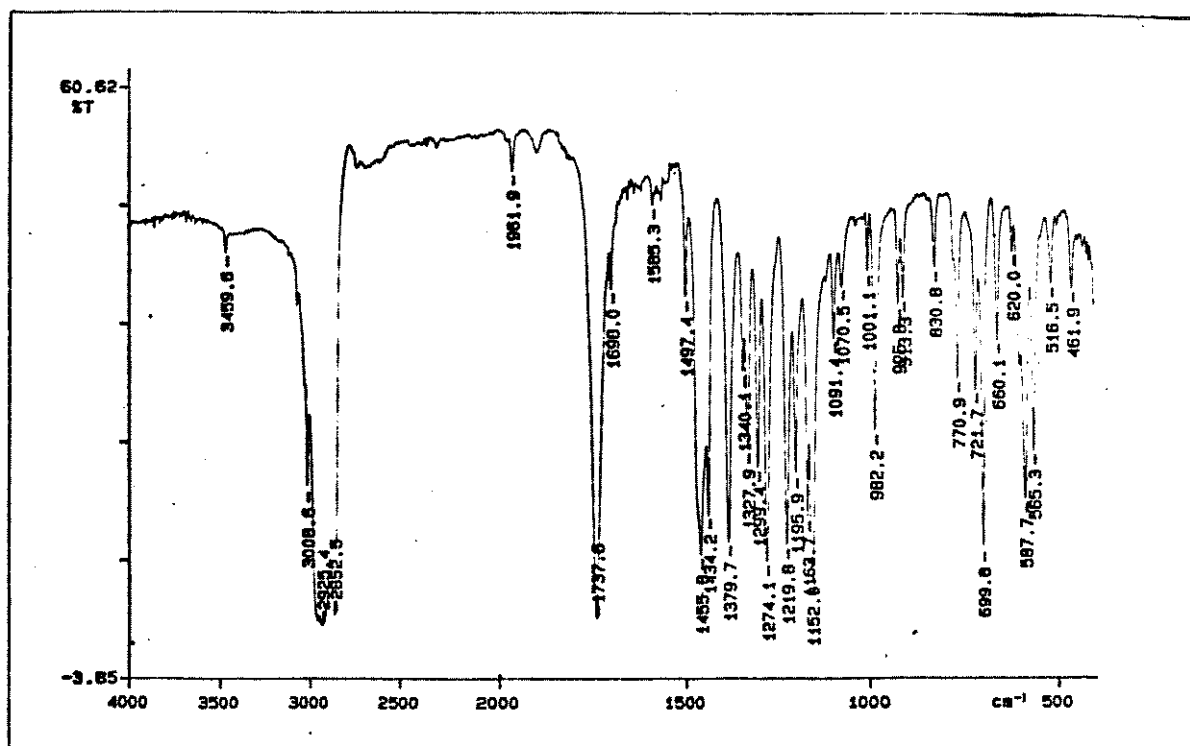
ESPECTROS



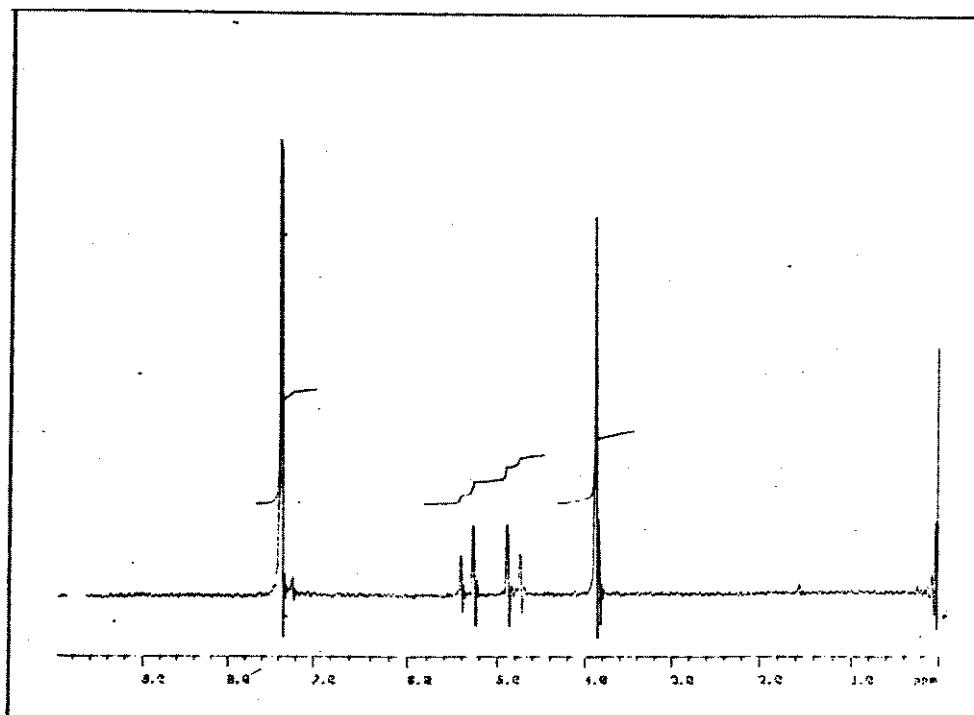
E-1 I.V. do cinamato 21



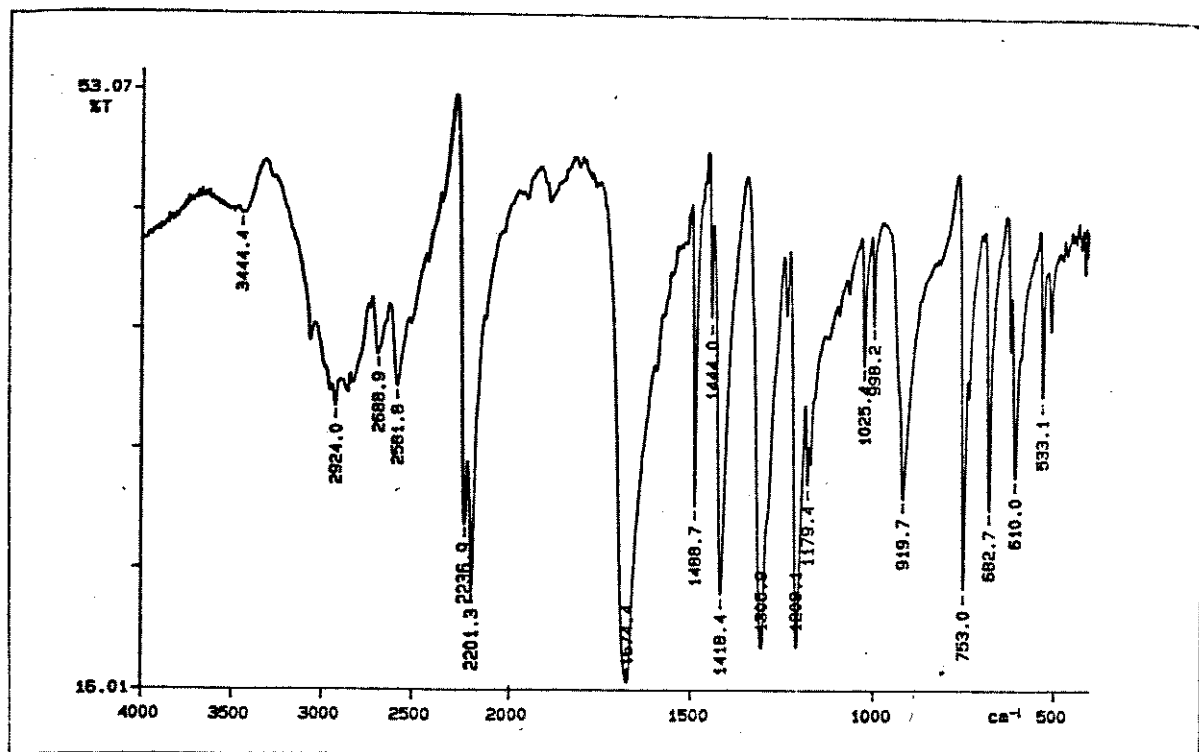
E-2 RMN¹H do cinamato 21



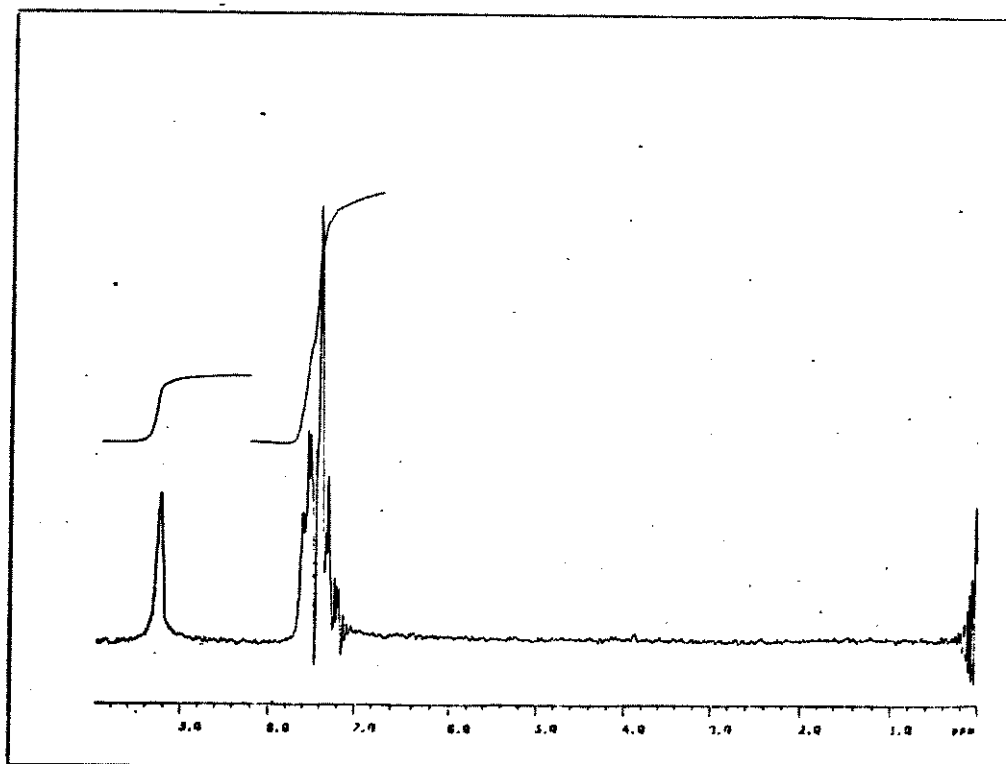
E-3 I.V. do éster dibromado 22



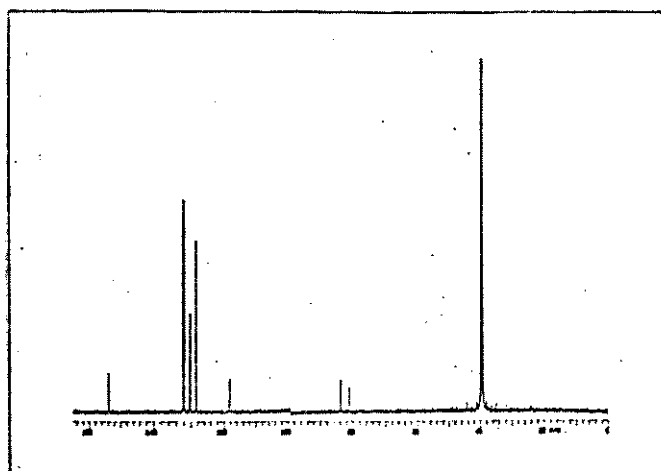
E-4 RMN¹H do éster dibromado 22



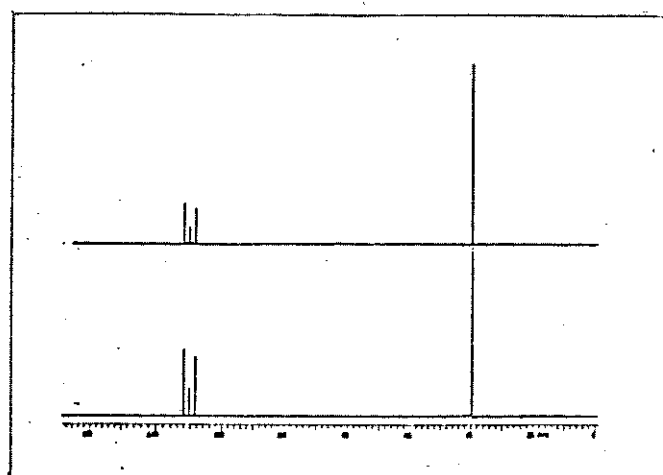
E-5 I. V. do ácido 23



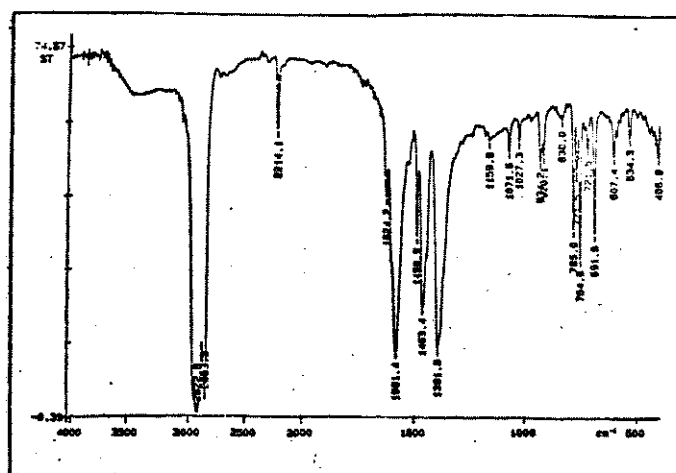
E-6 RMN¹H do ácido 23



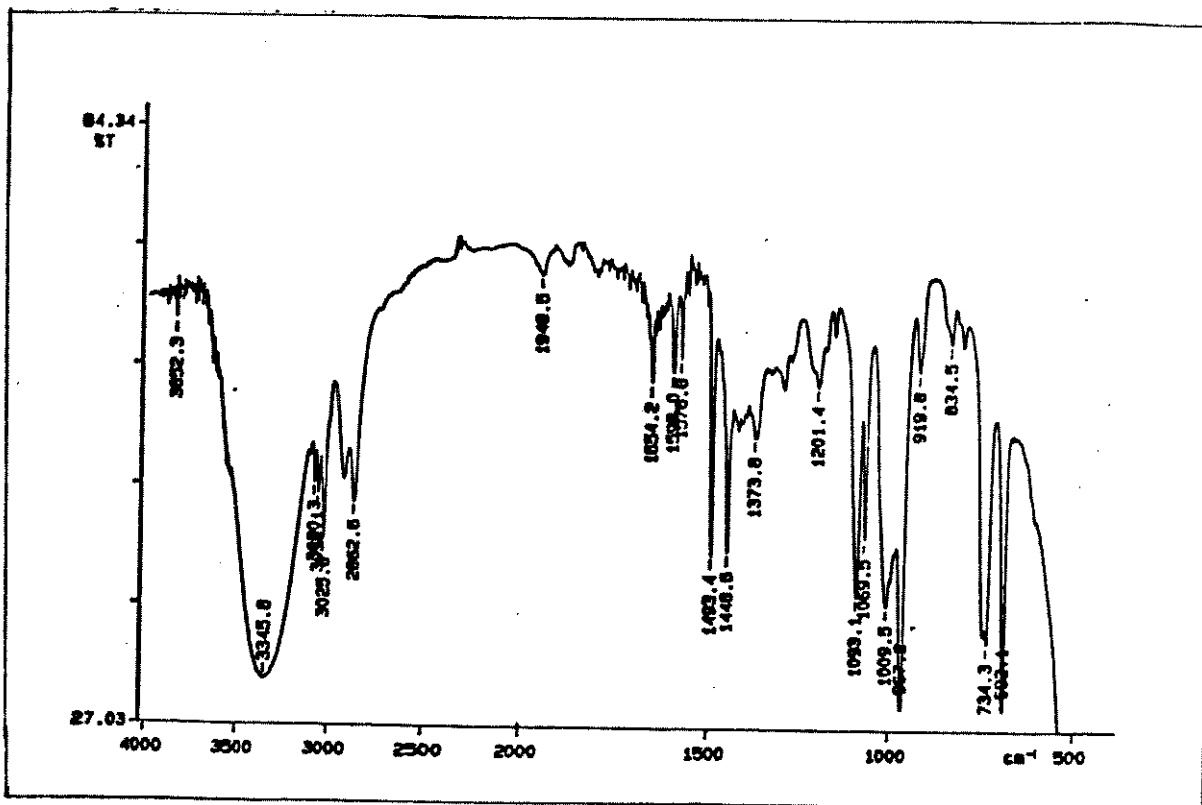
E-7 RMN¹³C (DFL) do ácido 23



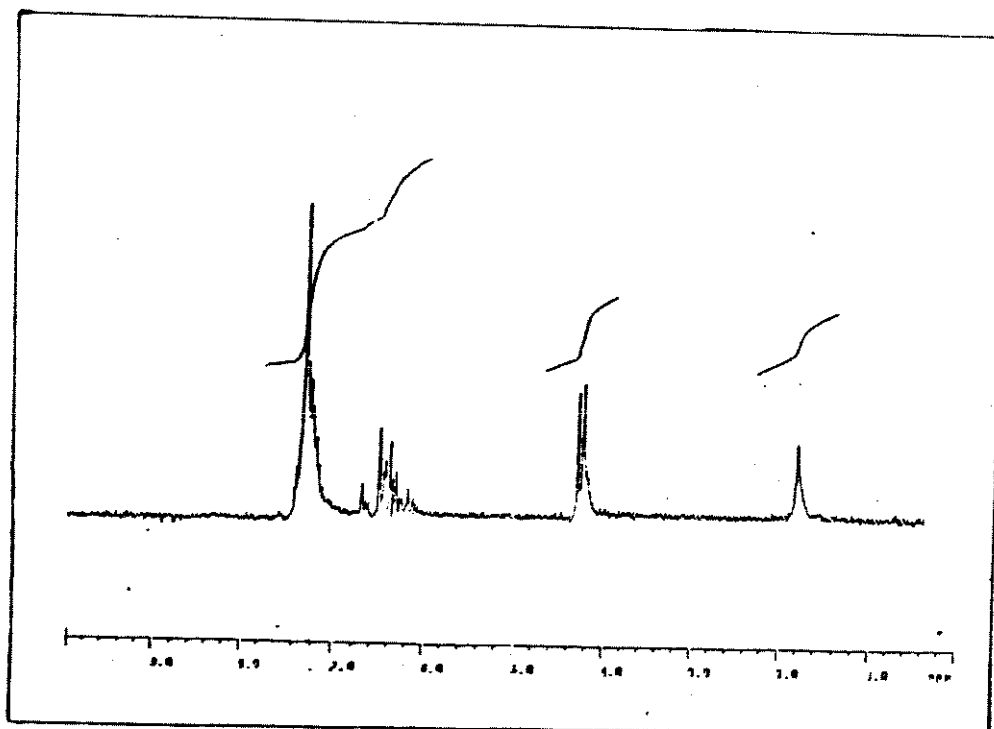
E-8 RMN¹³C (DEPT) do ácido 23



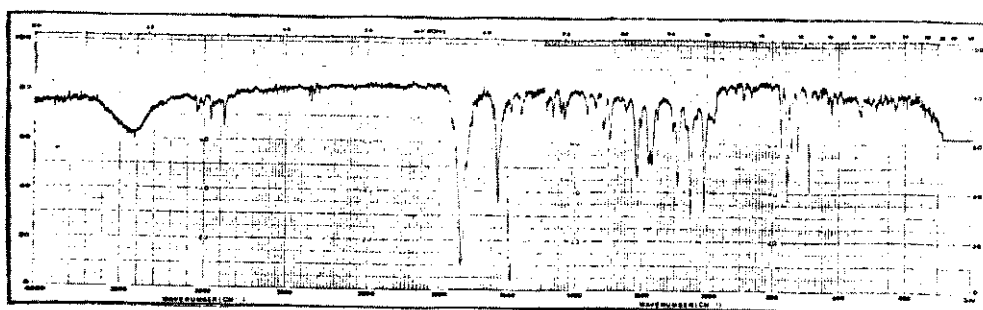
E-9 I.V. do sal 24



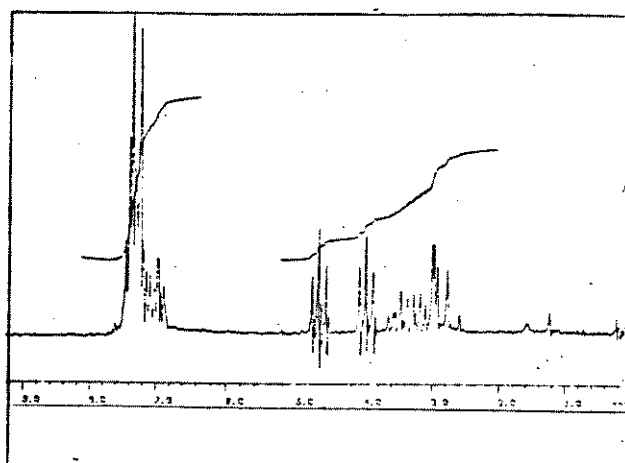
E-10 I.V. do álcool 25



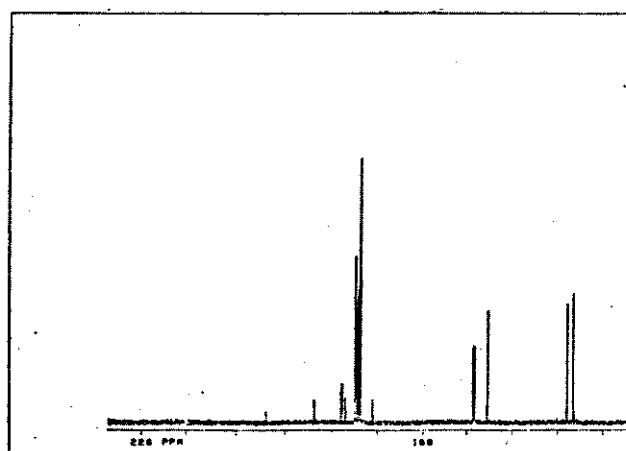
E-11 RMN¹H do álcool 25



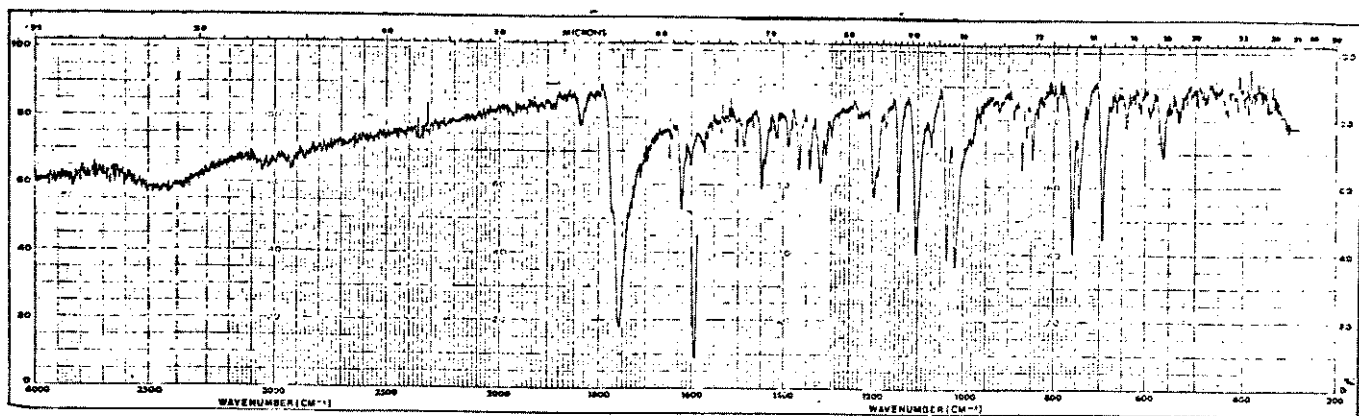
E-12 I.V. da lactona 2Z



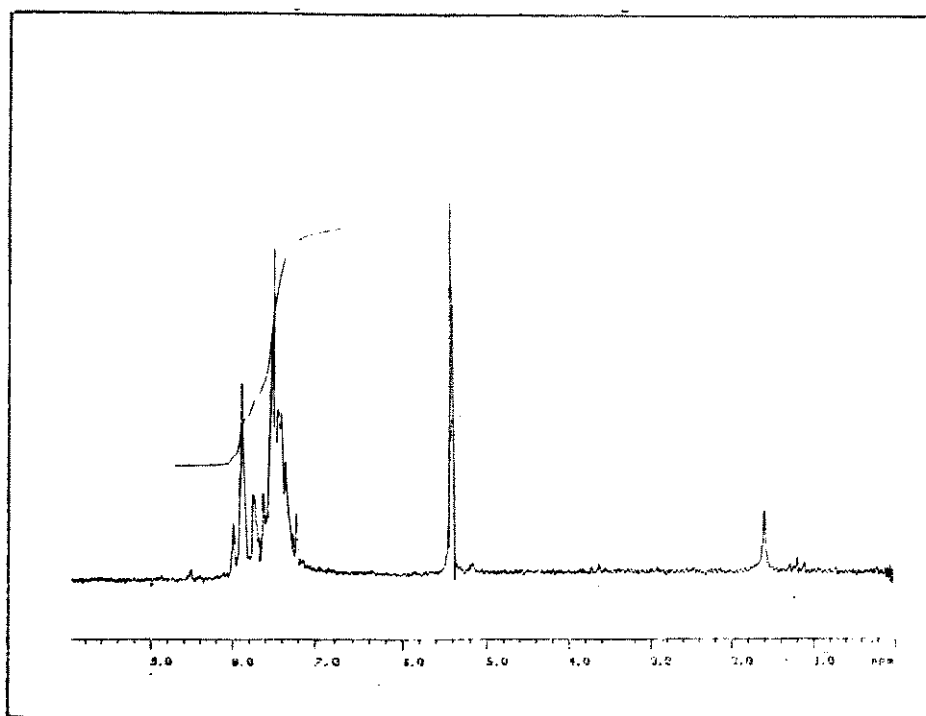
E-13 RMN¹H da lactona 2Z



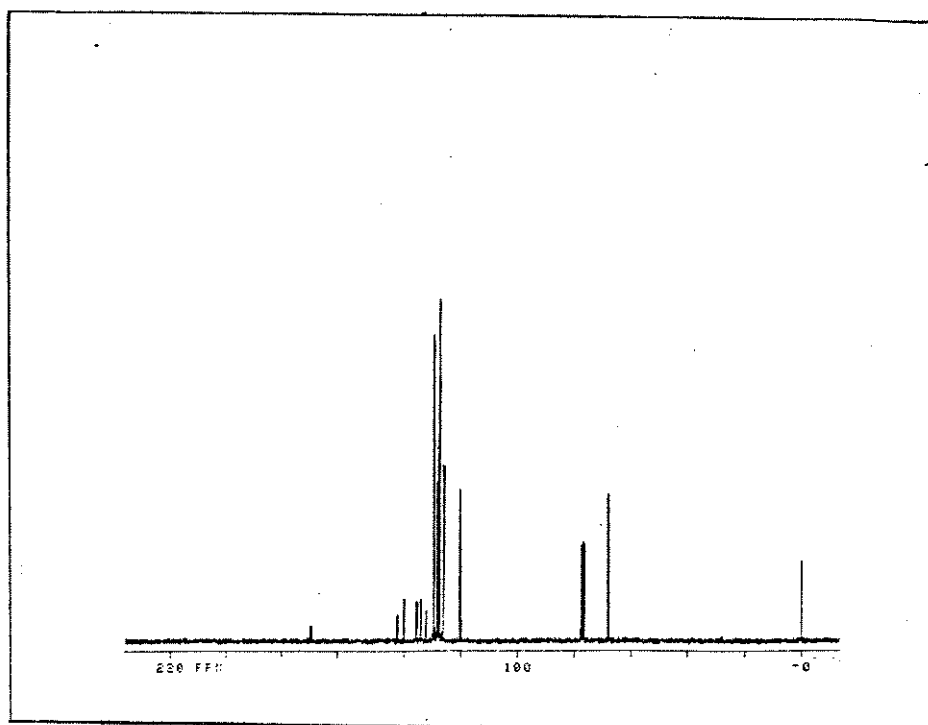
E-14 RMN¹³C (DFL) da lactona 2Z



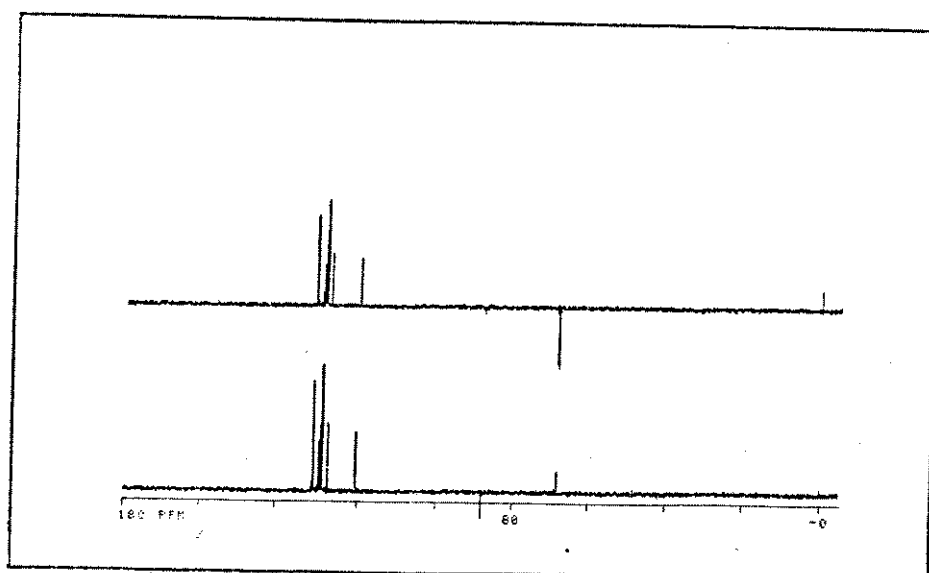
E-15 I.V. da lactona 28



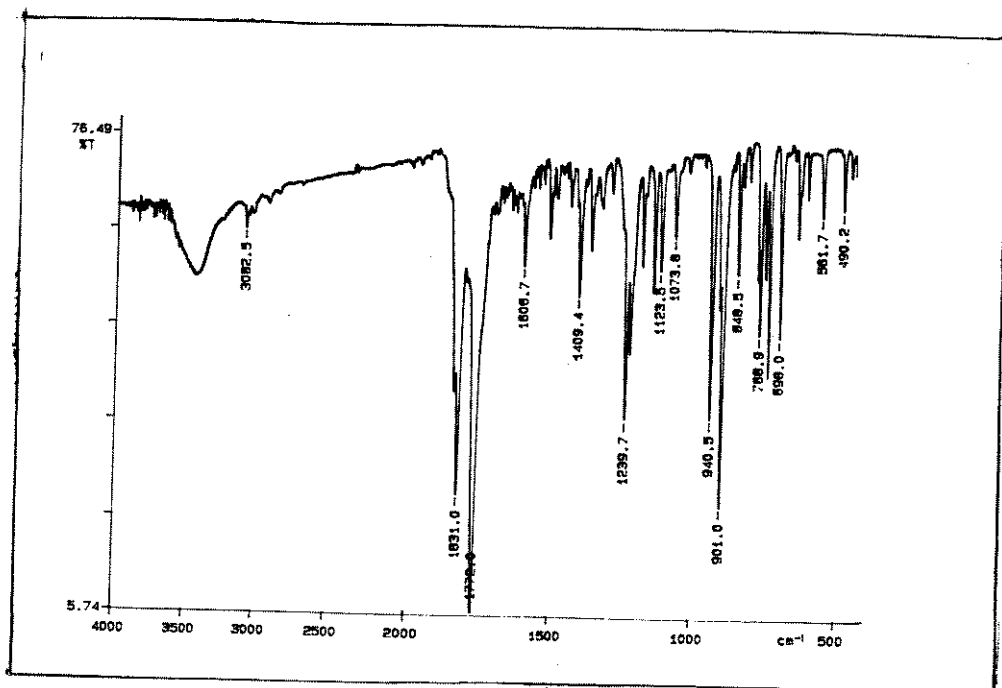
E-16 RMN¹H da lactona 28



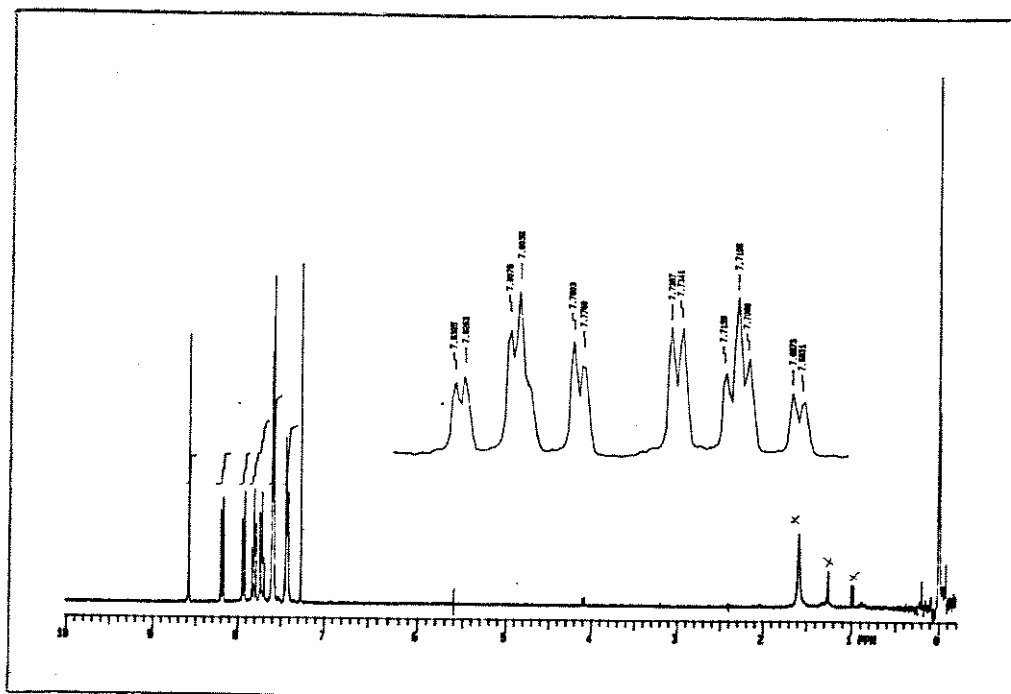
E-17 RMN ^{13}C (DFL) da lactona 2B



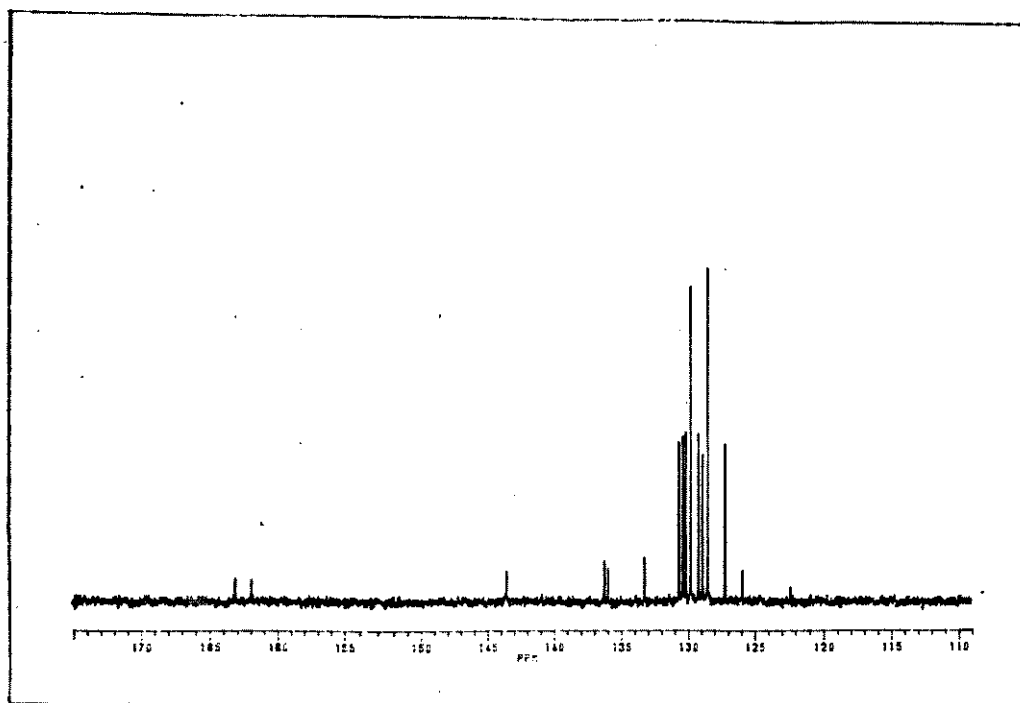
E-18 RMN ^{13}C (DEPT) da lactona 2B



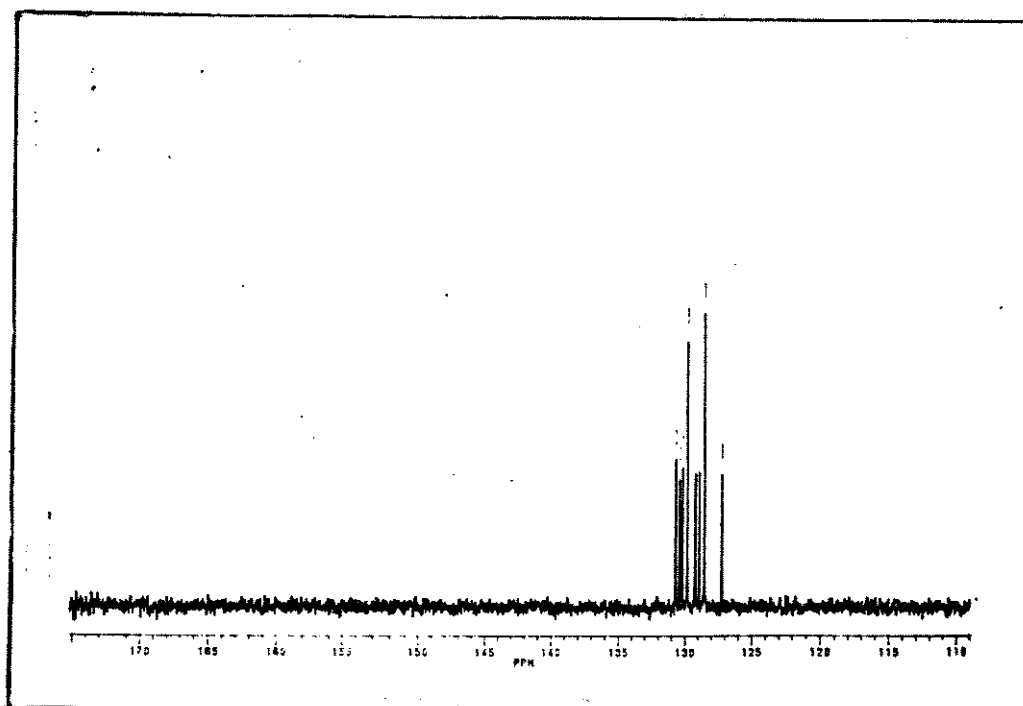
E-19 I.V. do anidrido 29



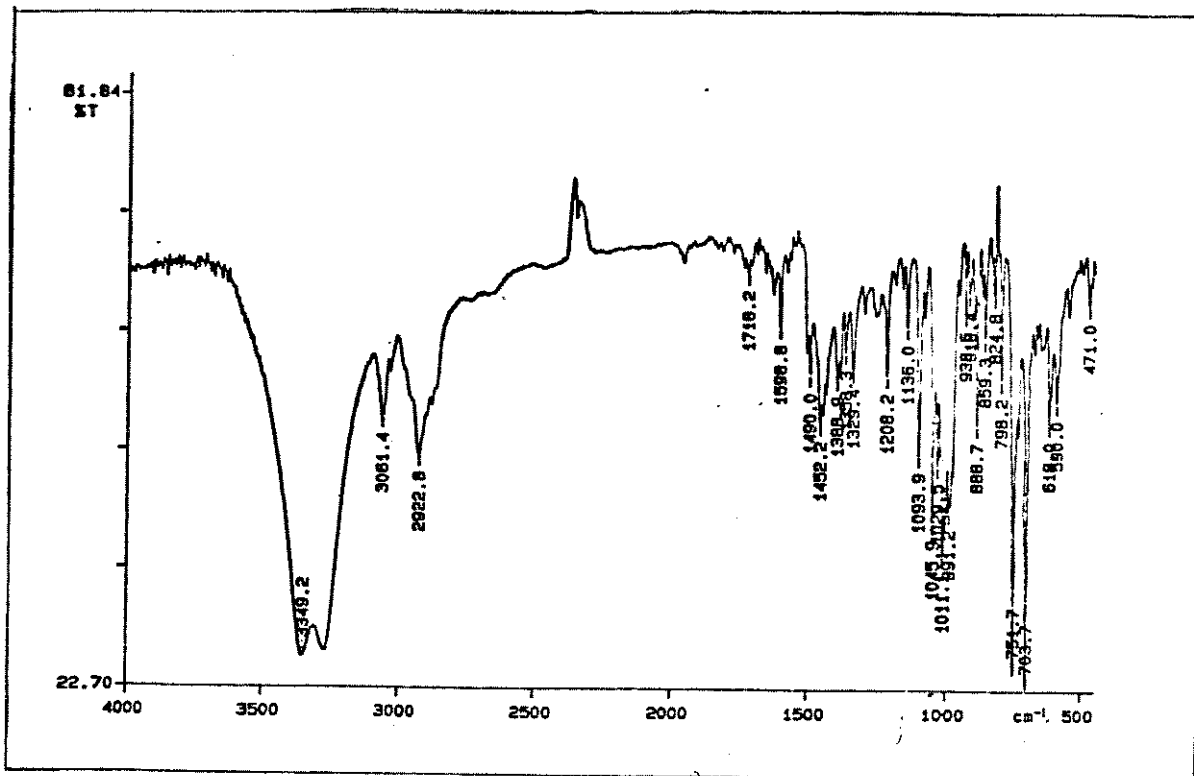
E-20 RMN¹H do anidrido 29



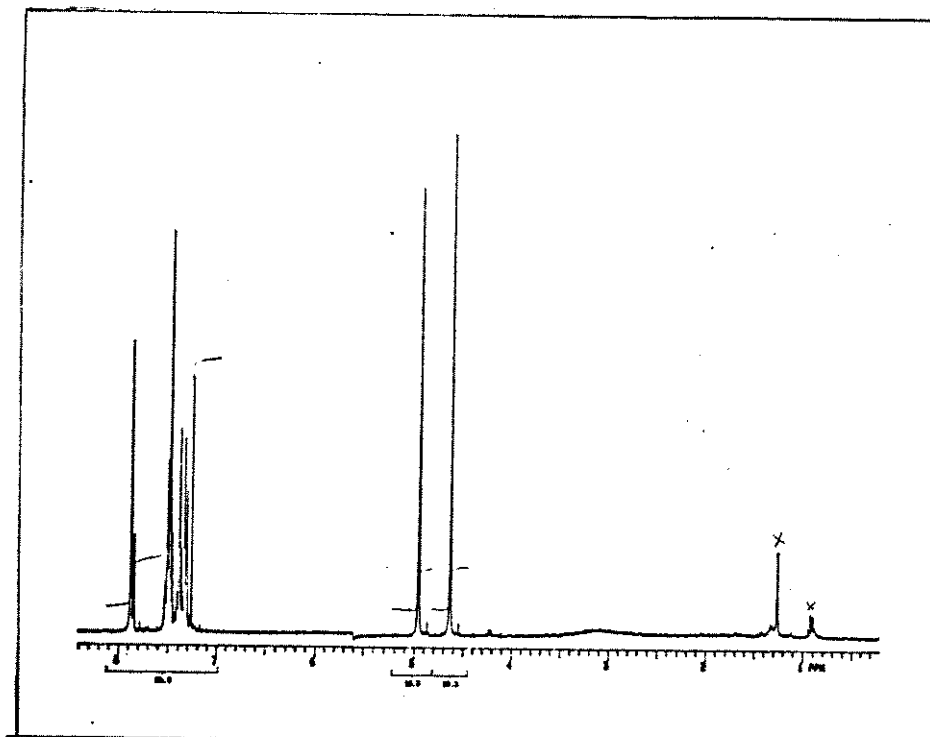
E-21 RMN ^{13}C (DFL) do anidrido 29



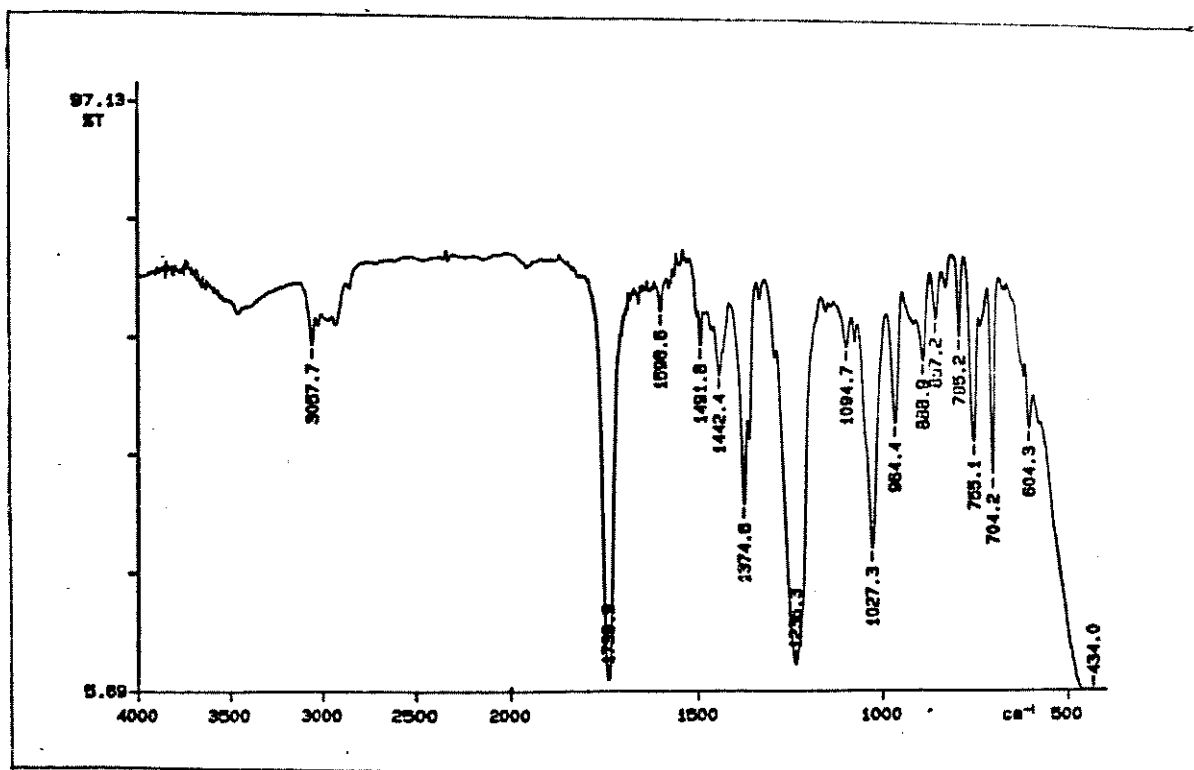
E-22 RMN ^{13}C (DEPT) do anidrido 29



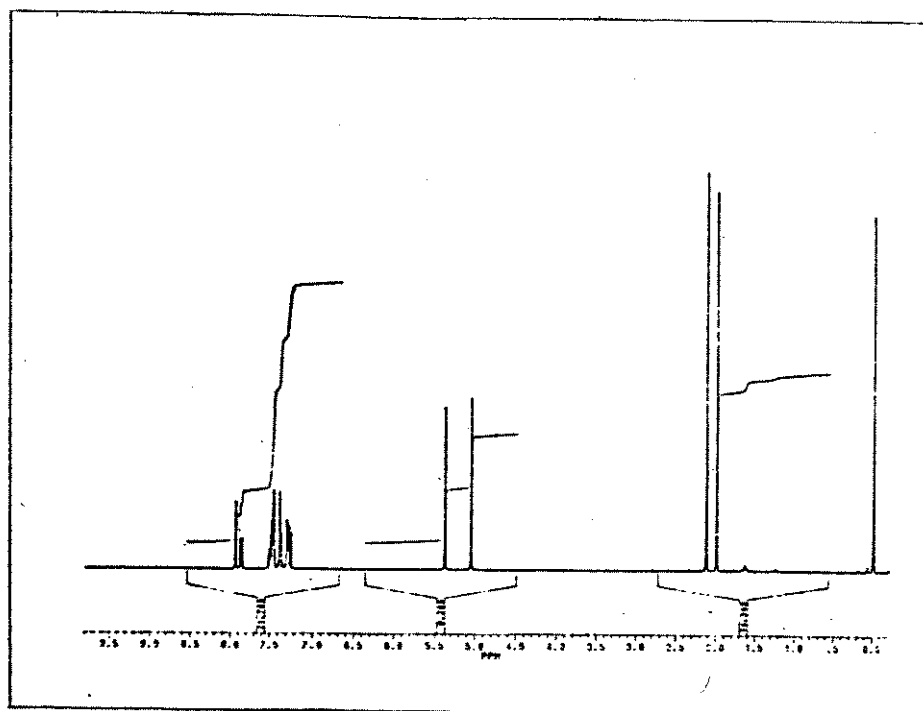
E-23 I.V do diol 30



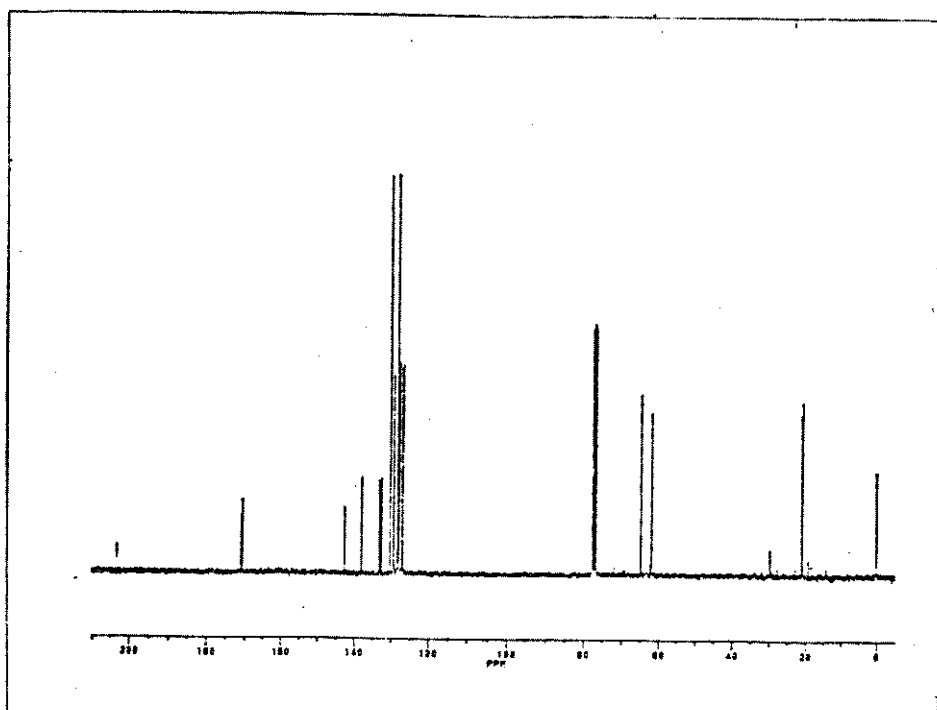
E-24 RMN¹H do diol 30



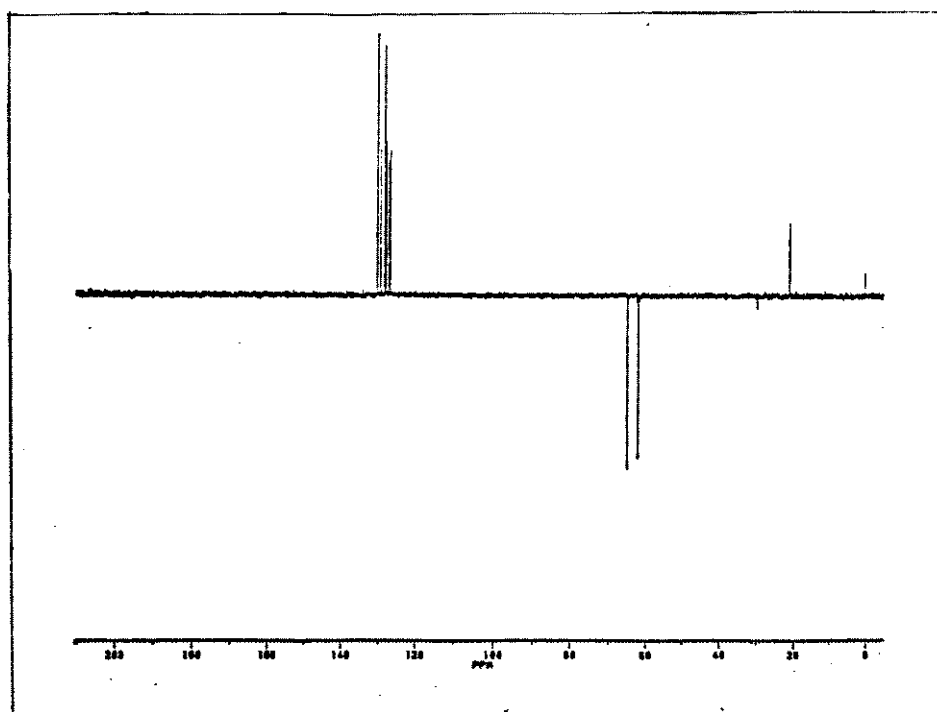
E-25 I.V. do diacetato 31



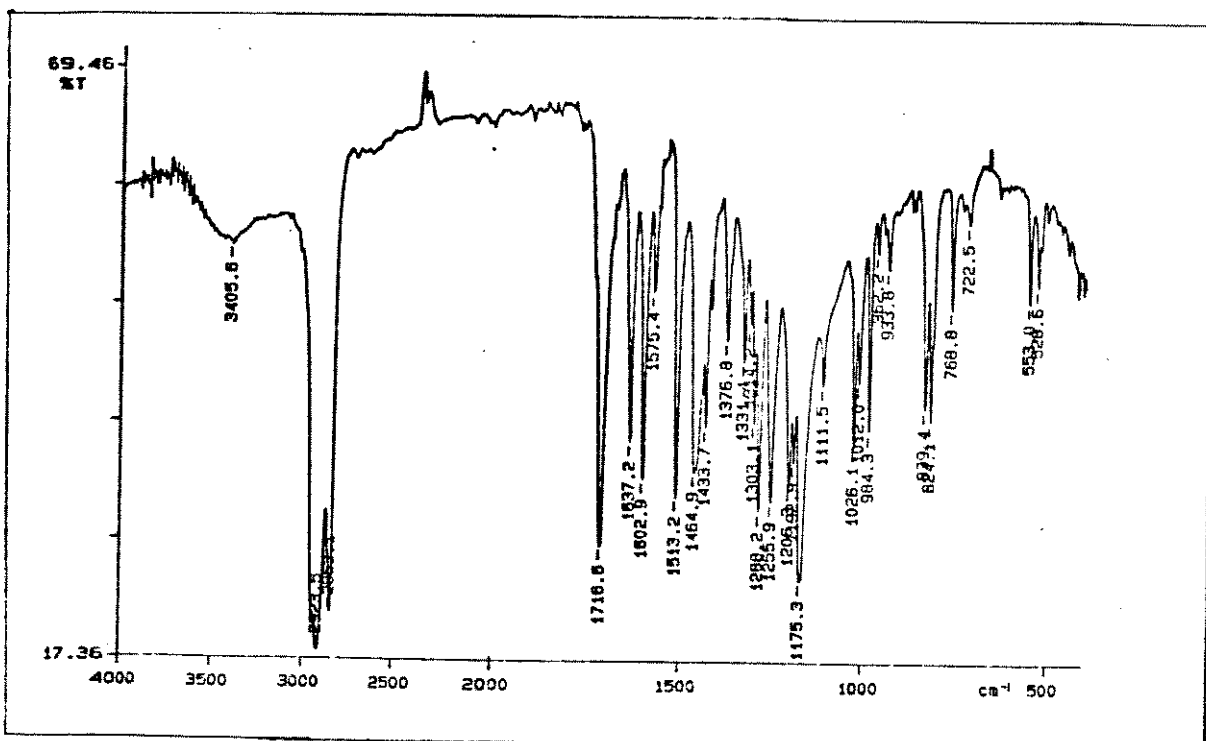
E-26 RMN¹H do diacetato 31



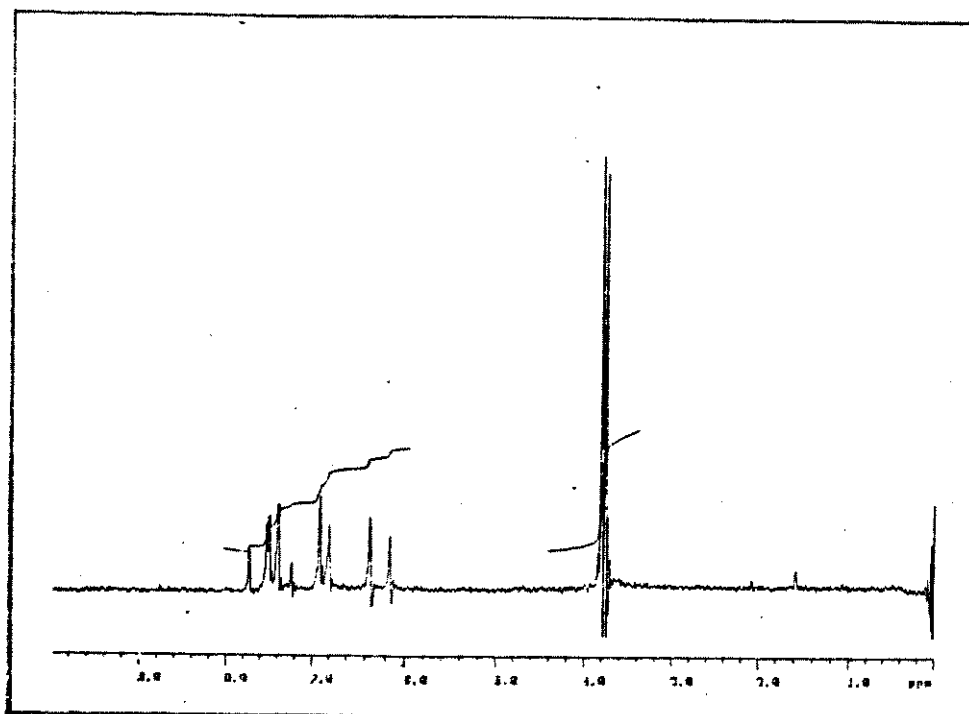
E-27 RMN ^{13}C (DFL) do diacetato 31



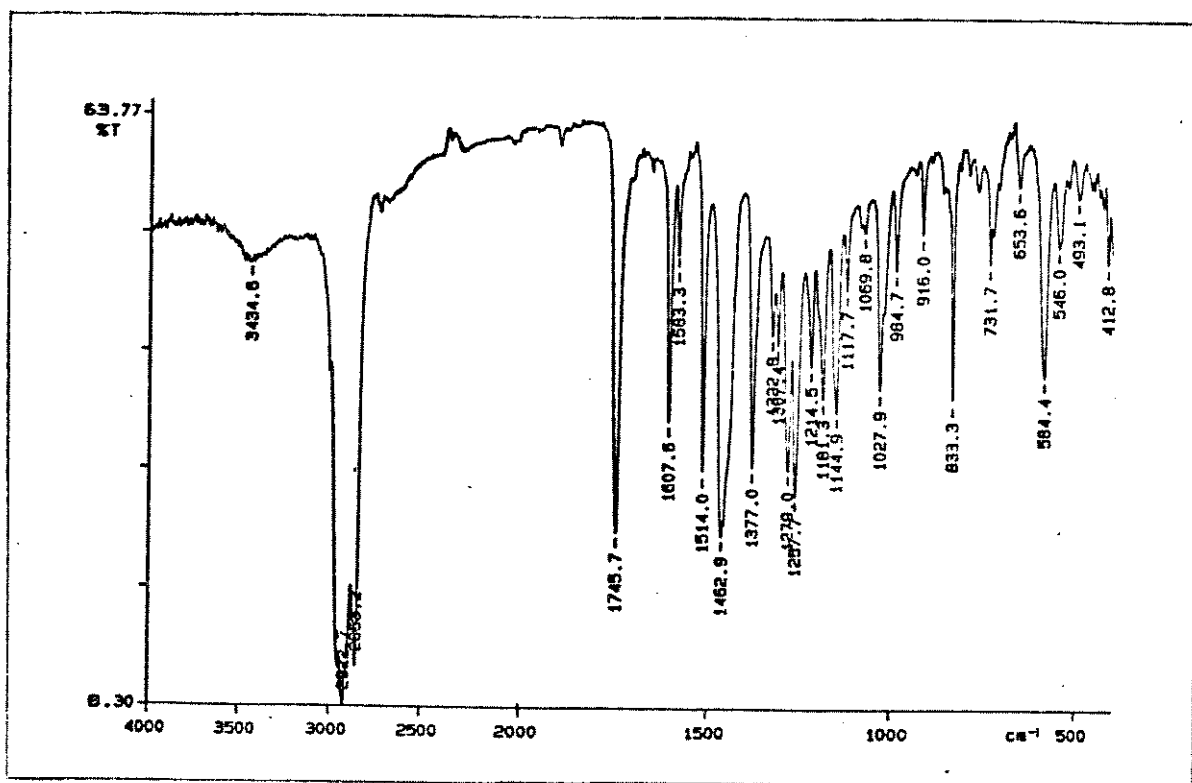
E-28 RMN ^{13}C (DEPT) do diacetato 31



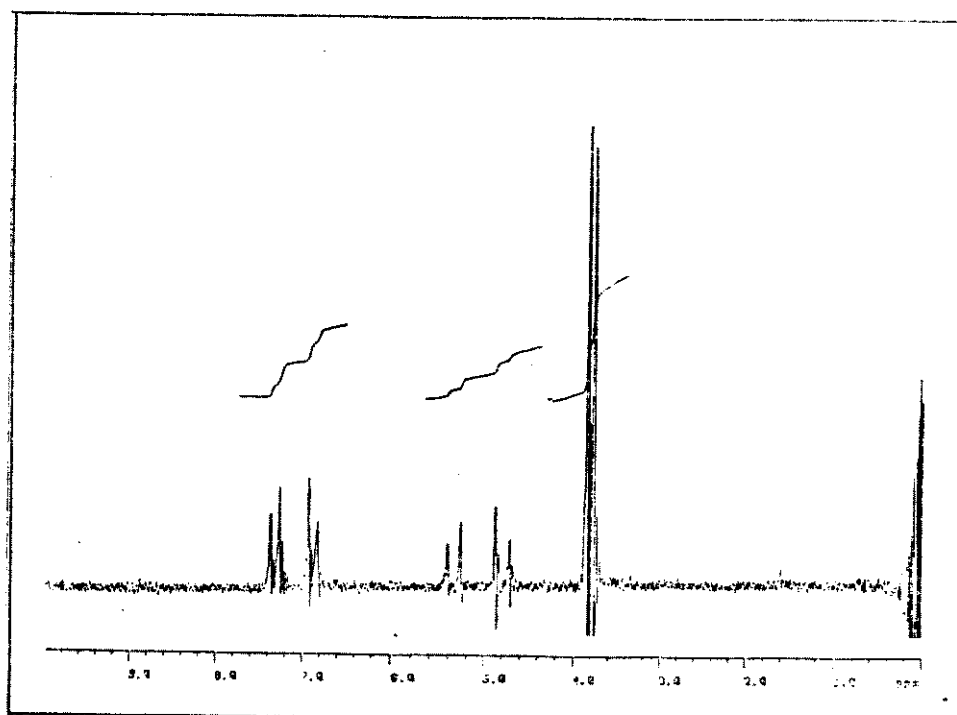
E-29 I.V do éster 33



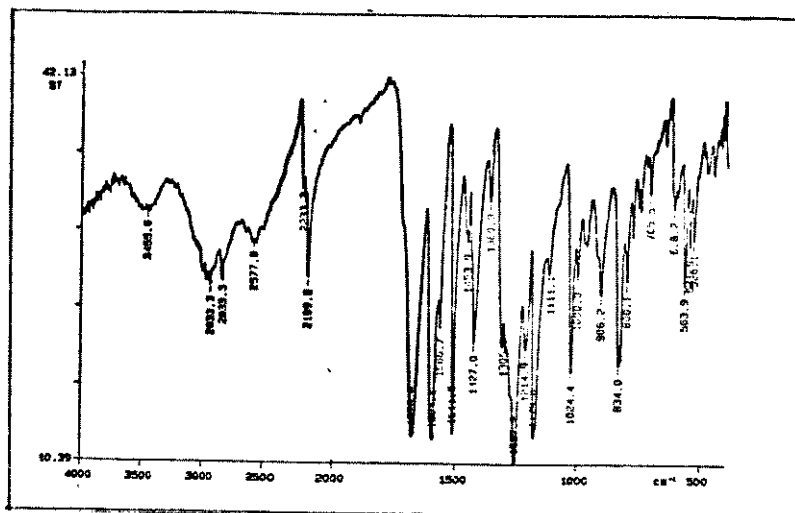
E-30 RMN¹H do éster 33



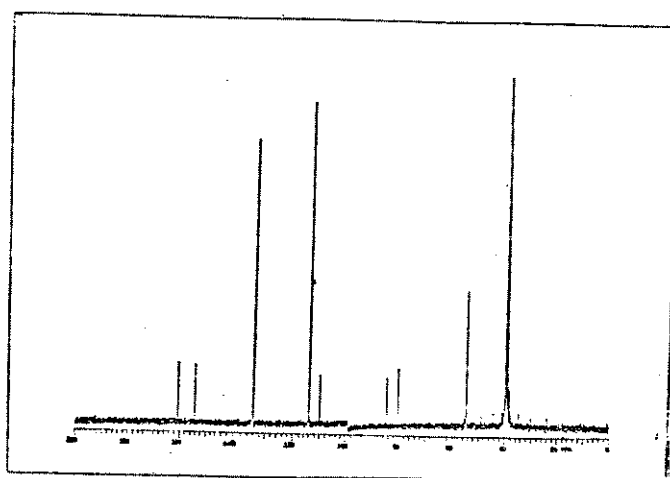
E-31 I.V. do éster dibromado 34



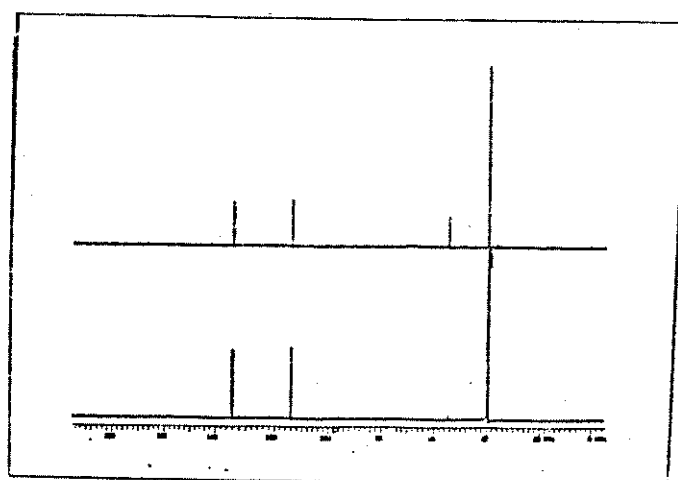
E-32 RMN¹H do éster dibromado 34



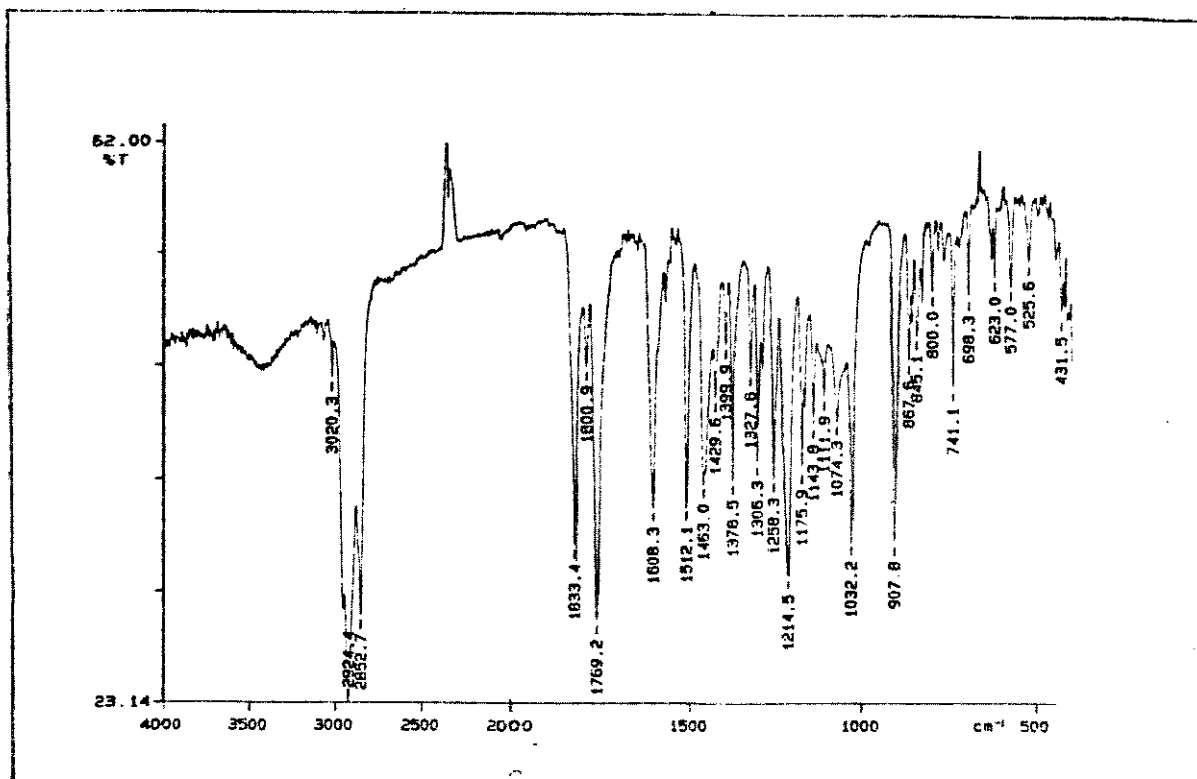
E-33 I.V. do ácido 35



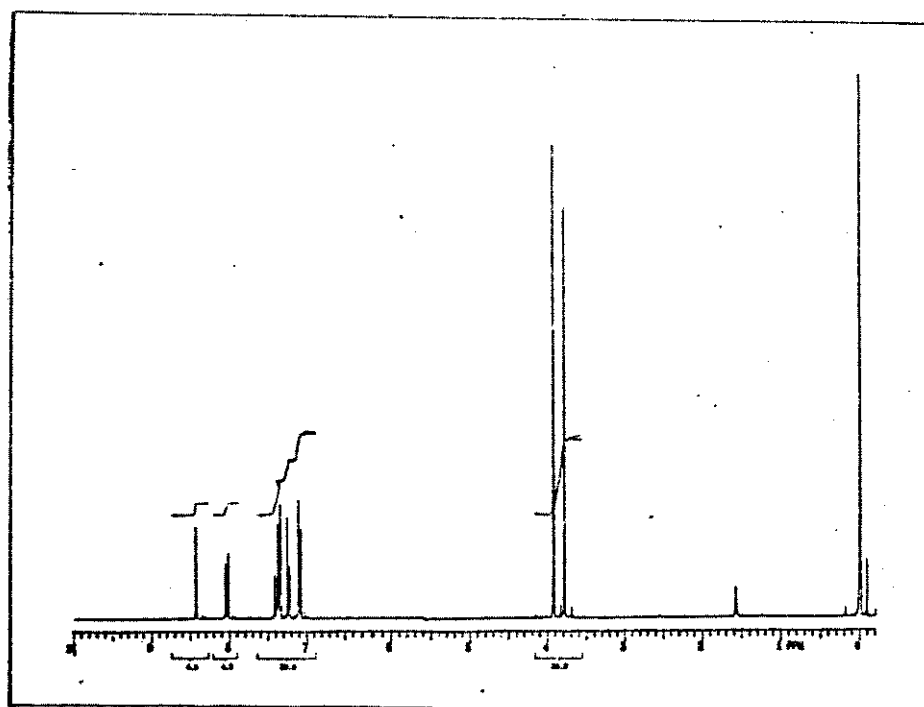
E-34 RMN ¹³C (DFL) do ácido 35



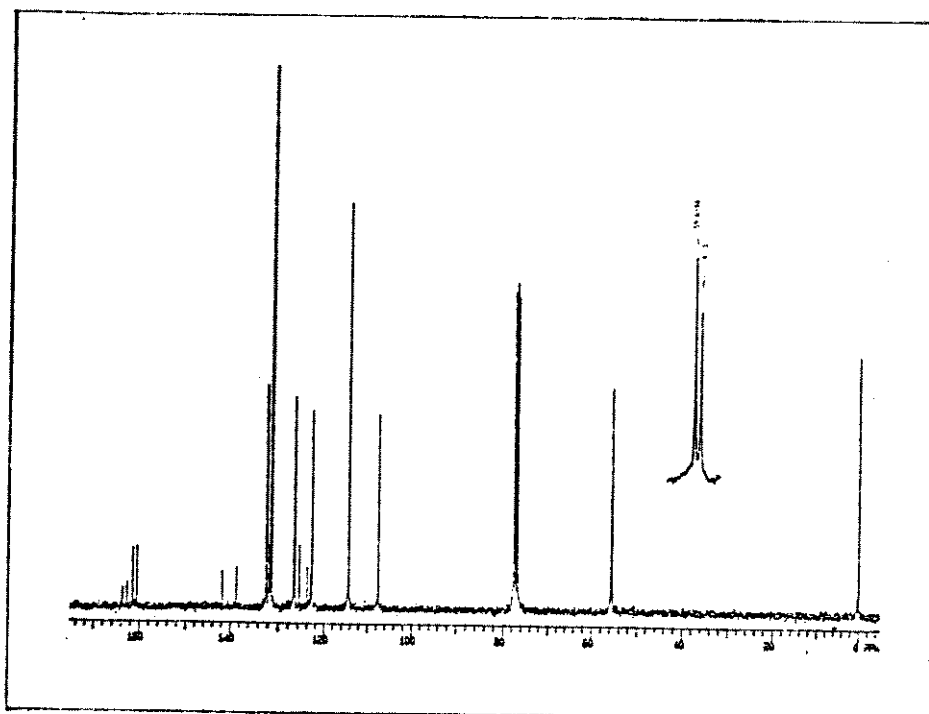
E-35 RMN ¹³C (DEPT) do ácido 35



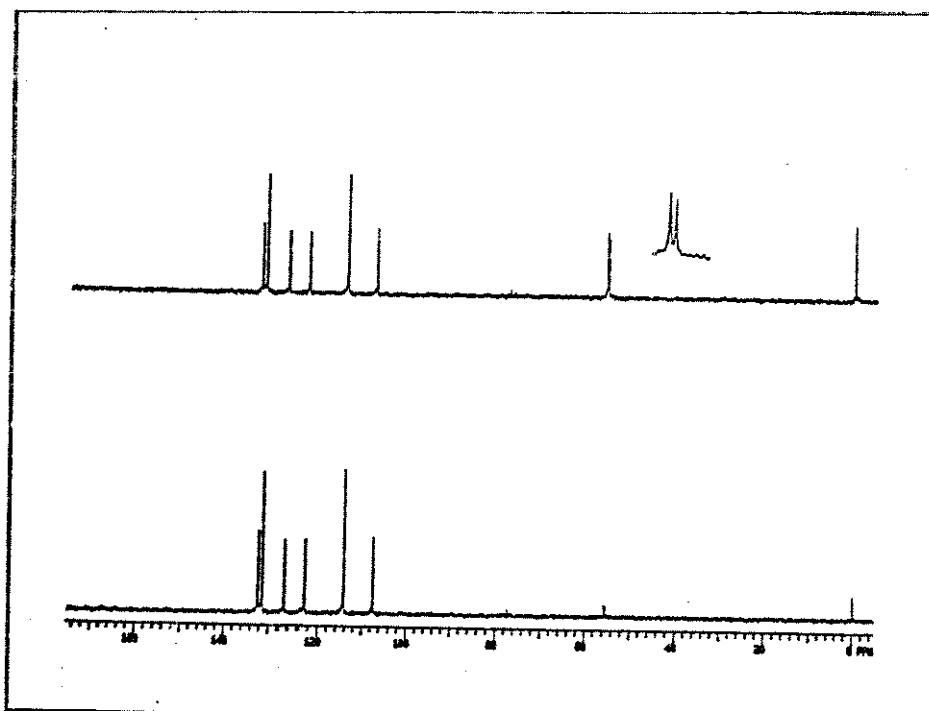
E-36 I.V. do anidrido 36



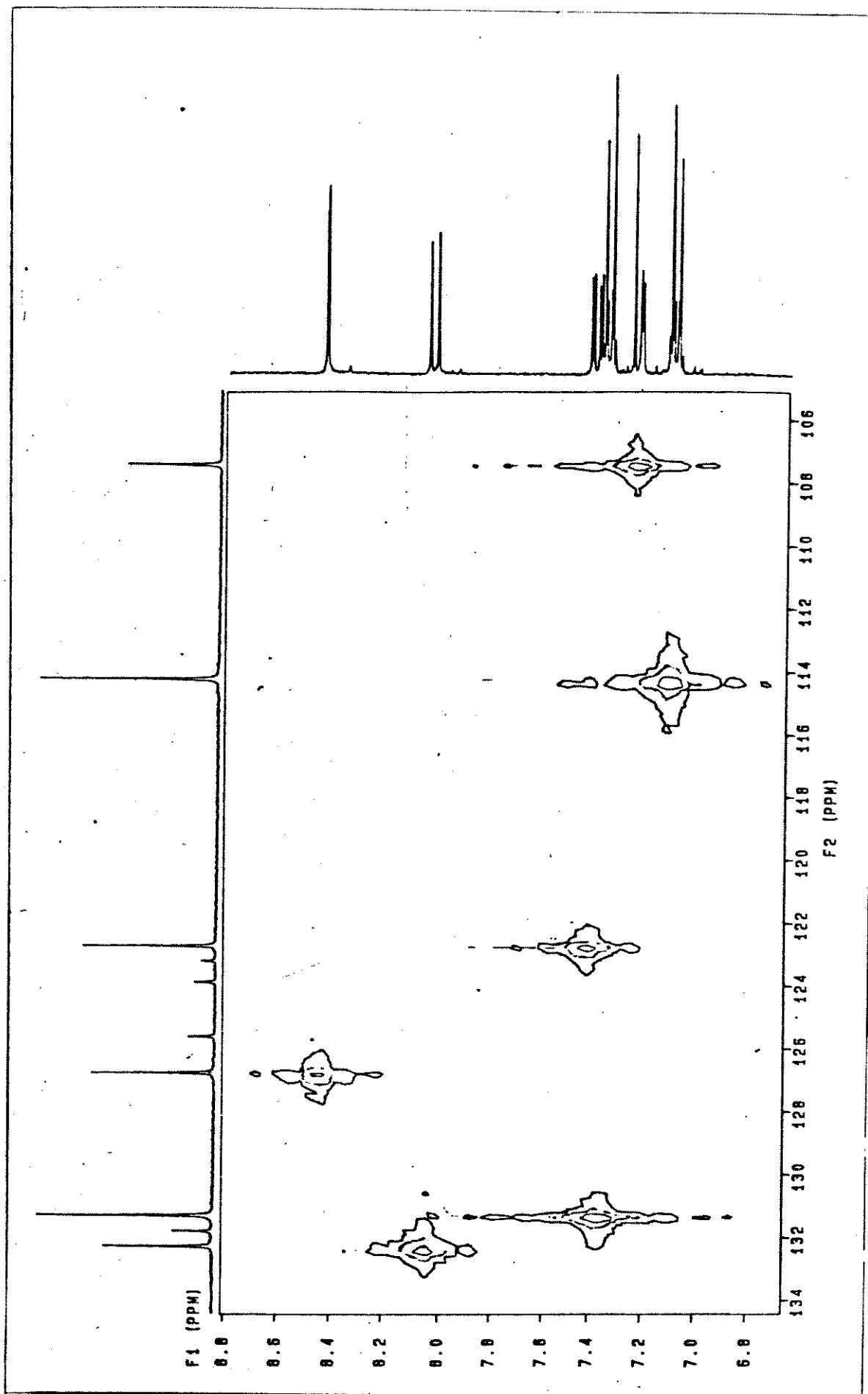
E-37 RMN¹H do anidrido 36

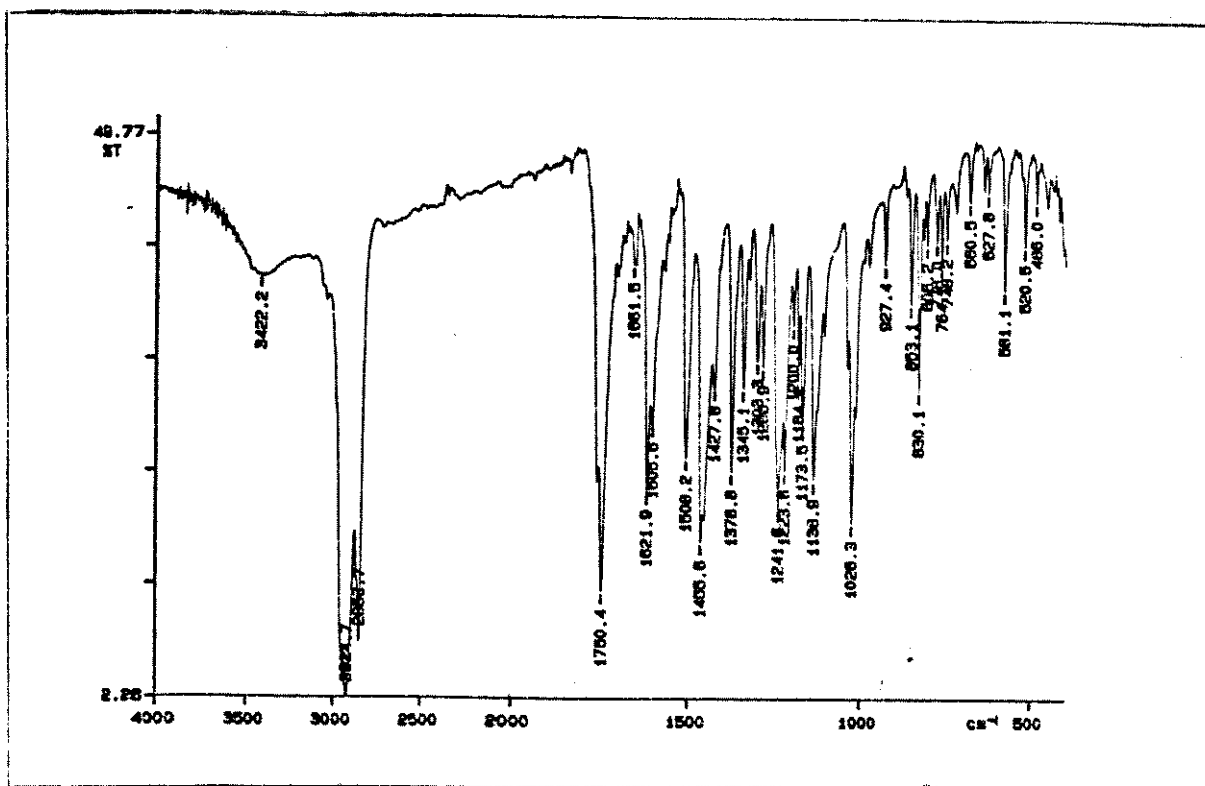


E-38 RMN¹³C (DFL) do anidrido 36

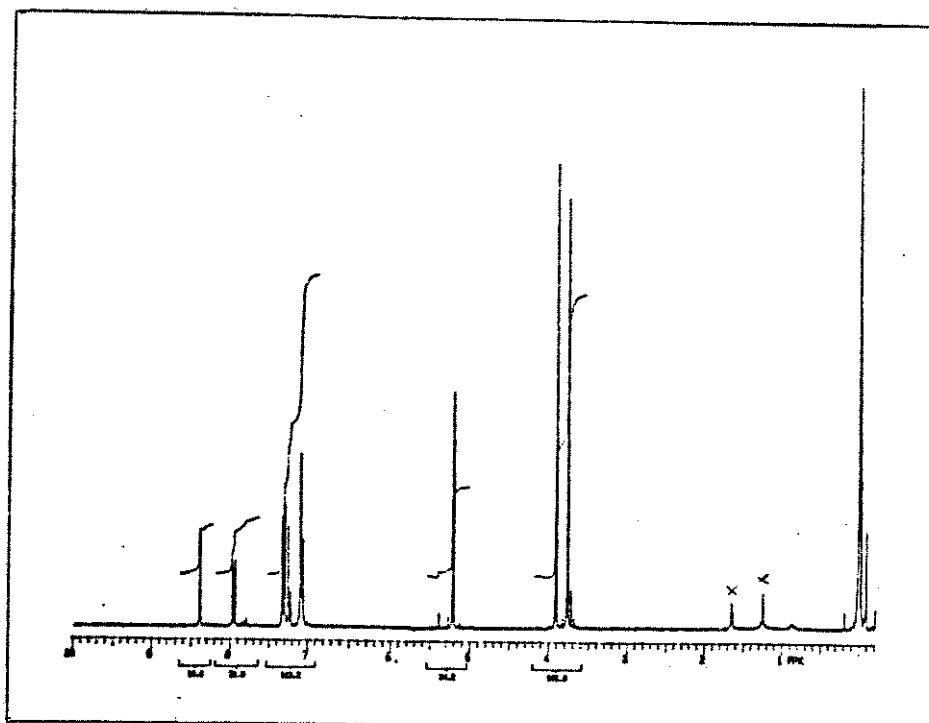


E-39 RMN¹³C (DEPT) do anidrido 36

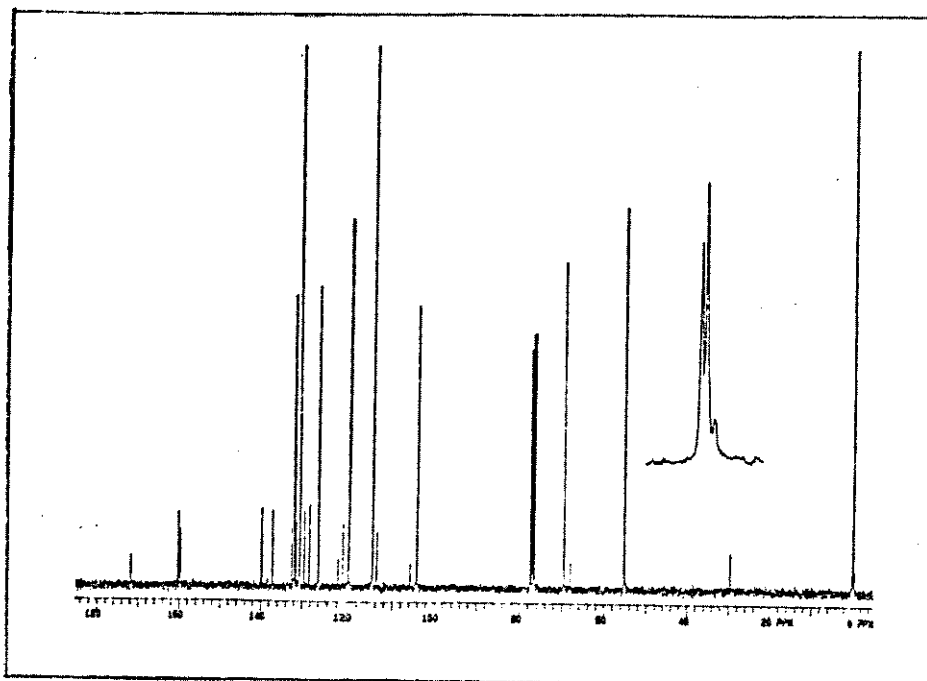




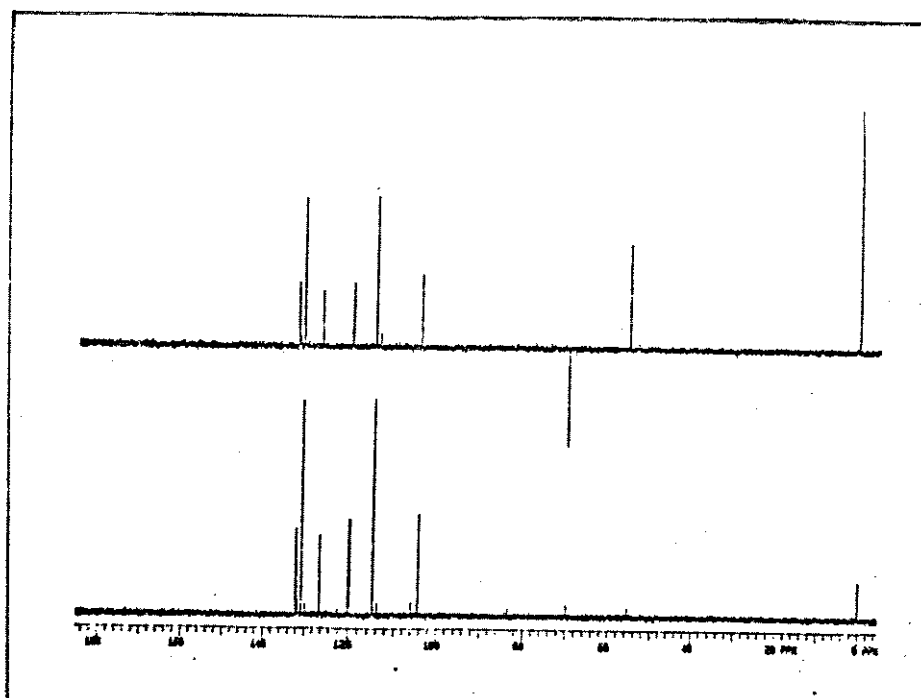
E-40 I.V. da lactona 37



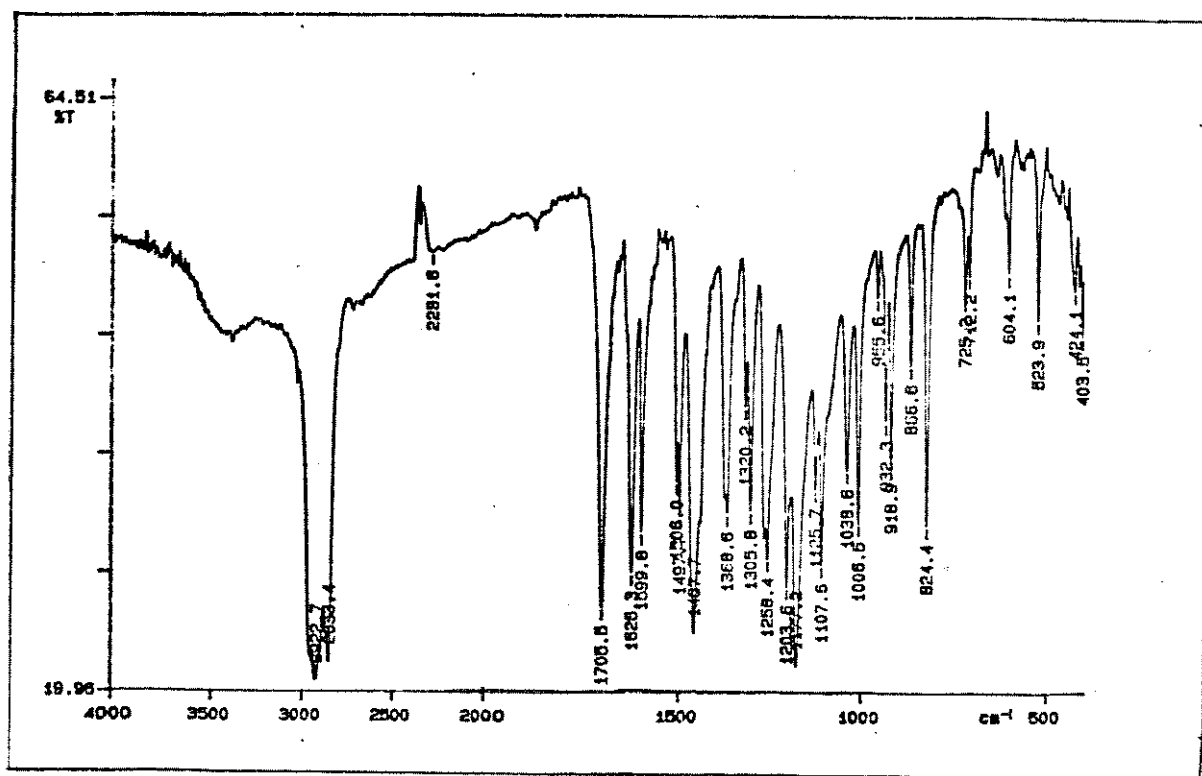
E-41 RMN¹H da lactona 37



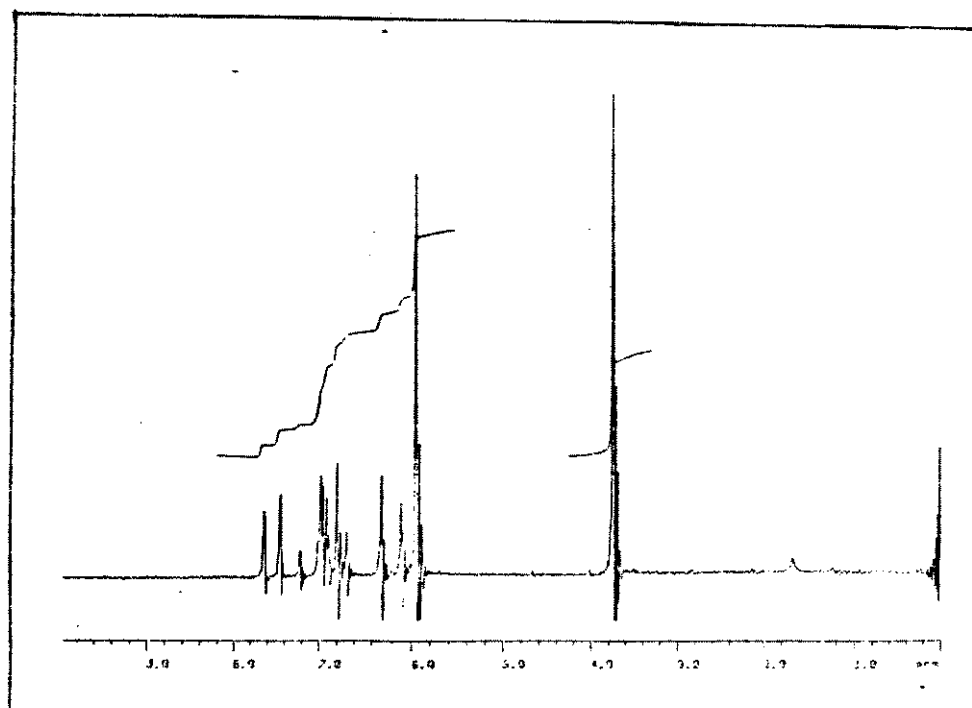
E-42 RMN ^{13}C (DFL) da lactona 37



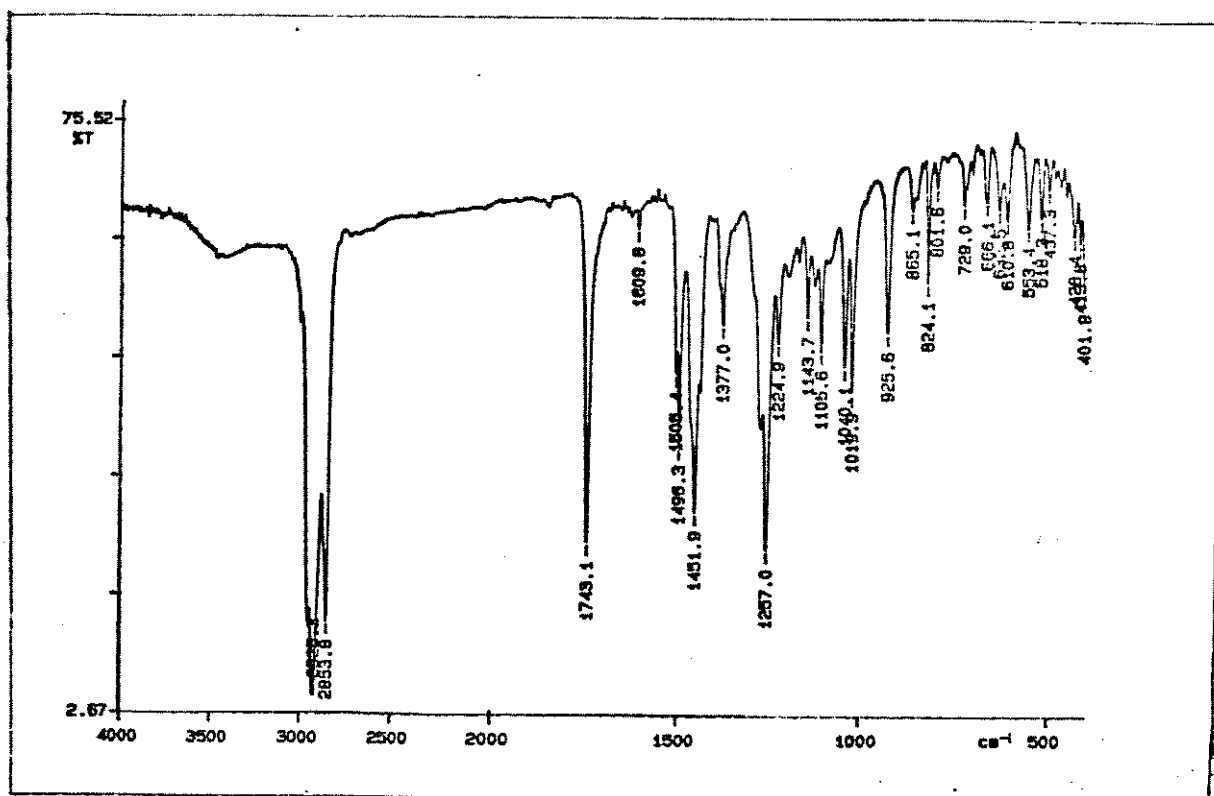
E-43 RMN ^{13}C (DEPT) da lactona 37



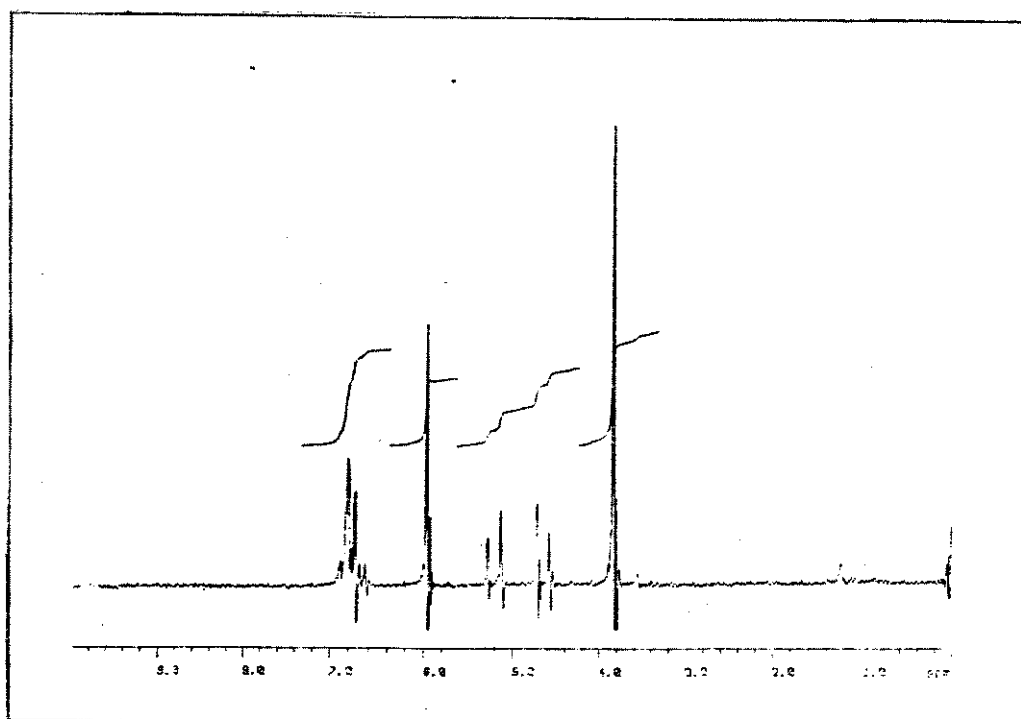
E-44 I. V. do éster 39



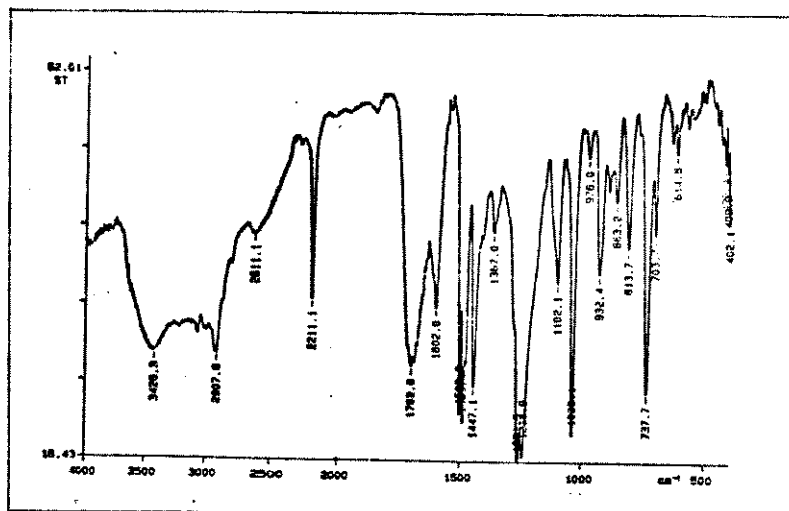
E-45 RMN¹H do éster 39



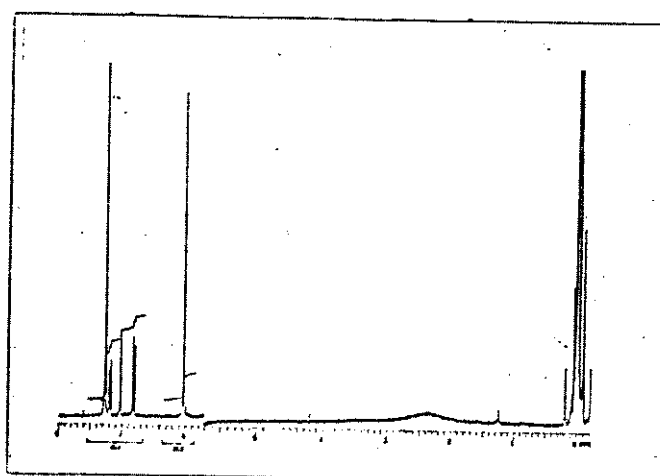
E-46 I.V. do éster dibromado 40



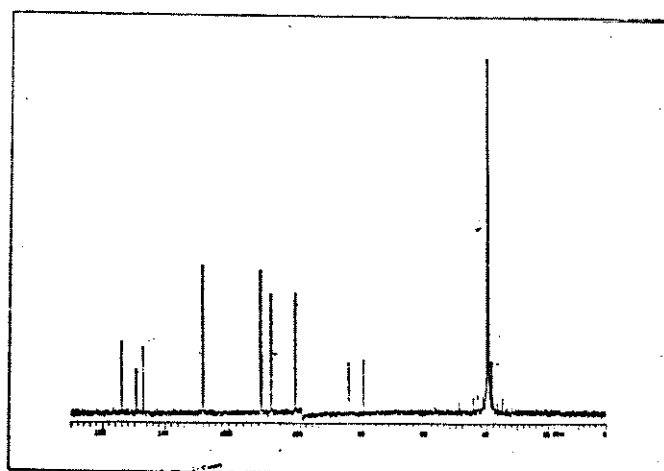
E-47 RMN¹H do éster dibromado 40



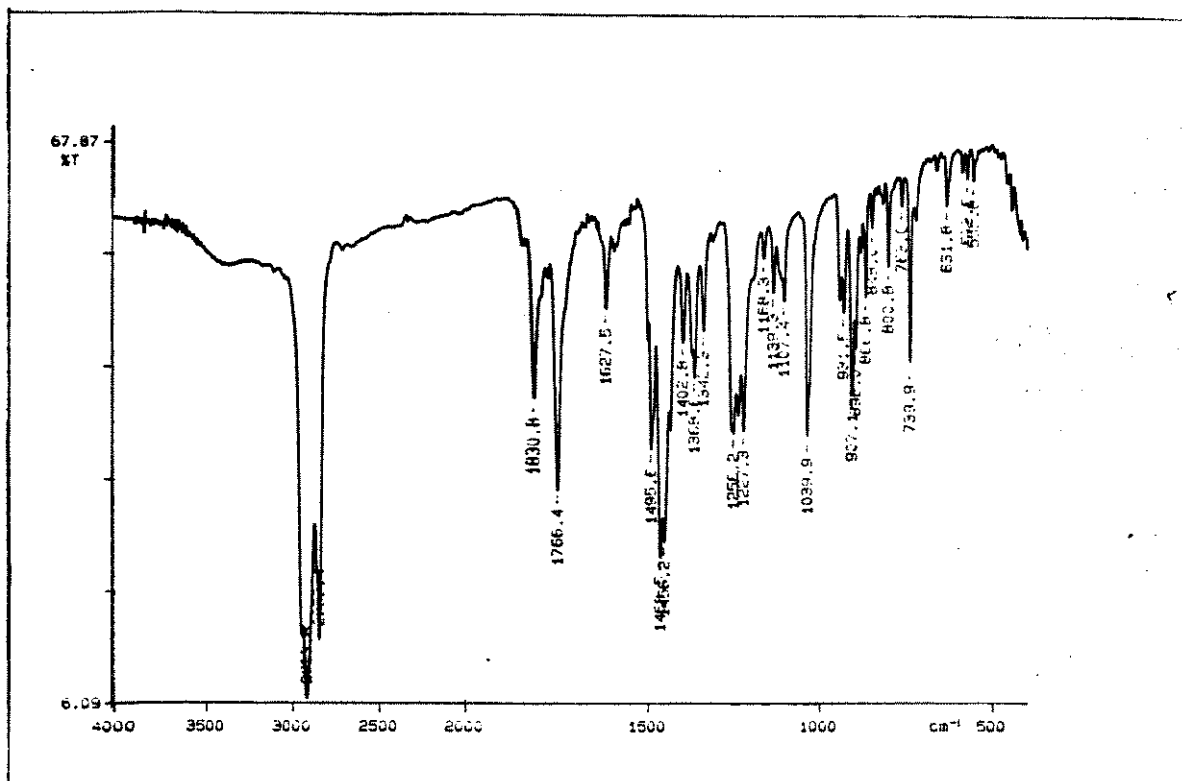
E-48 I. V. do ácido 41



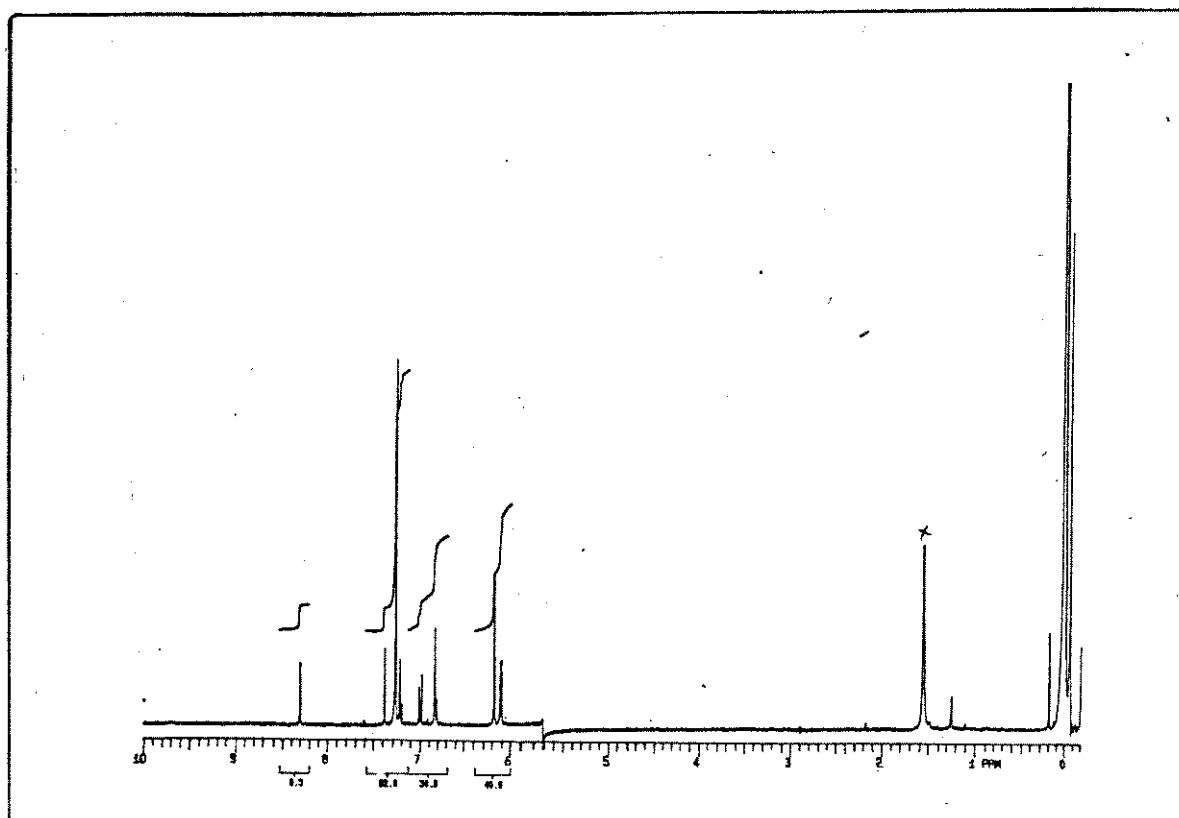
E-49 RMN¹H do ácido 41



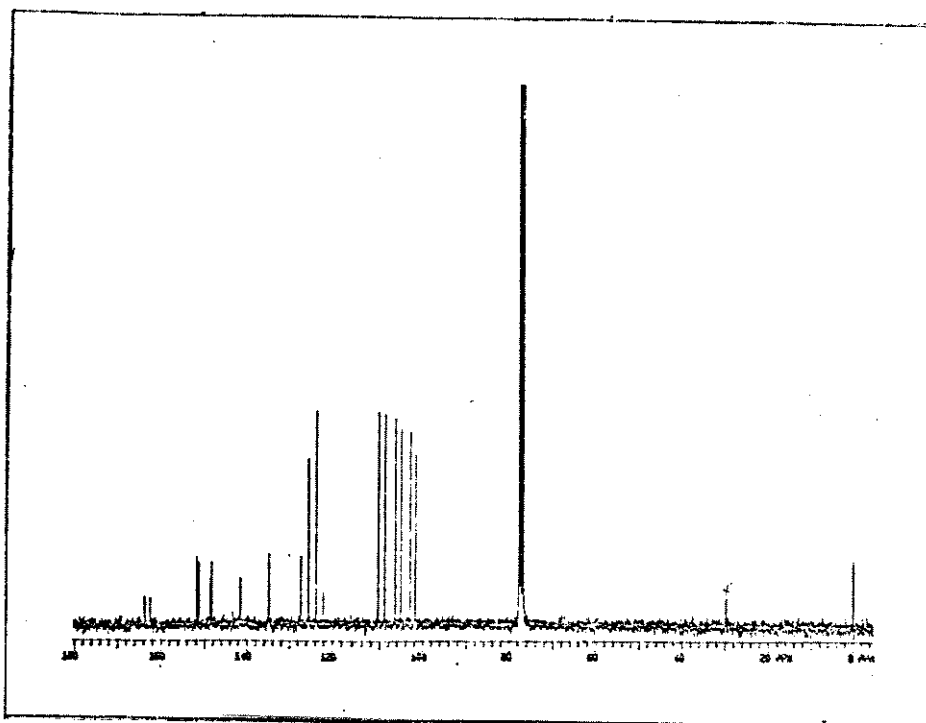
E-50 RMN¹³C (DFL) do ácido 41



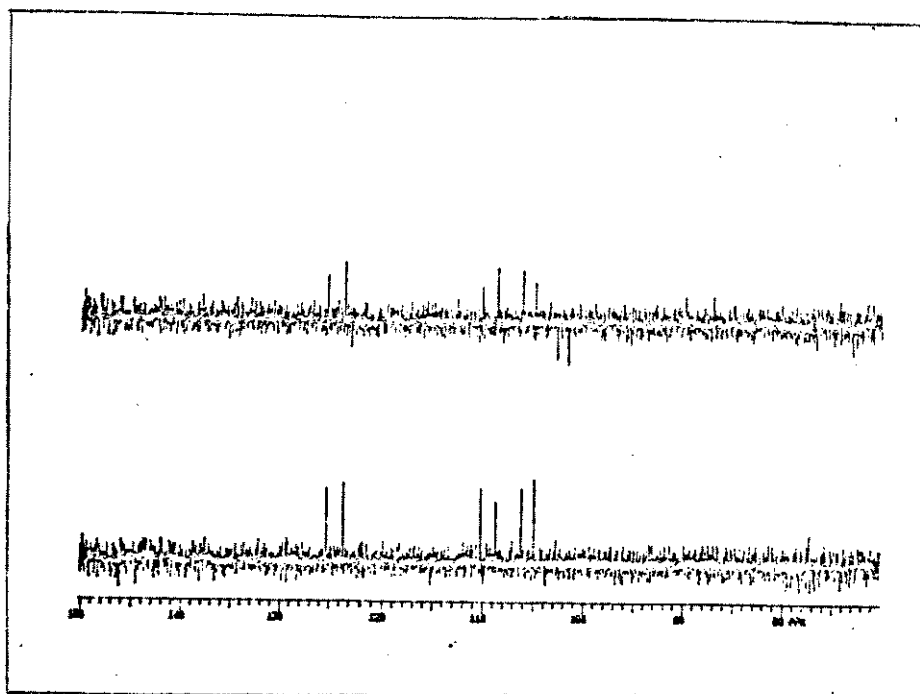
E-51 I.V. do anidrido 43



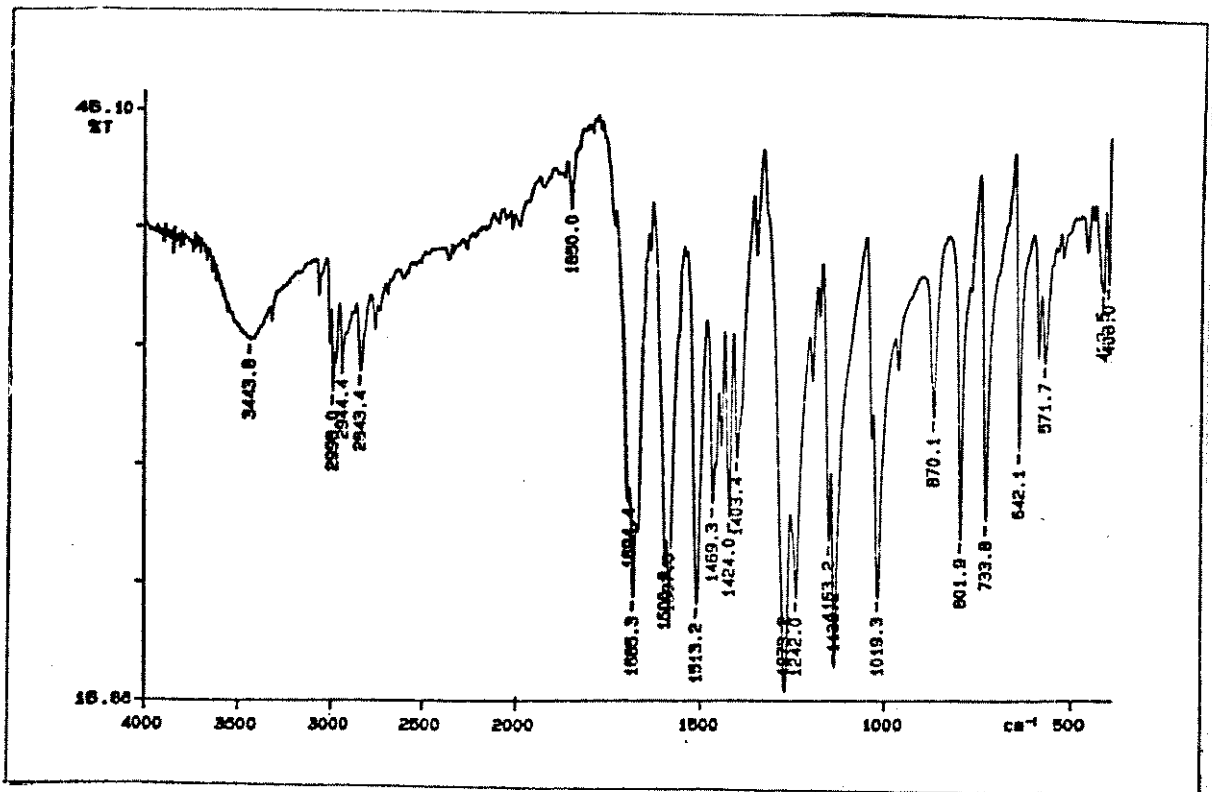
E-52 RMN¹H do anidrido 43



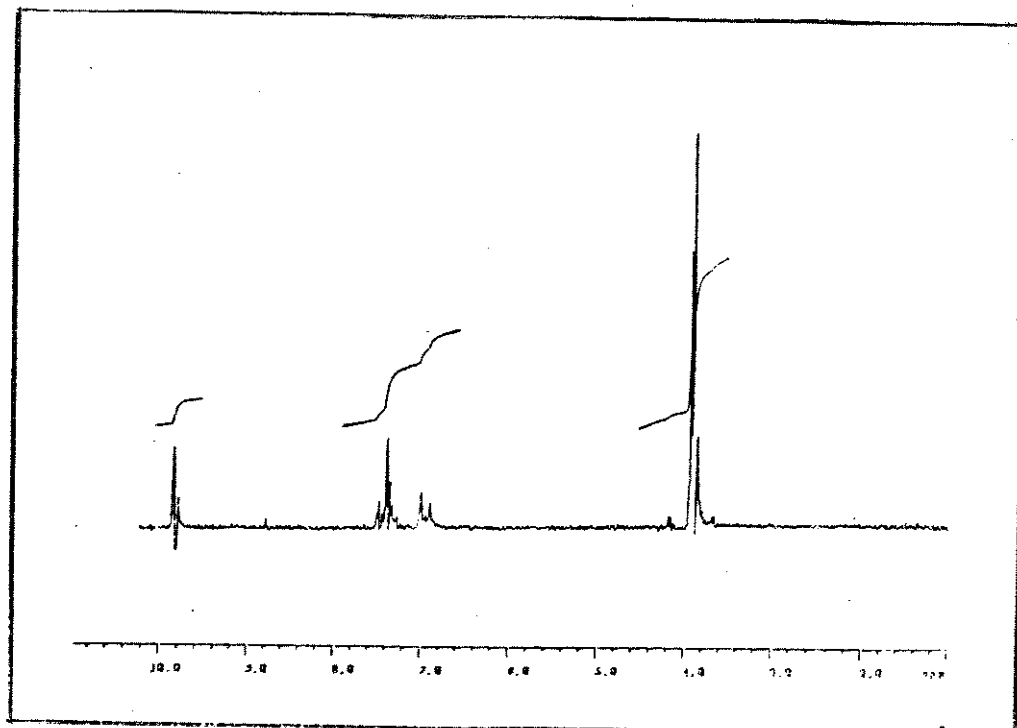
E-53 RMN¹³C (DFL) do anidrido 43



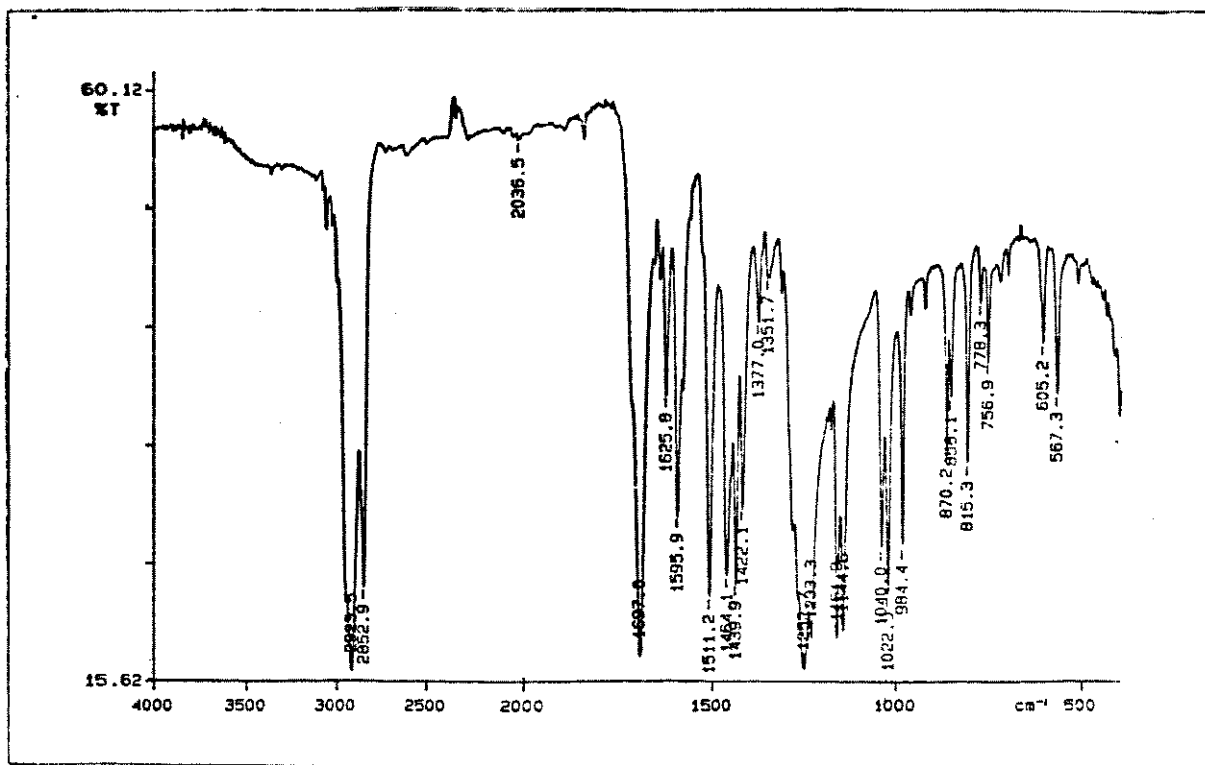
E-54 RMN¹³C (DEPT) do anidrido 43



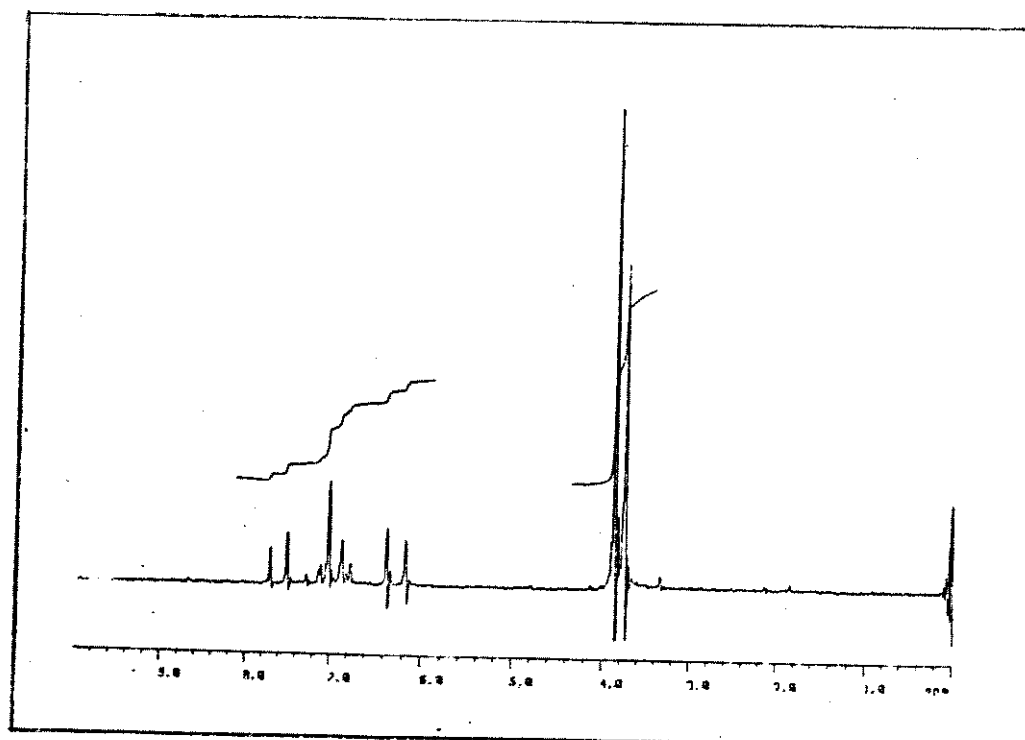
E-55 I.V. do aldeído 45



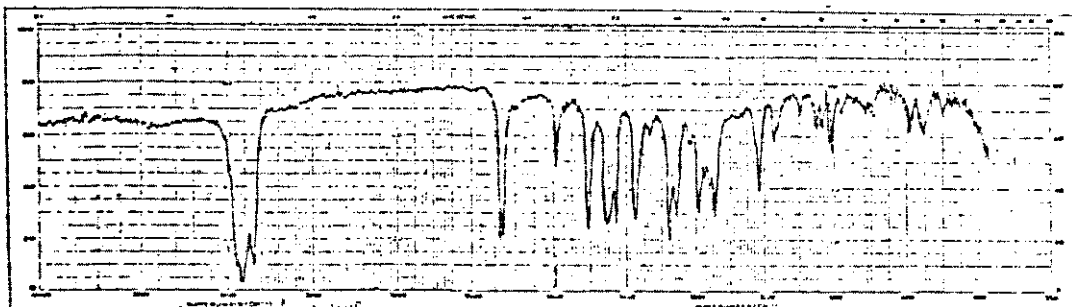
E-56 RMN¹H do aldeído 45



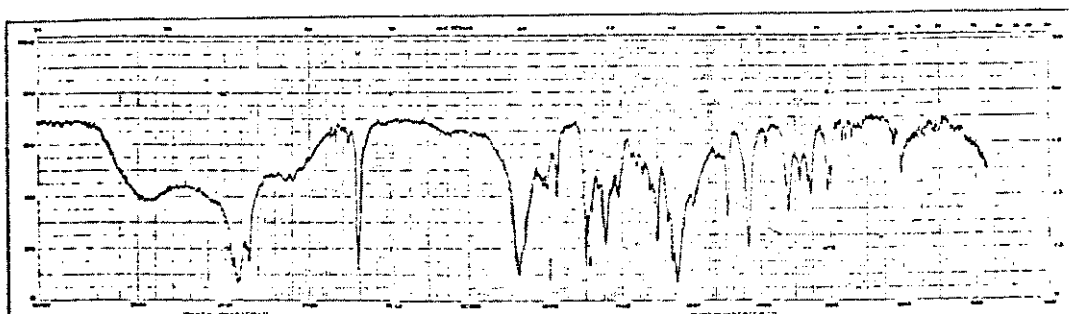
E-57 I.V. do éster 46



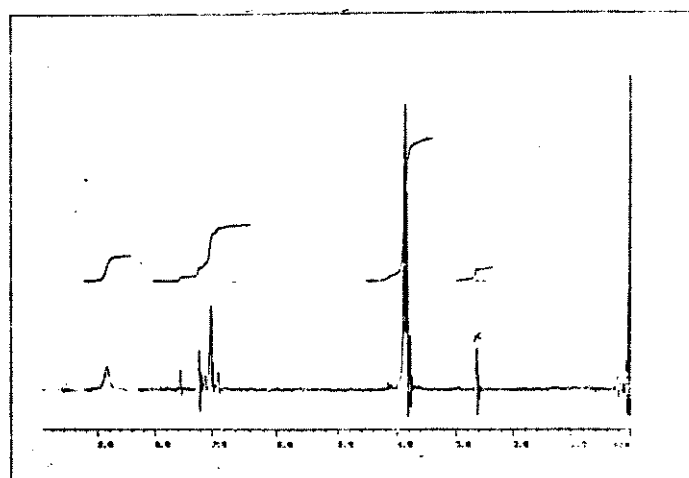
E-58 RMN¹H do éster 46



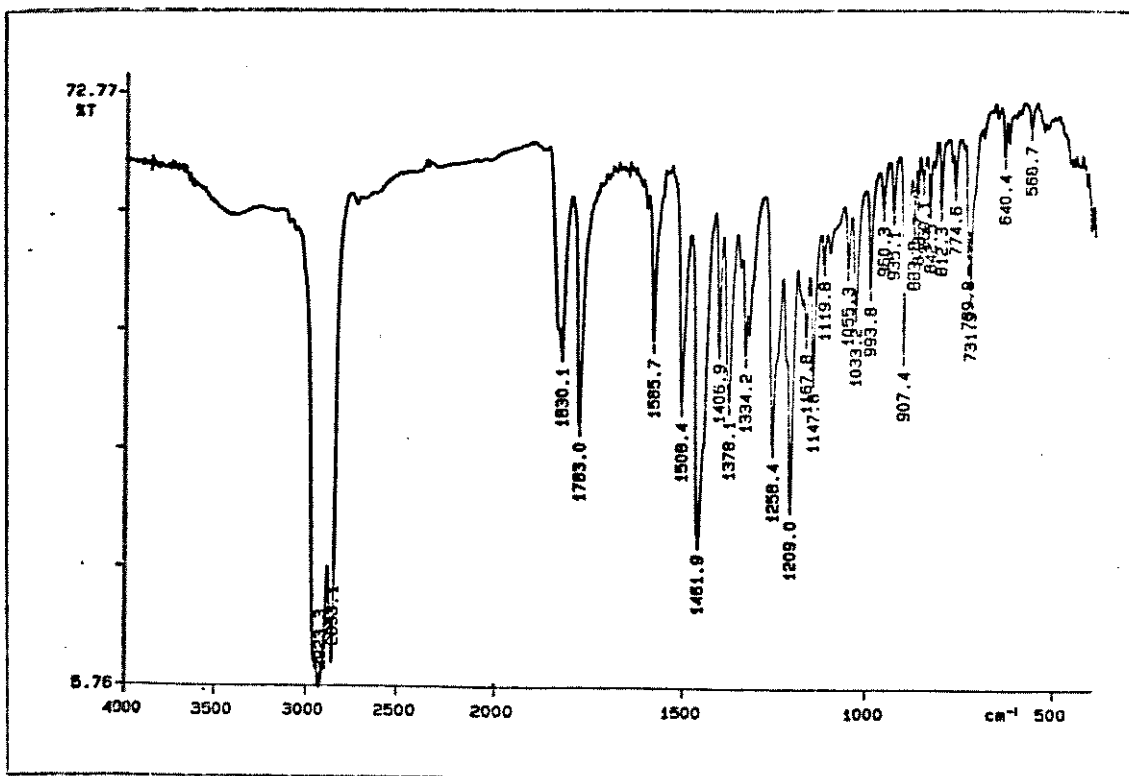
E-59 I.V. do éster dibromado 47



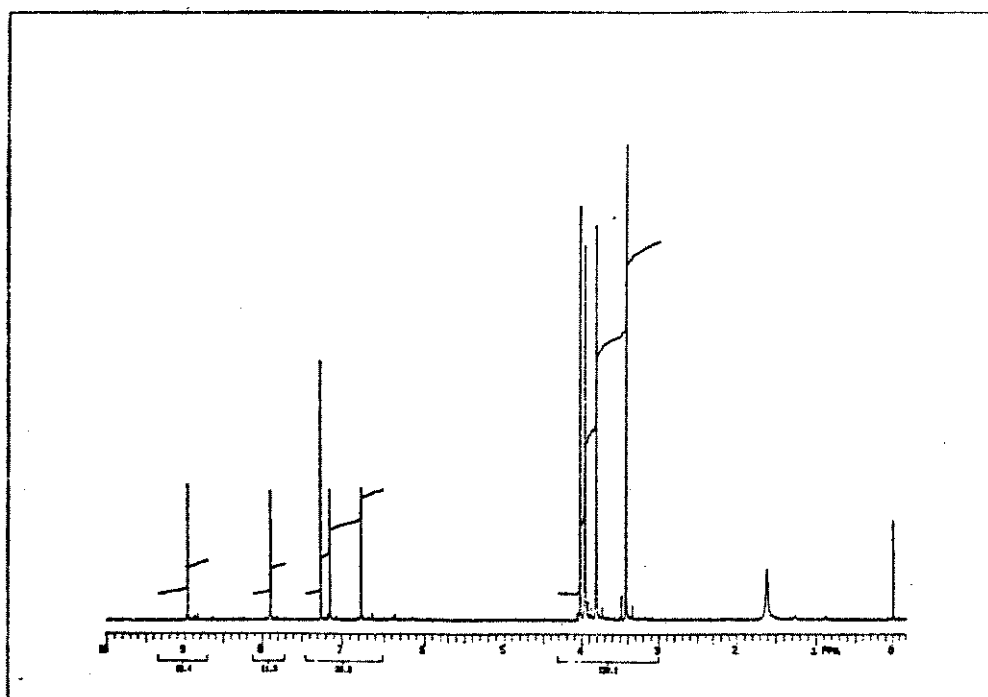
E-60 I.V. do ácido 48



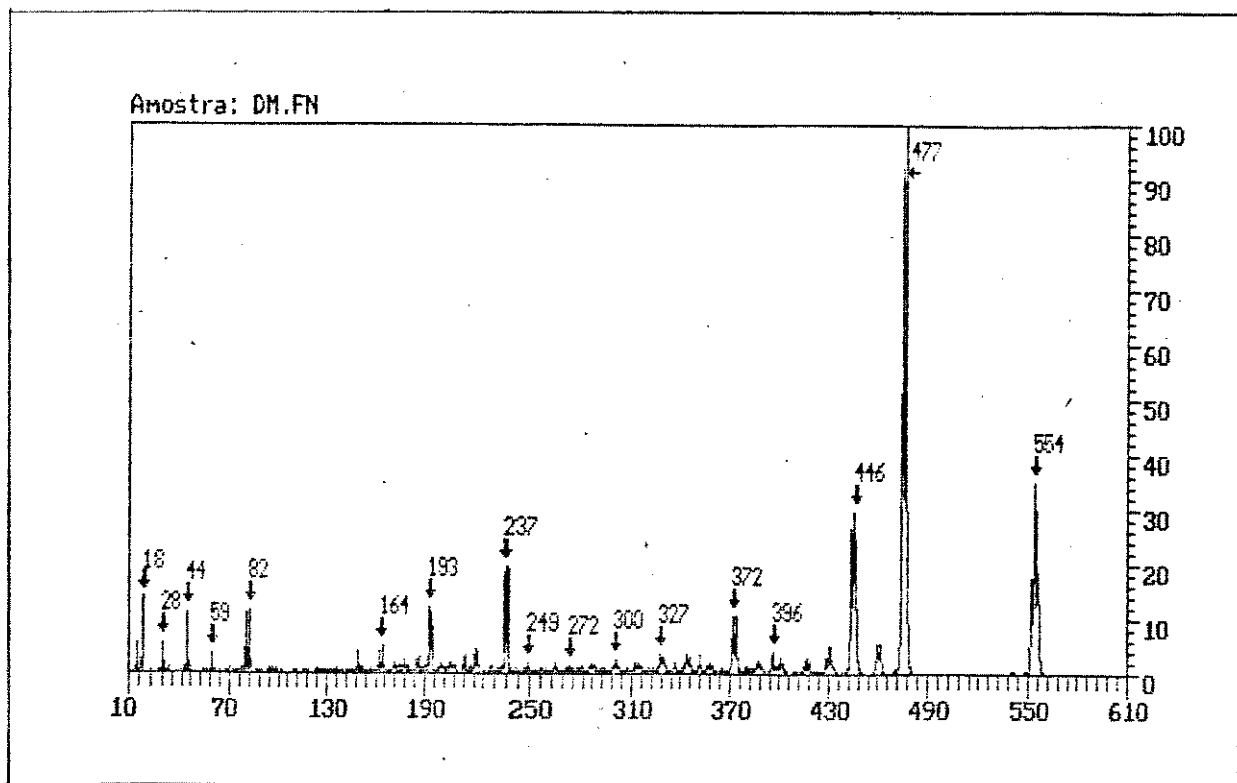
E-61 RMN¹H do ácido 48



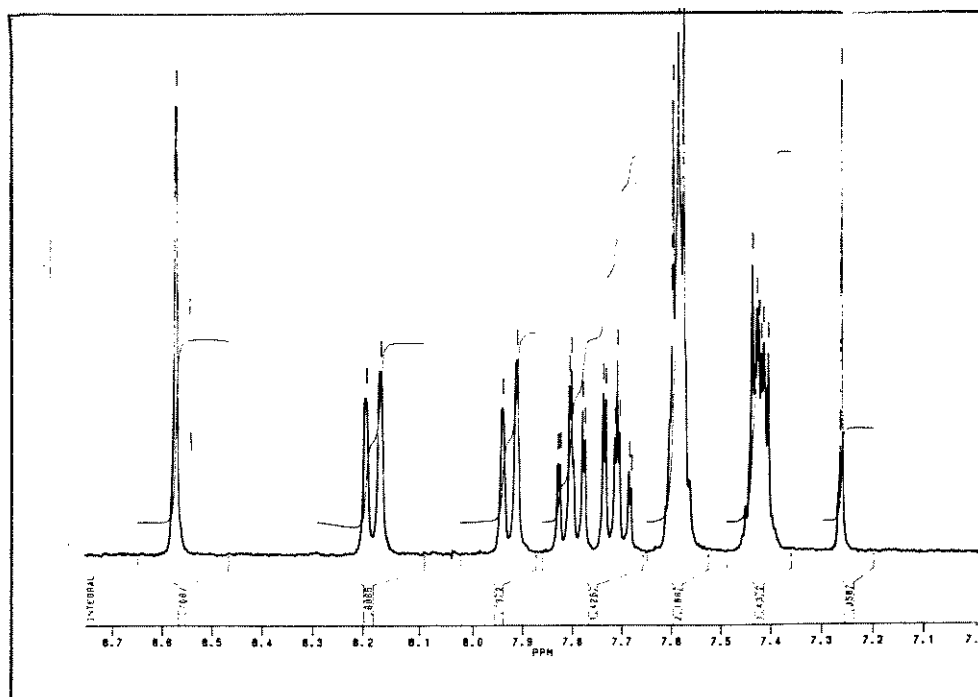
E-62 IV do anidrido 50



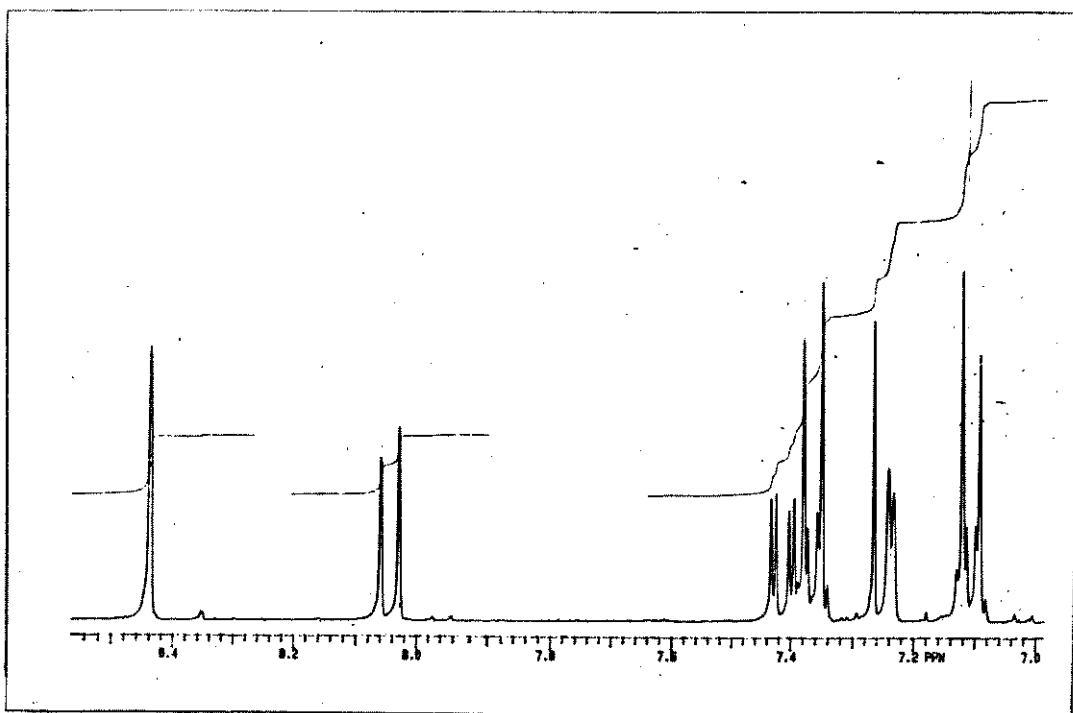
E-63 RMN¹H do anidrido 50



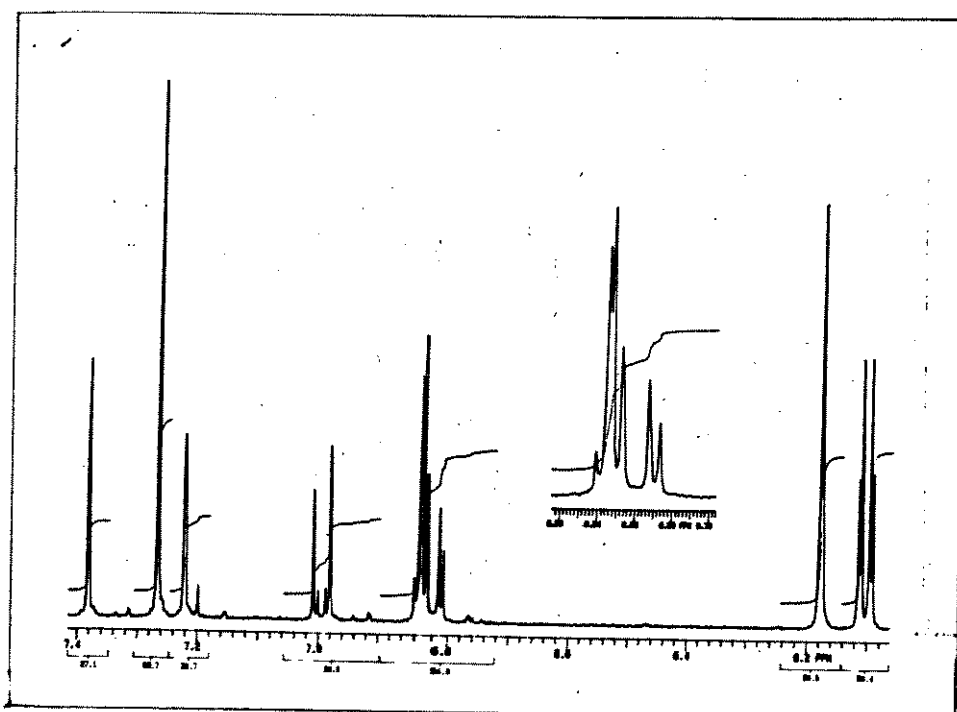
E-64 Espectro de massa do anidrido 50



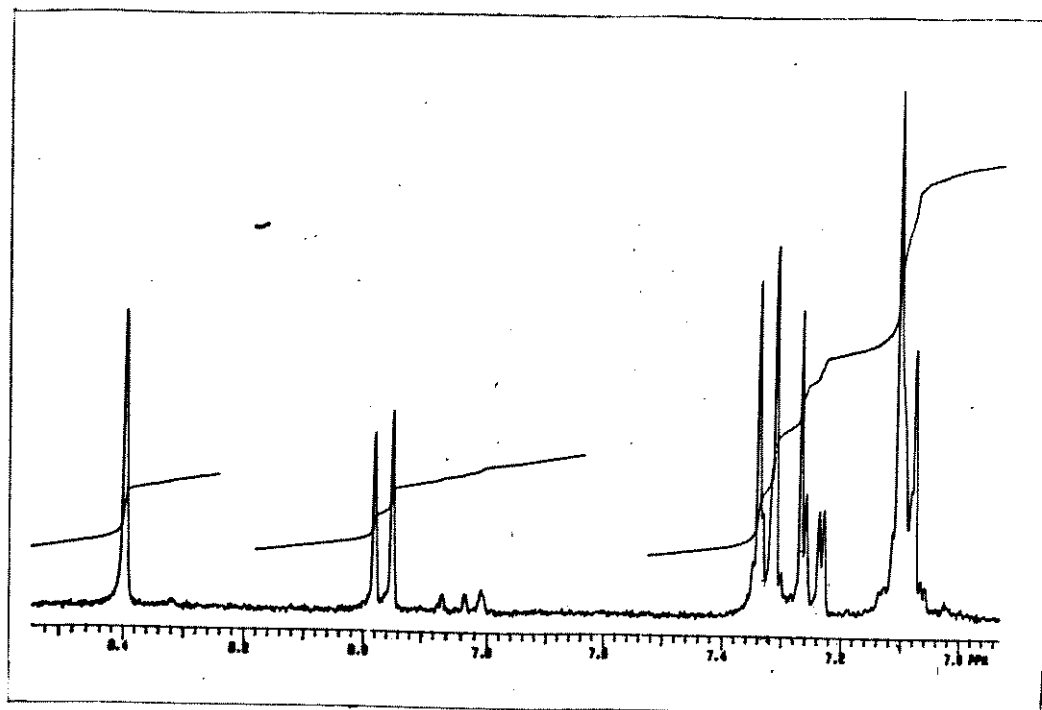
E-65 Espectro de RMN¹H (7,0 -8,7 δ) do anidrido 29



E-66 Espectro de RMN¹H (7,0- 8,5 δ) do anidrido 36



E-67 Espectro de RMN¹H (6,10 -7,4 δ) do anidrido 43



E-68 Espectro de RMN¹H (7,0-8,5 δ) da lactona 37

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. E. Breitmaier, W. Voelter, "Carbon-13 NMR Spectroscopy", 3ª edição, New York, VCH, 327 (1989).
2. P.K. Agrawal e R.S. Thakur, *Mag. Resm. Chem.*, 23, 389 (1985).
3. R.D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, 448 (1942)
4. W.M. Hearon e W.S. Macgregor, *Chem. Rev.*, 55, 957 (1955).
5. K. Freudengerg e K. Weinges, *Tetrahedron*, 15, 115 (1961).
6. a) O.R. Gottlieb e M. Yoshida, *Química Nova*, 7, 251 (1984);
b) O.R. Gottlieb, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.*, 35, 1 (1978).
7. W.D. Macrae e G.H.N. Towers, *Phytochemistry*, 23, 1207 (1984).
8. G.P. Moss: comunicação pessoal (IUPAC- JCBN, Joint Commission on Biochemical Nomenclature).
9. R. Stevenson e J.V. Weber, *J. Nat. Prod.*, 52, 367 (1989).
10. A.G. Gonzalez, V. Darias e G. Alonso, *Planta Medica*, 36, 200 (1979).
11. K. Muriakata, S. Maruno e K. Ohta, *Tetrahedron Letters*, 4167 (1965).
12. N. Fukamiya e K.-H. Lee, *J. Nat. Prod.*, 49, 348 (1986).
13. T.L. Holmes e R. Stevenson, *J. Org. Chem.*, 36, 3450 (1971).
14. A.S.R. Anjaneyulu, Ch.V.M. Sastry, P. Umasundari e P. Satyanarayana, *Indian J. Chem.*, 26b, 305 (1987).
15. L.H. Klemm, D. Hsu Lee, K.W. Gopinath e C.E. Klopfenstein, *J. Org. Chem.*, 31, 2376 (1966).
16. A.G. González, J.P. Perez e J.M. Trujillo, *Tetrahedron*, 34, 1011 (1978).
17. T. Ogiku, M. Seki, M. Takahashi, H. Ohmizu e T. Iwasaki, *Tetrahedron Letters*, 31, 5487 (1990).
18. S.M. Gokhale, R.R. Joshi, N.S. Narasimhan, *Indian J. Chem.*,

- 26b, 1030 (1976).
19. a) A.I. Meyers e W.B. Avila, *J. Org. Chem.*, 46, 3881 (1981); b) R.C. Andrews, S.J. Teague e A.I.J. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7854 (1988).
 20. Products for Syntheses- Merck, editado por Schuhardt e Co., 841 (1985-1986).
 21. "Organic Synthesis ", 2, editado por A.A. Blatt, N. York, 270 (1948).
 22. "Dictionary of Organic Compounds ", Spottiswood Publishers L.T.D., London, 2, 40^a edição, 941 (1965)
 - 23 Ref. 21, p. 515.
 24. "Aldrich- Catalog Handbook of Fine Chemicals ", Aldrich, Wisconsin, 1208 (1988-1989).
 25. E.W. Collington e A.I. Meyers, *J. Org. Chem.*, 36, 3044 (1971).
 26. L.H. Klemm, K.W. Copinath, D.Hsu Lee, F.W. Kelly, E. Trod e T.M. Macguire, *Tetrahedron*, 22, 1797 (1966).
 27. F. Kohen, I. Maclean e R. Stevenson, *J. Chem. Soc (C)*., 1776 (1966).
 28. "Organic Synthesis ", editado por Norman Rabjohn, New York, 4, 327 (1967).
 29. M.J. Reimer, *J. Am. Chem. Soc.*, 64, 2510 (1942).
 30. F.G. Baddar, L.S. Et-Assal e N.A. Doss, *J. Chem. Soc.*, 461 (1955).
 31. P.A. Cadby, M.T.N. Hearn e A.D. Ward, *Aust. J. Chem.*, 26, 557 (1973).
 32. Denis M. Bailey e Robert E. Johnson, *J. Org. Chem.*, 35, 3574 (1970)
 - 33 a) J. J. Bloomfield e S.L. Lee, *J. Org. Chem.*, 32, 3919 (1967); b) D.M. Bailey e R.E. Johnson, *J. Org. Chem.*, 35, 3574 (1970).

34. ASR Anjaneyulu, D. Santikumar e U. V Mallavadhani, *Indian Journal of Chemistry*, 31b, 401 (1992).
35. T.L. Holmes e R. Stevenson, *J. Chem. Soc.(C)*, 2091 (1971).
36. K. Nakanishi e P.H. Solomon, "Infrared Absorption Spectroscopy", San Francisco, Holden-Day INC., 2^a edição, 1977, p. 227
37. A.S.R. Anjaneyulu, P. Raghu e K.V.R. Rao, *Indian J. Chem.*, 18b 535 (1979).
38. P.A. Chaloner, *J. Chem. Soc. Perkin II*, 7, 1028 (1980)
39. G.C. Levy e G.L. Nelson- "Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists", New York, Wiley-Interscience, 81 (1972),
40. ref.1, p. 246.
41. M. Faccione, "Síntese e RMN¹³C de lactonas arildiidronaftalênicas e ariltetraidronaftalênicas", tese de mestrado, Instituto de Química, Unicamp, Campinas, 36 (1986).
42. ref. 41, p. 43.
43. N. D. Abdulaev, M.R. Yagudaev, E.Kh. Batirov e V.M. Malikov, *Chem. Nat. Compd. (Engl. Transl.)*, 23 (1987)
44. ref. 1, p. 262.
46. A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Londres-Inglaterra Lowe e Brydone LTD, 3^a edição, 804 (1956).
47. ref.21, p. 619
48. "Aldrich Catalog Handbook of Fine Chemicals", Chemical Company, Milwaukee- USA, 570 (1988/1989).
49. ref. 48, p. 573.