

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

Síntese de 1,3-diarilpropanos

SILAS VARELLA FRAIZ JÚNIOR

SOB A ORIENTAÇÃO DO PROFESSOR

Dr. RAIMUNDO BRAZ FILHO

Itaguaí, Rio de Janeiro

novembro/85

SÍNTESE DE 1,3-DIARILPROPANOS

SILAS VARELLA FRAIZ JÚNIOR

APROVADO EM 29 / 11 / 65

Prof. Dr. RAIMUNDO BRAZ FILHO

Prof. Dr. ANGELO DA CUNHA PINTO

Prof. Dr. JOSÉ CARLOS NETTO FERREIRA

RB.F.
Angelo da Cunha Pinto
José Carlos Netto Ferreira

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

Síntese de 1,3-diarilpropanos

SILAS VARELLA FRAIZ JUNIOR

SOB A ORIENTAÇÃO DO PROFESSOR

Dr. RAIMUNDO BRAZ FILHO

Tese submetida como requisito
parcial para a obtenção do
grau de Mestre em Química. Área
de concentração em Química Or-
gânica.

Itaguaí, Rio de Janeiro

novembro/85

BIOGRAFIA

Silas Varella Fraiz Júnior, filho de Adi Moraes Fraiz e Silas Varella Fraiz, nascido a 3 de janeiro de 1954 no município do Rio de Janeiro, é Farmacêutico-Bioquímico formado pela Universidade Federal do Rio de Janeiro em 1975. Ingressou no Magistério Público Superior em março de 1977 como Professor-horista do Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da UFRRJ. Atualmente leciona a disciplina Química Orgânica neste departamento como Professor Assistente.

A meus pais, Adi e Silas,
que desde cedo me levaram a
buscar compreender a diversi-
dade da condição humana.

AGRADECIMENTOS

Ao meu professor e amigo Dr. Raimundo Braz Filho, cuja orientação e estímulo tornaram possível a realização deste trabalho.

Ao amigo antropólogo Douglas Carrara, que muito me ensinou (e com quem continuo aprendendo) sobre a medicina popular praticada em nosso país.

Aos professores Dr. Anselmo Alpande Moraes, Dr. Aurélio Baird Buarque Ferreira, Dra. Ceres Maria de Rezende Gomes e Dr. José Carlos Netto Ferreira, cuja amizade se revelou na valiosa colaboração prestada no decorrer da execução deste trabalho.

A Nanci Camara de Lucas e Oswaldo Benedito Dib Melo, meus alunos de graduação e bolsistas de iniciação científica do CNPq, pela contribuição decisiva no desenvolvimento de trabalhos experimentais.

Aos demais professores, funcionários e colegas do Departamento de Química do ICE da UFRRJ, pela confiança e apoio demonstrados.

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, pela oportunidade concedida.

Ao Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais da UFRJ, por ter cedido o hidrogenador tipo Parr utilizado, e a sua Central Analítica, pelo registro e obtenção dos espectros de IV, RMN e Massas.

E, por fim, a Alice, minha mulher, pela compreensão, confiança e incentivo indispensáveis ao desenvolvimento do meu trabalho.

SUMÁRIO

	Pg
1 - Introdução	01
2 - objetivos	07
3 - Resultados e Discussões	15
3.1 - Síntese de acetofenonas e benzaldeídos	17
3.1.1 - Metilação direta da 2,4-diidroxiaacetofenona	19
3.1.2 - Metilação indireta do resorcinol e 2-metilresorcinol	24
3.1.2.a - Preparação do 2,4-diidroxibenzaldeído (17) e do 2,4-diidroxil-3-metilbenzaldeído (18)	29
3.1.2.b - Preparação do 4-metilresorcinol (22) e do 2,4-dimetilresorcinol (21)	29
3.1.2.c - Preparação das 2,4-diidroxil-3,5-dimetil-(11), 2,4-diidroxil-5-metil-(20), 2,4-diidroxil-3-metil-(16) e 2,4-diidroxil-(15) acetofenonas	30
3.1.2.d - Metilação de 2,4-diidroxil-(15) e	

	Pg
da 2,4-diidroxí-5-metilacetofeno-	
nas (20)	31
3.2 - Síntese de chalconas	34
3.3 - Hidrogenação catalítica de chalconas	40
3.4 - Comparação entre os 1,3-diarilpropanos natu-	
rais e sintéticos	54
3.4.1 - Reformulação da estrutura proposta pa-	
ta o 1,3-diarilpropano VII 1-(4'-hi-	
droxi-2'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-	
4"-metoxifenil)-propano extraído de	
<i>V. Multinervia</i>	54
3.4.2 - Confirmação da estrutura proposta pa-	
ra o 1,3-diarilpropano VIII 1-(2',	
4'-diidroxí-3' 5'-dimetilfenil)- 3-	
(2"-hidroxí -4", 5"-metilenodioxí fenil)	
-propano extraído de <i>I. coriaceae</i> e	
<i>I. laevis</i>	55
3.4.3 - Reformulação da estrutura para o	
1,3-diarilpropano IX 1-(2'-hidroxí-	
5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2"-hidro-	
xi-4" ,5"-me tilenodioxífenil) -propano	
extraído de <i>I. laevis</i>	55
4 - Parte Experimental	61
5 - Referências Bilbiográficas	87

ÍNDICE DE TABELAS

	Pg
Tabela 1 - Uso indígena de plantas do gênero <i>Viola</i> e <i>Iryanthera</i>	
Tabela 2 - Ocorrência natural de 1,3-diarilpropanos.	09
Tabela 3 - 1,3-Diarilpropanos sintéticos utilizados na comprovação estrutural	11
Tabela 4 - Dados espectrométricos do 2,4-diidroxibenzaldeído (17) e do 2,4-diidroxibenzaldeído (18)	32
Tabela 5 - Dados espectrométricos do 4-metilresorcinol (22) e 2,4-dimetilresorcinol (21)	32
Tabela 6 - Dados espectrométricos da 2,4-diidroxibenzaldeído (11), 2,4-diidroxibenzaldeído (15), 2,4-diidroxibenzaldeído (16) e 2,4-diidroxibenzaldeído (20)	32
Tabela 7 - Dados espectrométricos da 2-hidroxibenzaldeído (10) e 2-hidroxibenzaldeído (12)	33

Tabela 8 - Freqüências das bandas de absorção (cm^{-1}) atribuídas aos sistemas carbonílico α,β -insaturado e aromático das chalconas	38
Tabela 9 - Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons das chalconas (solvente: CDCl_3)	41
Tabela 10 - Freqüências das principais bandas de absorção encontradas nos espectros de I.V. das diidrochalconas 33 e 34 [ma KBr cm^{-1})	46
Tabela 11- Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons das diidrochalconas 33 e 34	48
Tabela 12- Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons dos 1,3-diarilpropanos 7, 8 e 9 (solv: CDCl_3)	53
Tabela 13- Comparação de dados espectrométricos do 1-(2,-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano sintético (7) e natural (VII) extraído de <i>V. multinervia</i>	56
Tabela 14- Comparação de dados espectrométricos do 1-(2',4'-diidroxi-3' 5'-dimetilfenil)'3- (2" -hidroxi-4" ,5"-metilenodioxifenil) - propano sintético (8) e naturais (VIII) extraídos de <i>I. coriaceae</i> e <i>I. laevis</i>	57
Tabela 15- Comparação de dados espectrométricos do 1-(2,-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2"-	

	hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)- propano	
	sintético (9) e natural (IX) extraído de	
	<i>I. laevis</i>	59
Tabela 16	- Substratos e reagentes utilizados nas reações de acilação e produtos obtidos	72
Tabela 17	- Substratos e reagentes das reações de benzilação e derivados benzilados obtidos	74
Tabela 18	- Substratos e reagentes das reações de condensação aldólica e produtos obtidos	76
Tabela 19	- Condições das reações de redução de chalconas e produtos obtidos	83

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pg
Figura 01 - Espectro de IV do 2,4-diidroxibenzaldeído (17)	92
Figura 02 - Espectro de RMN de ^1H do 2,4-diidroxiben- zaldeído (17) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	93
Figura 03 - Espectro de IV do 2,4-diidroxí-3-metilben- zaldeído (18)	94
Figura 04 - Espectro de RMN de ^1H do 2,4- diidroxí-3- metilbenzaldeído (18) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	95
Figura 05 - Espectro de IV do 2,4-dimetilresorcinol - (21)	96
Figura 06 - Espectro de RMN de ^1H do 2,4-dimetilresor- cinol (21) em CDCl_3	97
Figura 07 - Espectro do IV do 4-metilresorcinol (22)	98
Figura 08 - Espectro de RMN do 4-metilresorcinol (22) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	99
Figura 09 - Espectro de IV da 2,4-diidroxí-3,5-dime- tilacetofenona (11)	100
Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidroxí-3,5- dimetilacetofenona (11) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	101

Figura 11 - Espectro de IV da 2,4-diidroxiacetofenona (15)	102
Figura 12 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidroxiacetofenona (15) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	103
Figura 13 - Espectro de IV da 2,4-diidrox-3-metilacetofenona (16)	104
Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidrox-3-metilacetofenona (16) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	105
Figura 15 - Espectro de IV da 2,4-diidrox-5-metilacetofenona (20)	106
Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidrox-5-metilacetofenona (20) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$	107
Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10) em CCl_4	108
Figura 18 - Espectro de IV da 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12)	109
Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12) em CDCl_3	110
Figura 20 - Espectro de IV da 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28)	111
Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H da 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28) em CDCl_3 .	112
Figura 22 - Espectro de massas de 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28)	113
Figura 23 - Espectro de IV da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodiox-2,2',4'-tribenziloxichalcona (29)	114

	Pg
Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-tribenziloxichalcona (29) em CDCl_3	115
Figura 25 - Espectro de massas da 3,5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4',-tribenziloxichalcona(29)	116
Figura 26 - Espectro de IV da 2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31)	117
Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31) em CDCl_3	118
Figura 28 - Espectro de massas da 2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31)	119
Figura 29 - Espectro de IV da 2,2'-diidroxio-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32)	120
Figura 30 - Espectro de RMN de ^1H da 2,2'-diidroxio-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32) em CDCl_3	121
Figura 32 - Espectro de massas da 2,2'-diidroxio-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32)	122
Figura 32 - Espectro de IV da 2',3-diidroxio-4,4'-dimetoxididirochalcona (33)	123
Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H da 2',3-diidroxio-4,4'-dimetoxididirochalcona (33) em CCl_4	124
Figura 34 - Espectro de massas da 2',3-diidroxio-4,4'-dimetoxididirochalcona (33)	125
Figura 35 - Espectro de IV da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-triidroxididirochalcona (34)	126

- Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-triidroxidiidrochalcona (34) em CDCl_3 127
- Figura 37 - Espectro de massas da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-triidroxidiidrochalcona (34) 128
- Figura 38 - Espectro de IV do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4'-metoxifenil)-propano (7) 129
- Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano (7) em CDCl_3 130
- Figura 40 - Espectro de massas do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano (7) 131
- Figura 41 - Espectro de IV do 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (8) 132
- Figura 42 - Espectro de RNN de ^1H do 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (8) em CDCl_3 133
- Figura 43 - Espectro de massas do 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (8) 134
- Figura 44 - Espectro de RMN de ^1H do 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (9) em

	CDCl ₃	135
Figura 45 - Espectro de massas do 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (9)		136
Figura 46 - Espectro de RMN de ¹ H da 2-benziloxi-2' - hidroxi-5'-metil-4,5-metilenodioxi-4'-metoxichalcona (30) em CDCl ₃		137
Figura 47 - Espectro de IV do 1,3-diarilpropano natural (VII) extraído de <i>V. multinervia</i>		138
Figura 48 - Espectro de RMN de ¹ H do 1,3-diarilpropano natural (VII), extraído de <i>V. multinervia</i> , em CDCl ₃		139
Figura 49 - Espectro de IV do 1,3-diarilpropano natural (VIII) extraído de <i>I. eoriaceae</i>		140
Figura 50 - Espectro de RMN de ¹ H do 1,3-diarilpropano natural (VIII), extraído de <i>I. coriaceae</i> , em (CD ₃) ₂ CO		141
Figura 51 - Espectro de IV do 1,3-diarilpropano natural (VIII) extraído de <i>I. laevis</i>		142
Figura 52 - Espectro de RMN de ¹ H do 1,3-diarilpropano natural (VIII), extraído de <i>I. laevis</i> , em CDCl ₃		143
Figura 53 - Espectro de massas do 1,3-diarilpropano natural (VIII) extraído de <i>I. laevis</i>		144
Figura 54 - Espectro de RMN de ¹ H do 1,3-diarilpropano natural (IX), extraído de <i>I. laevis</i> , em CDCl ₃		145

Figura 55 - Espectro de massas do 1,3-diarilpropano
natural (IX), extraído de *I. laevis* 146

	Pg
Esquema 1 - Caminho biossintético proposto para os virolanos	08
Esquema 2 - Caminho sintético para a síntese de 1,3-diarilpropano	12
Esquema 3 - Caminhos sintéticos utilizados na preparação de acetofenonas e benzaldeídos	18
Esquema 4 - Reações de metilação direta da 2,4-diidroxiacetofenona (15)	20
Esquema 5 - Síntese de 2,4-diidroxí-3,5-dimetilacetofenona (11) a partir de 2-metilresorcinol	26
Esquema 6 - Síntese de 2-hidroxí-5-metil-4-metoxiacetofenona (12) a partir do resorcinol	27
Esquema 7 - Síntese da 2-hidroxí-4-metoxiacetofenona - da 2,4-diidroxiacetofenona (15) a partir do resorcinol	28
Esquema 8 - Síntese de 2,4-diidroxí-3-metilacetofenona (16) a partir do 2-metilresorcinol	28
Esquema 9 - Reações de obtenção das chalconas 28, 29, 30, 31 e 32	37

Esquema 10 - Reações de redução das 3-benziloxi-4,4'-di- metoxi-2'-hidroxi-(28), 3',5'-dimetil-4,5- metilenodioxido-2,2',-4'-tribenziloxi-(29) e 2-benziloxi-2'-hidroxi-5'-metil-4,5-metile- nodioxido-4'-metoxi-(30) chalconas	45
---	----

RESUMO

Neste trabalho são apresentadas as sínteses de três 1,3-diarilpropanos: 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano, 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano e 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano. Estas substâncias foram sintetizadas com a finalidade de se comprovar as estruturas propostas para os 1,3-diarilpropanos naturais extraídos de *Viola multinervia*, *Iryanthera coriacea* e *Iryanthera laevis*.

O caminho sintético utilizado para a obtenção dessas substâncias envolveu a preparação de derivados de acetofenonas e benzaldeídos que, por condensação aldólica, conduziram à formação das chalconas correspondentes. Estas, por reações de redução apropriadas como hidrogenação catalítica com Pd-C (10%) e redução de Clemensen, foram transformadas nos respectivos 1,3-diarilpropanos. As substâncias foram caracterizadas com base nos espectros de IV, RMN de ^1H e massas.

A comparação dos dados espectrais dos produtos sinté-

ticos com os dos produtos naturais permitiu comprovar as estruturas propostas para os 1,3-diarilpropanos extraídos de *V. multinervia*, 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano, e de *I. coriaceae*, 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano, e reformular a estrutura proposta para o 1,3-diarilpropano extraído de *I. laevis*. Esta estrutura deve ser reformulada devido a não identidade dos dados do produto sintético com os do natural. Pode-se propor a estrutura 1-(4'-hidroxi-5'-metil-2'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano para este produto natural.

SUMMARY

This work describes the synthesis of three 1,3-diarylpropanes: 1-(2'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-3-(3"-hydroxy-4"-methoxyphenyl)-propane, 1-(2',4'-dihydroxy-3',5'-dimethylphenyl)-3-(2"-hydroxy-4",5"-methylenedioxyphenyl)-propane and 1-(2'-hydroxy-5'-methyl-4'-methoxyphenyl)-3-(2"-hydroxy-4",5"-methylenedioxyphenyl)-propane. These compounds were synthesized with the purpose of confirming the proposed structures for the natural 1,3-diarylpropanes extracted from *Virola multinervia*, *Iryanthera coriacea* and *Iryanthera laevis*.

The synthetic pathway employed in this work involved the preparation of substituted acetophenones and benzaldehydes which, by aldol condensations, afforded the corresponding chalcones. These were submitted to catalytic hydrogenation (Pd-C, 10%) and Clemmensen reduction to give the title compounds which were characterised by I.R., ¹H N.M.R. and Mass spectrometry.

The comparison between the spectral data of the synthetic 1,3-diarylpropanes and those of the natural products made it possible to confirm the structures for those compounds extracted from *V. multinervia* and *I. coriacea*.

Based on the fact that the spectral data of the synthetic product and those of the natural one obtained from *I. laevis* are not identical, a new structure is suggested for this 1,3-diaryl propane, namely, 1-(4'-hydroxy-2'-methoxyphenyl-5'-methyl)-3-(2"-hydroxy-4",5"-methylenedioxyphenyl)-propane.

"Valeu a pena? Tudo vale a pena
Se a alma não é pequena".

FERNANDO PESSOA

INTRODUÇÃO

As práticas médicas populares são largamente difundidas em todo o território nacional e, além do valor terapêutico propriamente dito, se apresentam como uma das manifestações culturais mais importantes do nosso povo.

Para as populações de baixa renda, em crescente estado de empobrecimento, ou marginalizadas do processo social produtivo, como as comunidades indígenas, tal medicina representa recurso natural para a cura de suas doenças, pois não são atendidas eficientemente pela medicina oficial, concentrada nos grandes centros urbanos e, muitas vezes, economicamente inacessível. Por outro lado, a aceitação de tais práticas se deve também às relações mantidas entre o praticante da medicina popular e o seu usuário. De modo geral, por serem da mesma classe, vivem nas mesmas condições; e por falarem a mesma linguagem, comunicam-se com mais facilidade, o que permite ao praticante conhecer de maneira mais sentida os males que afetam o seu paciente.

Diferentemente do que possa parecer, a utilização da

matéria médica popular, seja ela de origem vegetal, animal ou mineral, não se dá a partir de uma análise apressada de seus efeitos, mas sim de um conhecimento empírico baseado na observação, analogia e constante experimentação, conhecimento que é acumulado, passando de geração a geração, principalmente através da tradição oral.

A formação étnica do povo brasileiro permitiu que a medicina popular apresente contribuições culturais distintas, manifestadas pela diversidade do material medicamentoso, de sua nomenclatura e dos rituais que compõem esta terapêutica.

A contribuição do indígena brasileiro é relevante no que se refere à matéria médica vegetal. Através do contato permanente com nossa flora privilegiada, onde se admite existirem cerca de 120.000 espécies de plantas¹, a população indígena sempre utilizou e utiliza muitas dessas plantas com fins medicinais. Notícia recentemente publicada² revela que os índios Caritianas do município de Porto Velho, em Rondônia, pela falta de medicamentos enviados pela CEME à FUNAI, estavam sendo incentivados pelos biólogos da própria FUNAI a cultivar suas ervas medicinais. A matéria traz ainda uma relação dessas ervas com a denominação indígena e as respectivas indicações terapêuticas. À cultura indígena juntaram-se a portuguesa e a africana, trazendo novas práticas, introduzindo sementes de ervas medicinais que aqui se aclimataram, bem como caracterizações próprias de doenças e sintomas.

Muitas das plantas utilizadas na medicina popular ti-

veram seu valor terapêutico reconhecido pela medicina científica, a partir do estudo químico, farmacológico e clínico. O isolamento, a identificação, a investigação farmacodinâmica e a aplicação clínica dos princípios ativos permitiram que estes pudessem ser incorporados, como novas drogas, ao receituário médico corrente. Como exemplos, dos mais conhecidos, podemos citar a emetina, extraída da ipecacuanha, que é utilizada como emético, ou em pequenas doses como expectorante; a pilocarpina, do jaborandi, indicada no tratamento de doenças oculares; e os alcalóides do curare e derivados - naturais ou sintéticos - que ainda são empregados como anestésicos locais ou relaxantes musculares pré-anestésicos.¹

A partir dessas observações, entendemos, pois, que não se trata de contrapor a medicina oficial à medicina popular, o que revelaria uma atitude preconceituosa e marginalizante, mas sim, a partir de uma abordagem ampla, buscar o seu real significado, como ressalta M.A. Loyola³: "Trata-se, isto sim, de, no plano teórico, repensar a função social desta distinção; no plano da prática, de integrar as contribuições das duas medicinas, articulando-as com medidas de ordem política, econômica e social."

A química de produtos naturais, ou, mais especificamente, o estudo químico de substâncias orgânicas oriundas do metabolismo secundário de plantas brasileiras, é, a partir desse contexto, a nosso ver, não uma experiência fragmentada funcionando como atividade-fim, mas parte de um todo - a abordagem interdisciplinar que permita reconhecer a validade das práticas

médicas populares em nosso país. Nesse sentido, ressaltamos o que nos afirma D. Carrara⁴: "Ainda que esteja permeada de riscos e erros, às vezes grosseiros, devido principalmente à falta do auxílio dos próprios cientistas e dos médicos em particular, que se negam terminantemente a aceitar qualquer validade científica em tal prática, a medicina popular constitui o resultado de uma preocupação de cunho humanista de aliviar o sofrimento humano, isto é, a atividade do praticante e de seus usuários decorre de uma vocação médica, (...) realizada anonimamente por médicos em potencial que se encontram marginalizados e sem apoio do sistema médico oficial".

Tal é o desafio que nos cabe quando nos dedicamos à pesquisa fitoquímica: ao estudar o quimismo vegetal, contribuir para uma melhor compreensão da Natureza e, por conseguinte, da relação do homem com o meio em que vive, em benefício do próprio homem.

O uso indígena de plantas da família Myristicaceae é conhecido, desde a década de 50, com a descoberta, por Shultes⁵, de que várias espécies do gênero *Virola* eram utilizadas na preparação de um rapé de potente ação narcótico-alucinogênica por índios da região amazônica. Posteriormente, o mesmo autor verificou que índios da região noroeste do Brasil preparam seus rapés alucinogênicos com base na resina de certas espécies do mesmo gênero, e também a empregam oralmente como agente que mimetiza o estado psicótico⁶. Em publicação subsequente, Schultes e Holmstedt⁷ indicaram que folhas, casca e resina

de determinadas espécies de *Virola* e gêneros correlatos são empregados por certos grupos indígenas na preparação de banhos que acreditam purificar feridas infectadas, ou apressam a sua cura, assim como em emplastos no tratamento de doenças da pele. A Tabela 1 apresenta o uso indígena de espécies do gênero *Virola* e *Iryanthera*, extraída de revisão detalhada sobre o assunto⁸.

O estudo químico de várias espécies da família Myristicaceae revelou a existência de constituintes químicos de diferentes classes, tais como: bases nitrogenadas, como, por exemplo, as do tipo triptamina e β -carbolina,⁹ às quais está associada a ação alucinogênica dos rapés; ácidos graxos e derivados, como a trimiristina e laurodimiristina, encontrados na gordura de "ucuuba" produzida industrialmente a partir de *virola sebifera* Aublet;^{10a,b} neolignanais, e dentre estas a (-)-otobaína, para a qual se admite a ação fungistática e fungicida das sementes de *Dialyanthera otoa* (H. et S.) Warburg;¹¹ e, por último, os flavonóides, onde aparecem os 1,3-diarilpropanos, de que trata o presente trabalho. Cabe ressaltar que alguns 1,3-diarilpropanos sintéticos foram descritos por Jurd como substâncias capazes de prevenir e/ou retardar o crescimento da larva do mosquito transmissor da malária¹².

Tabela 1 - Uso indígena de plantas do gênero *Viola* e *Iryanthera*

Parte	Preparação	Gênero	Uso	Tratamento de:
Folhas	Chá	<u>Viola</u>	Substituto do chá	Dispepsias cólicas
	Emplastro	<u>Iryanthera</u> <u>Viola</u>		Feridas infectadas Infecções fúngicas, coceira da pele
Casca	decocto	<u>Iryanthera</u>		Úlceras, feridas
	emplastro	<u>Viola</u>		Infecções fúngicas da pele, erisipelas, man- chas na pele, dor ó- dentes
	decocto mais pó	<u>Viola</u>	Rapê alucinogênico Pílulas alucinogê- nicas, Veneno de flecha	
Casca interna		<u>Viola</u>	Fumo alucinogênico	
Quino		<u>Viola</u>	Estimulante cerebral	Hemorragia, cólica, fi- ridas ulceradas
Seiva		<u>Viola</u>		Hemorrioides
Látex		<u>Iryanthera</u>		Envenenamento estoma- cal
Fruto		<u>Iryanthera</u>	Isca de peixe	
Semente	cordura	<u>Viola</u>		Doenças da pele, eris- pelas, hemorróidas, ve- mes intestinais, reum- tismo, asma, tumori- nas articulações, res- ração deficiente.

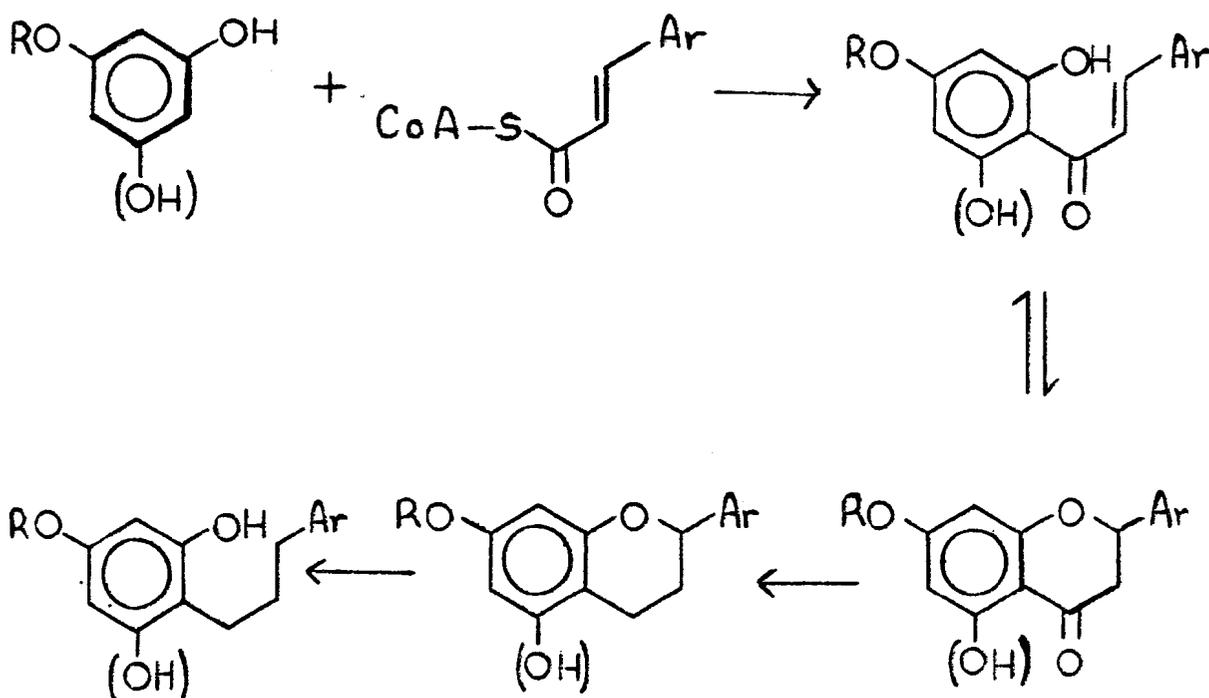
OBJETIVOS

A investigação fitoquímica realizada em várias espécies dos gêneros *Virola* e *Iryanthera* da família Myristicaceae, oriundas da região amazônica, revelou a existência de 1,3-diarilpropanos dentre os vários constituintes encontrados. A presença dessas substâncias, até o presente momento, está restrita às espécies dessa família.

Considerações biogenéticas permitem situar os 1,3-diarilpropanos naturais, também denominados virolanos, na classe dos flavonóides, grupo de substâncias que apresentam um esqueleto básico de 15 átomos de carbono - não considerando grupos O-alquil e substituições secundárias, tais como metil, prenil, etc. - constituído de dois grupos fenólicos ligados por uma unidade C₃. A ocorrência de outras substâncias da classe dos flavonóides, como diidrochalconas, flavanonas e flavanas, ao lado de 1,3-diarilpropanos nas espécies dos gêneros acima citados, levou Gottlieb a propor um caminho biossintético para os virolanos. Esta rota envolve a cinamoilação de uma unidade triacetato, formalmente representada por um fenol, originando uma chalcona intermediária, em equilíbrio com uma flavanona, a

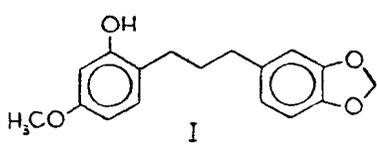
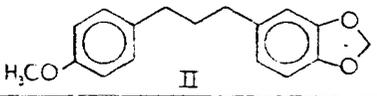
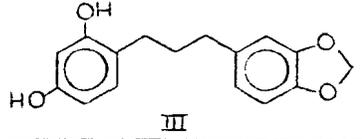
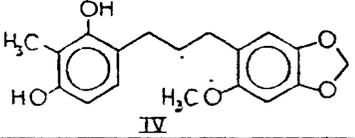
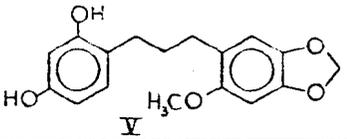
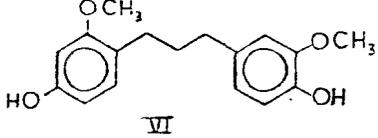
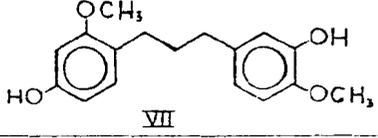
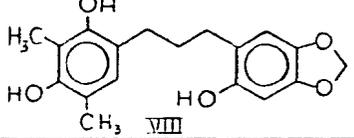
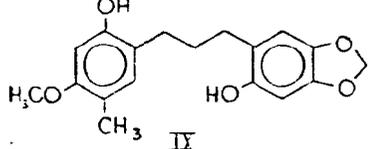
qual, por redução, daria uma flavana, e esta, por hidrogenólise, levaria ao virolano¹³, como mostra o Esquema 1:

esquema 1 - Caminho biossintético proposto para os virolanos¹³



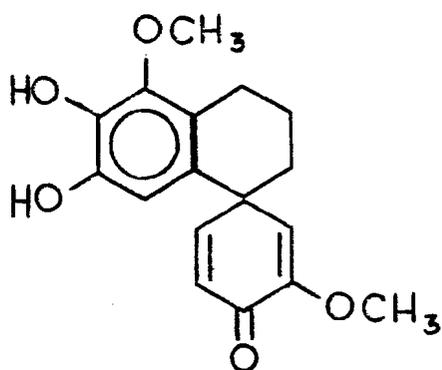
Nove 1,3-diarilpropanos já foram isolados de espécies dos gêneros *Viola* e *Iryanthera*; suas estruturas foram determinadas com base, principalmente, em dados espectrais (U.V., I.V., R.M.N. e E.M.) e estão descritos na Tabela 2. No entanto, somente com a síntese independente das moléculas em questão pode-se obter a confirmação inequívoca das estruturas propostas, através da comparação dos dados espectrais. Dos nove virolanos, sete foram sintetizados e descritos na literatura 25, 26 e 27, sendo que cinco tiveram suas estruturas confirmadas. Os dados dos outros dois produtos naturais não coincidiram com os dos

Tabela 2 - Ocorrência natural de 1,3-diarilpropanos

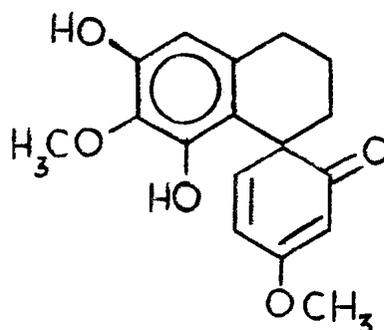
1,3-diarilpropano	Planta	referência
 <p>I</p>	<i>V. multinervis</i>	14
	<i>V. caducifolia</i>	15a
	<i>V. divergens</i>	16
	<i>V. flexuosa</i>	15b
	<i>V. guggenheimii</i>	16
	<i>V. melinoid</i>	17
	<i>V. pavonis</i>	17
	<i>V. surinamensis</i>	17
	<i>V. venosa</i>	17
	<i>L. coriacea</i>	18
	<i>L. parsonsii</i>	20
	<i>V. minutiflora</i>	21
	 <p>II</p>	<i>L. coriacea</i>
 <p>III</p>	<i>L. coriacea</i>	18
	<i>L. polincura</i>	19
	<i>L. parsonsii</i>	20
	<i>L. zincornis</i>	20
 <p>IV</p>	<i>L. polincura</i>	19
	<i>L. parsonsii</i>	20
	<i>L. laevis</i>	22
 <p>V</p>	<i>L. coriacea</i>	18
	<i>L. zincornis</i>	20
	<i>L. parsonsii</i>	20
	<i>L. laevis</i>	22
 <p>VI</p>	<i>L. coriacea</i>	18
	<i>L. elliptica</i>	23
	<i>L. parsonsii</i>	20
	<i>L. zincornis</i>	20
 <p>VII</p>	<i>V. multinervis</i>	24
 <p>VIII</p>	<i>L. coriacea</i>	18
	<i>L. laevis</i>	22
 <p>IX</p>	<i>L. laevis</i>	22

produtos sintéticos, sendo necessária a reformulação das estruturas propostas nos trabalhos originais. A Tabela 3 descreve os 1,3-diarilpropanos sintéticos utilizados na comprovação estrutural.

O estudo químico de *Iryanthera elliptica*, além de apresentar o 1,3-diarilpropano (VI), revelou a presença de substância inédita, a elliptina (X). Este esqueleto espirocicloexadienônico não havia sido encontrado anteriormente na família Myristicaceae, tornando-se o primeiro representante desta classe na família.²³ A estrutura proposta originalmente para a elliptina (XI) foi reformulada após análise de novos dados espectrais e confirmada pela síntese do espiro-[3-metoxi,2,5-cicloexadieno,-1'-6',7'-diidroxí-5'-metoxi-1',2',3',4'-tetraidronaftalen]-4-ona (X). O padrão de oxigenação encontrado nessa substância permitiu admitir que sua origem biogenética pode envolver como precursor um 1,3-diarilpropano correspondente, por acoplamento oxidativo intramolecular de fenóis.²⁷



X



XI

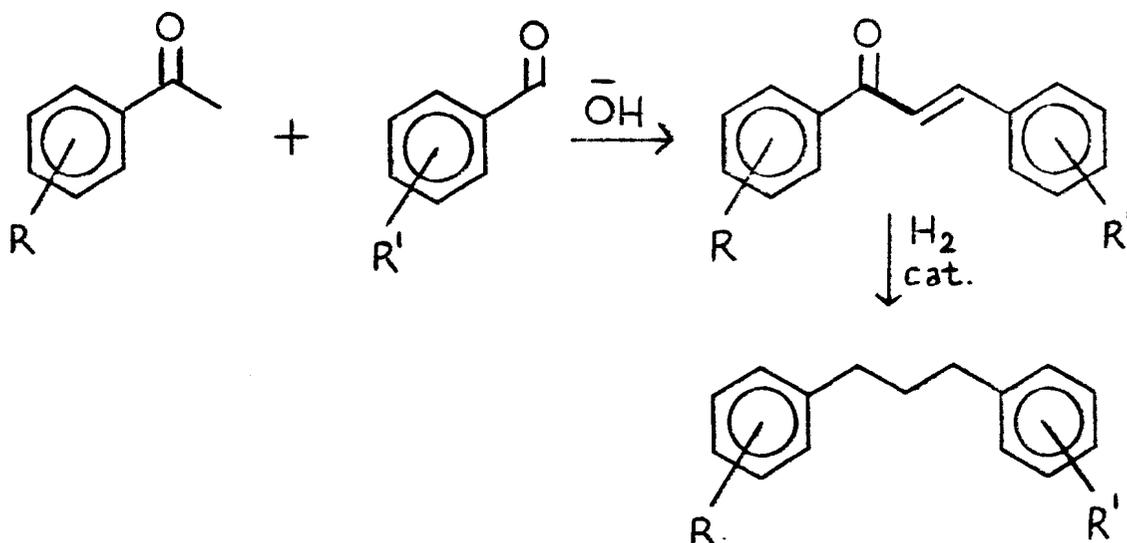
Tabela 3 - 1,3-Diarilpropanos sintéticos utilizados na comprovação estrutural.

1,3-diarilpropano sintético	confirmação do produto natural	referência
1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3",4"-metileno-dioxifenil)-propano	confirmado (I)	25,26,27
1-(4'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metileno-dioxifenil)-propano	não confirmado (II)	27
1-(2',4'-diidroxifenil)-3-(3",4"-metileno-dioxifenil)-propano	confirmado (III)	26,27
1-(2',4'-diidroxifenil)-3-(3'-metilfenil)-3-(4",5"-metileno-dioxi-2"-metoxifenil)-propano	confirmado (IV)	27
1-(2',4'-diidroxifenil)-3-(4",5"-metileno-dioxi-2"-metoxifenil)-propano	confirmado (V)	27
1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-propano	confirmado (VI)	26,27
1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano	não confirmado (VII)	27

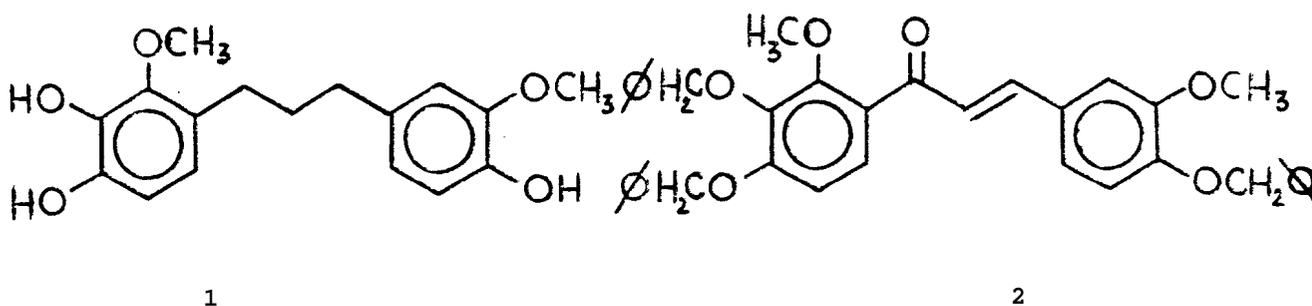
Neste trabalho descreve-se a síntese dos dois 1,3-diarilpropanos ainda não obtidos: 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxi-4", 5"-metilenodioxifenil)-propano (VIII)²⁹ e o 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4", 5"-metilenodioxifenil)-propano (IX)²². Este trabalho de síntese permitiu ainda reformular a proposta estrutural para o 1,3-diarilpropano(VII), 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)-propano, que comprova a proposição já lançada na literatura²⁷.

Para a síntese dos 1,3-diarilpropanos utilizou-se caminho sintético já descrito por Moraes.²⁷ A seqüência sintética utilizada guarda semelhança com o caminho biossintético, proposto por Gottlieb,¹³ para a formação dos 1,3-diarilpropanos naturais. As chalconas, obtidas pela condensação aldólica de acetofenonas e benzaldeídos correspondentes, aparecem como intermediário-chave. Por hidrogenação catalítica, as chalconas produzem os respectivos 1,3-diarilpropanos (Esquema 2).

Esquema 2 - Caminho sintético para a síntese de 1,3-diarilpropano.

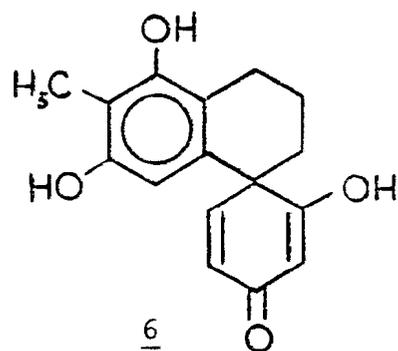
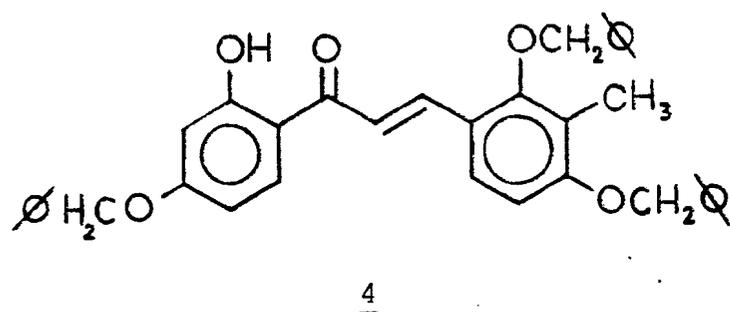
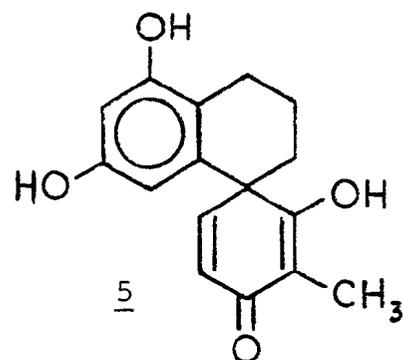
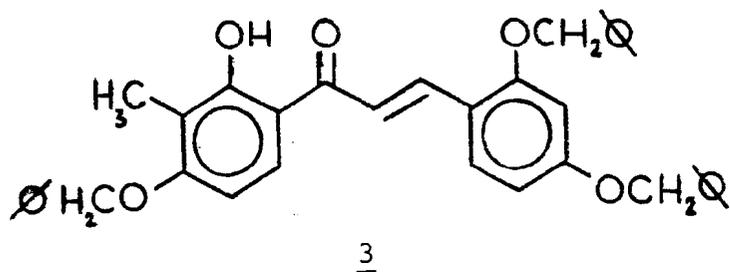


A síntese de espirocicloexadienonas pode ser realizada pelo acoplamento oxidativo intramolecular de 1,3-diarilpropanos convenientemente substituídos nos anéis aromáticos, seja com a utilização do reagente $[\text{Fe}(\text{DMF})_3\text{Cl}_2]$ $[\text{FeCl}_4]$, complexo estável preparado a partir de cloreto férrico e dimetilformamida, ou por oxidação anódica. 28 No entanto, as tentativas de síntese da elliptina (X) a partir do 1-(3',4'-diidroxi-2'metoxifenil)-3-(4"-hidroxi-3"-metoxifenil)-propano (1) pela reação de oxidação com o reagente acima não conduziram a resultados previstos. Por outro lado, sua obtenção foi observada, surpreendentemente, como produto da reação de redução da 3',4',4-tribenziloxi-2'3-dimetoxichalcona (2), por hidrogenação catalítica com paládio em carvão 10%, sob pressão de 50 psi, em presença de ácido acético, além do 1,3-diarilpropano (1) esperado²⁷.



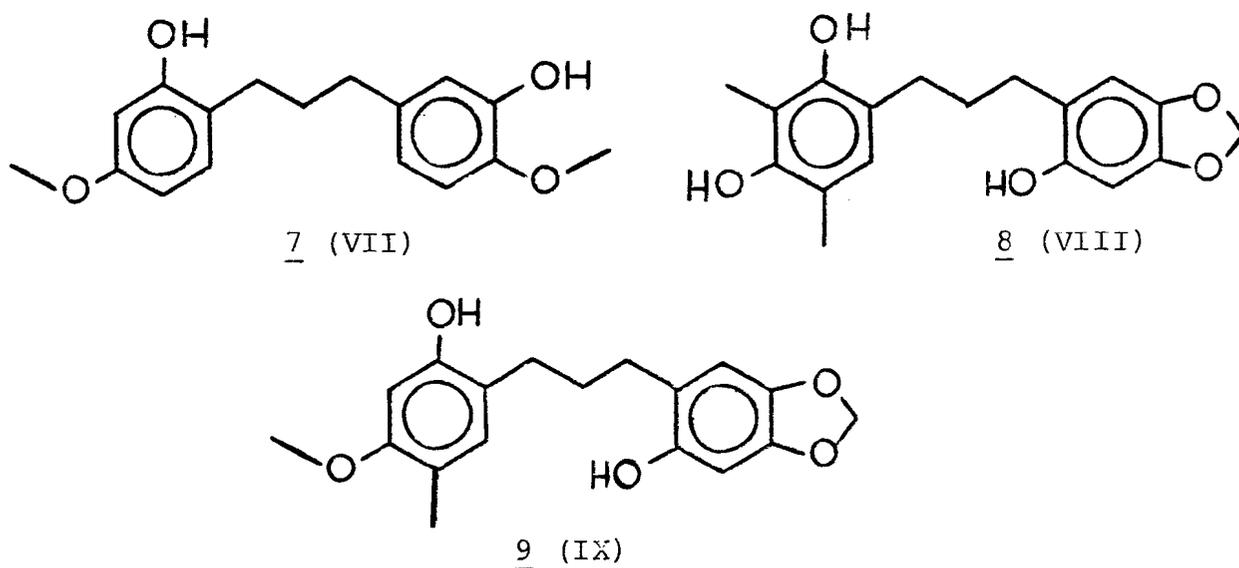
A possibilidade de formação do espiroderivado na reação de redução de chalconas nos levou a sintetizar também as chalconas 3 (2,2',4-tribenziloxi-2'-hidroxi-3'-metilchalcona) e 4 (2,2',4-tribenziloxi-2'-hidroxi-3-metilchalcona) para re-

duzì-las nas mesmas condições, com o objetivo de analisar os produtos formados e verificar a presença das espirociclohexadienonas correspondentes (5 e 6).

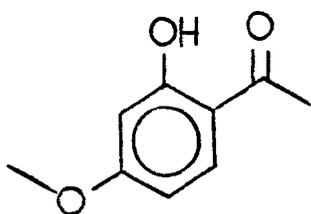


RESULTADOS E DISCUSSÕES

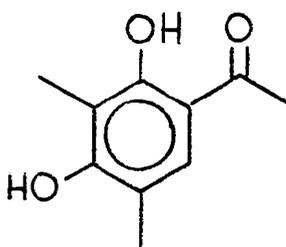
O caminho sintético utilizado para obtenção dos 1,3-diarilpropanos 7, 8 e 9, que serviram para a comprovação estrutural dos 1,3-diarilpropanos naturais extraídos de *V. multinervia* (VII, estrutura originalmente proposta foi reformulada por Moraes e col.²⁷), *I. coriacea* e *I. laevis* (VIII) e *I. laevis* (IX), respectivamente, envolve como intermediários-chave as respectivas chalconas. Estas são obtidas preferencialmente por reação de condensação aldólica de 2-hidroxiacetofenonas com benzaldeídos convenientemente substituídos, sendo catalisada por base ou por ácido.³⁰



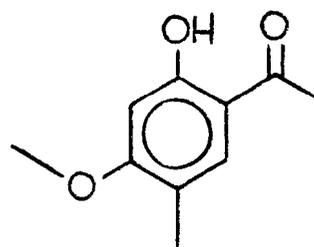
A utilização deste caminho sintético exigiu a síntese das acetofenonas: 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10), 2,4-diidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11) e 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12). Os benzaldeídos 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído (13a) e 2-hidroxi-4,5-metilenodioxibenzaldeído (14a), já com suas hidroxilas protegidas com grupamentos benzila, estruturas 13b e 14b, respectivamente, foram gentilmente cedidos pelo Prof. Anselmo A. Moraes.



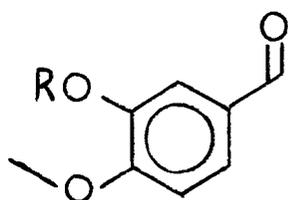
10



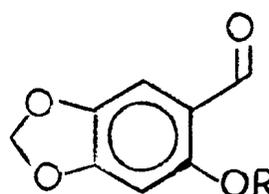
11



12



13 a R=H

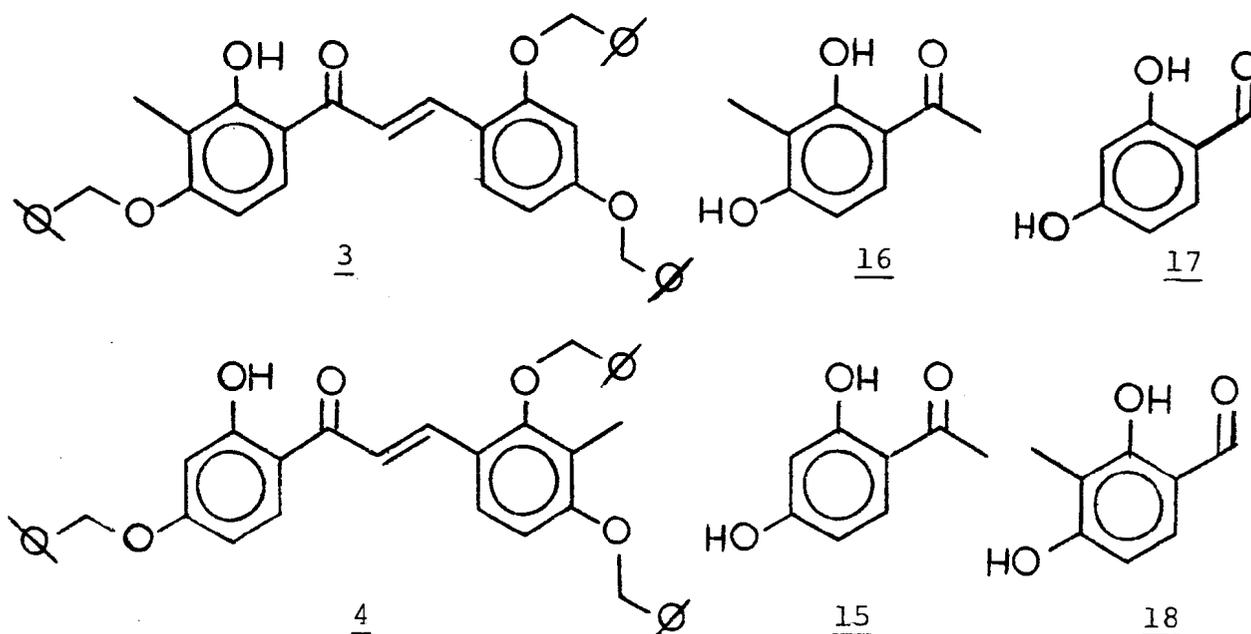
b R=-CH₂Ø

14 a R=H

b R=CH₂Ø

Para a síntese das chalconas 3 e 4, produtos úteis também para se observar a possível formação de espirocicloexadienonas durante a reação de hidrogenação catalítica empregada para a obtenção de 1,3-diarilpropanos, tornou-se necessário sintetizar as acetofenonas 2,4-diidroxiacetofenona (15), 2,4-diidroxi-3-

metilacetofenona (16) e os aldeídos 2,4-diidroxibenzaldeído (17) e 2,4-diidroxí-3-metilbenzaldeído (18).



As etapas seguintes consistiram nas reações de condensação aldólica para a obtenção de chalconas e posterior hidrogenação catalítica destes produtos.

3.1 - Síntese de acetofenonas e benzaldeídos

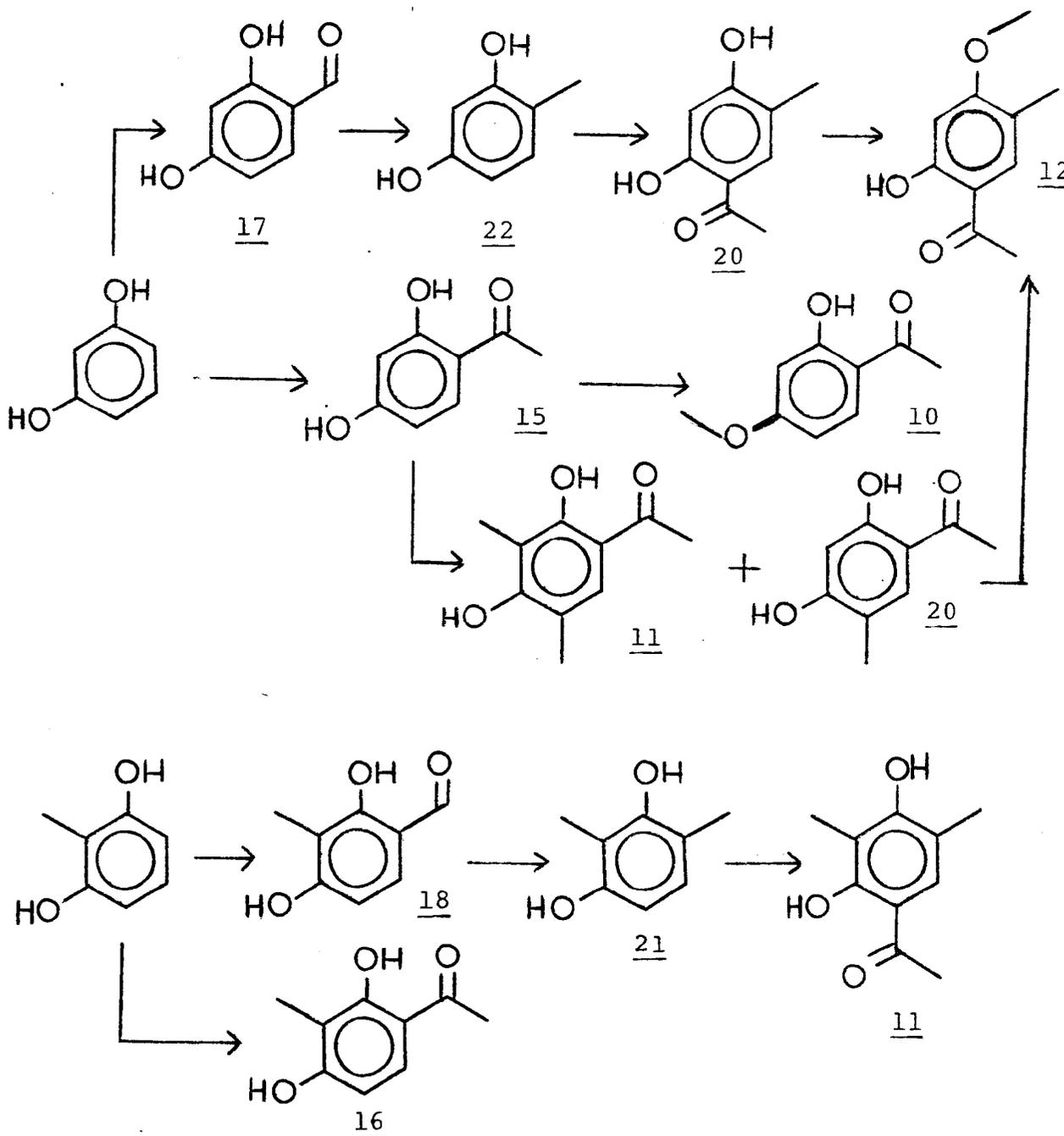
As acetofenonas 10, 11, 12, 15 e 16 e os benzaldeídos 17 e 18 sustentam função oxigenada nas posições orto e para em relação ao grupo carbonila. Estas características estruturais sugeriram a utilização do resorcinol e do 2-metilresorcinol, disponíveis no laboratório, como substâncias de partida. A introdução do grupo metil em C-5 das acetofenonas 11 e 12 foi tentada de duas maneiras (Esquema 3):

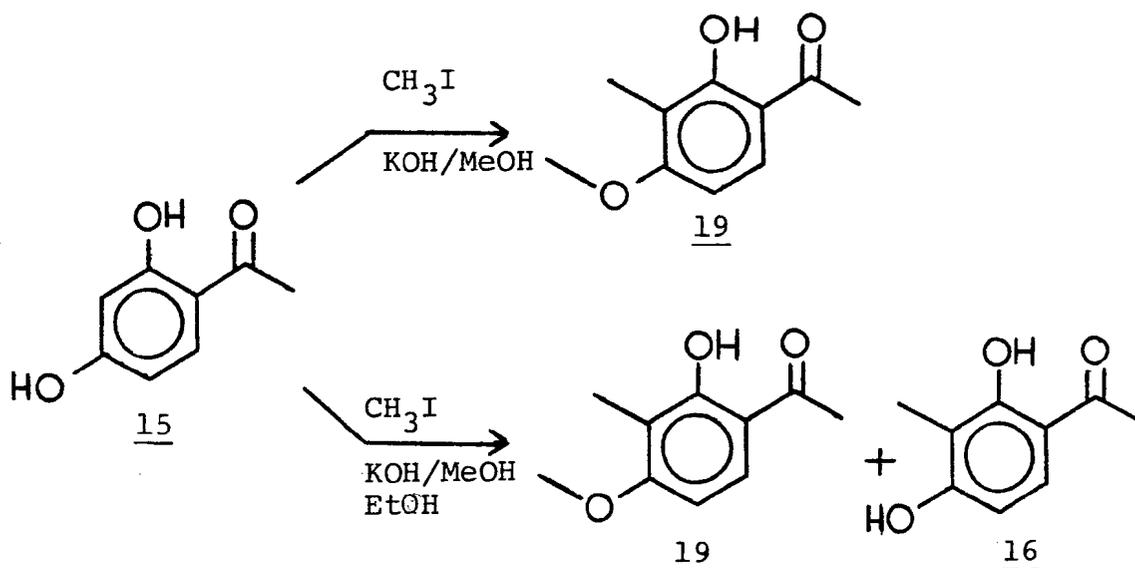
- 1) metilação direta da resacetofenona (2,4-diidroxíace-

tofenona) (15),

- 2) metilação indireta a partir do resorcinol e do 2-metilresorcinol.

Esquema 3 - Caminhos sintéticos utilizados na preparação de acetofenonas e benzaldeídos.





lizou-se também a reação com 2-hidroxi-4-benziloxiacetofenonas mesmas condições anteriores, admitindo-se que, com a proteção da hidroxila em C-4, poder-se-ia favorecer a metilação em C-5, o que, no entanto, não ocorreu.

As cetonas aromáticas, de modo geral, inclusive benzoquinona e antraquinona, não são reativas quando submetidas a clorometilação.³⁵ Existe referência na literatura considerando a acetofenona reativa.³⁶ Este resultado apresenta-se questionável, pois a técnica analítica empregada não é conclusiva. Entretanto, fenóis reagem tão rapidamente que a reação se torna incontrolável, produzindo material polimérico, a menos que grupos desativadores estejam presentes,³⁷ como é o caso do grupo carbonílico. Assim, a presença desses dois diferentes grupos na 2,4-diidroxiacetofenona permitiu antecipar a possibilidade de controle da reação. O ZnCl_2 aparece na literatura como o catalisador mais utilizado, respondendo pela aceleração da reação devido ao aumento da acidez do meio, causando um aumento na concentração do eletrófilo.³⁸

As tentativas de síntese utilizando éter clorometilético em presenças de $ZnCl_2$ anidro, bem como de ácido acético glacial³⁹ para clorometilação da 2,4-diidroxiacetofenona (15) forneceram um material resinoso, provavelmente de natureza polimérica.

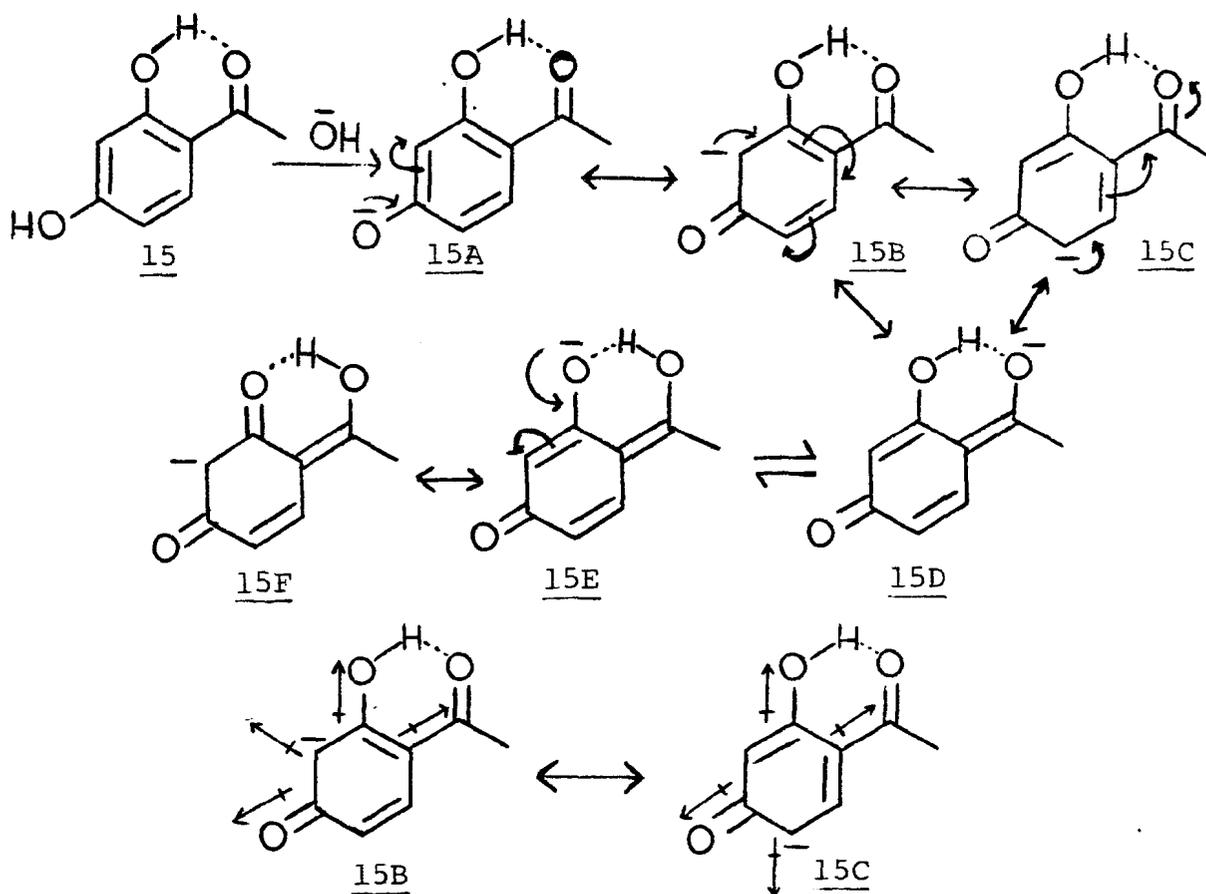
A aplicação da reação de Friedel-Crafts para alquilação de fenóis possibilita a obtenção de produtos substituídos em orto e para em relação à função oxigenada. A presença de grupo hidroxila oferece condição para formar complexo de coordenação com os catalisadores mais comuns utilizados nesta reação⁴⁰ e, por isso, requer adição de excesso de catalisador. No entanto, a existência de grupos atiradores e desativadores no anel aromático podem proporcionar condição adequada para a alquilação de Friedel-Crafts.⁴¹

As reações da 2,4-diidroxiacetofenona (15) com CH_3I em presença de $AlCl_3$ anidro ou de $ZnCl_2$ anidro, utilizando-se CS_2 , como solvente, contudo, não apresentaram o resultado esperado, ocorrendo novamente a obtenção de material com aspecto resinoso, indicando polimerização.

Com base nestes resultados, pode-se deduzir que o anel resacetofenônico encontra-se excessivamente ativado para as reações de clorometilação e de Friedel-Crafts, nas condições utilizadas.

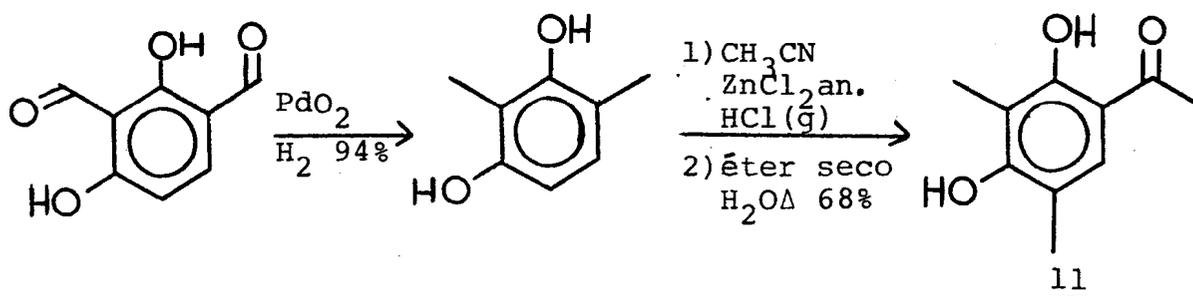
Além disso, a posição 5 do anel, mesmo sendo a menos impedida estericamente, revela-se mais desativada que a posição 3. Esta dedução baseou-se na reação via formação de ânion ambi-

dentado. Efeitos eletrônicos podem ser utilizados para justificar a maior ativação de C-3 da resacetofenona, para a posição de ataque na reação de substituição eletrofílica aromática. A maior densidade eletrônica em C-3 pode ser justificada tanto por efeito mesomérico como por efeito de campo. No 1º caso, a transposição de hidrogênio em ponte intramolecular, de estrutura 15D para 15E, conduza uma única forma canônica de ressonância, com carga negativa em C-3 (15F). No 2º caso (efeito de campo), a estrutura 15C, com carga negativa em C-5, indica a diminuição do momento total da molécula, pela tendência de anulação dos momentos individuais contribuintes, diminuindo a reatividade em virtude da simetria.

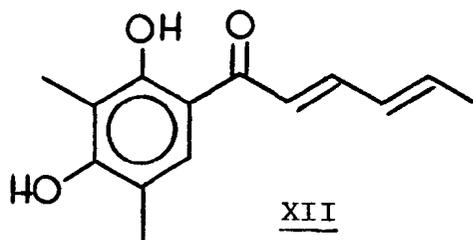


3.1.2 - Metilação indireta do resorcinol e 2-metil-resorcinol

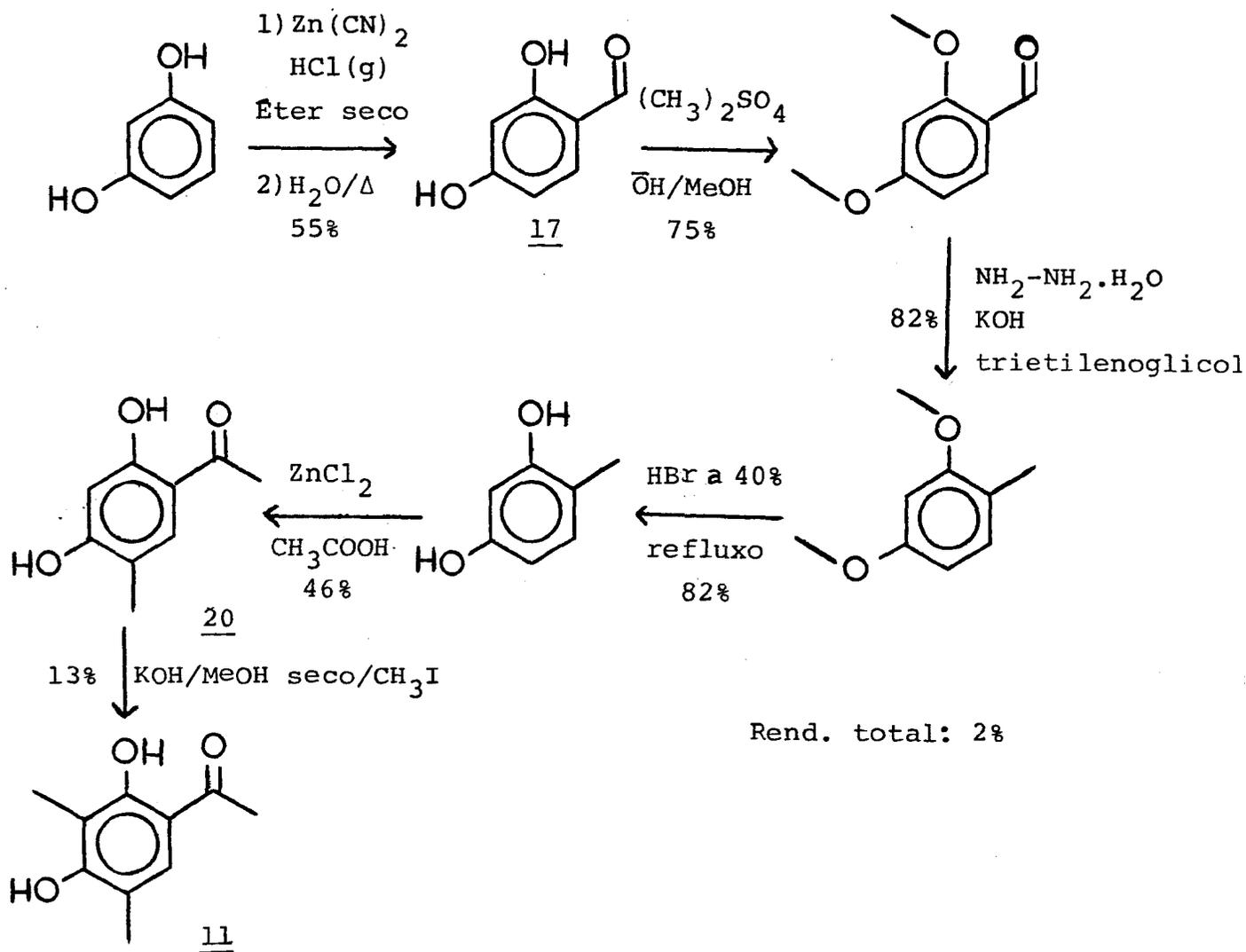
A síntese da acetofenona 11 via metilação indireta do resorcinol está descrita na literatura.⁴² A 2,4-dihidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11) é um produto também natural, encontrado em pequenas quantidades na cultura do fungo *Aspergillus clavatus*⁴³, conhecido como clavatol. Trata-se do primeiro derivado mais simples da resacetofenona identificado como produto do metabolismo de fungos. Foi preparado por Hassall e Todd⁴², a partir do 2,4-dihidroxi-3-formilbenzaldeído, de acordo com a seguinte sequência de reações:



Esta acetofenona também apresenta-se como produto de degradação da Sorbicilina (XII), pigmento produzido pelo fungo *Penicillium notatum*⁴⁴.



Ao determinar a estrutura de sorbicilina através da degradação e síntese dos produtos degradados, Cram⁴⁵ utilizou a seguinte seqüência de reações para obter a 2,4-diidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11):

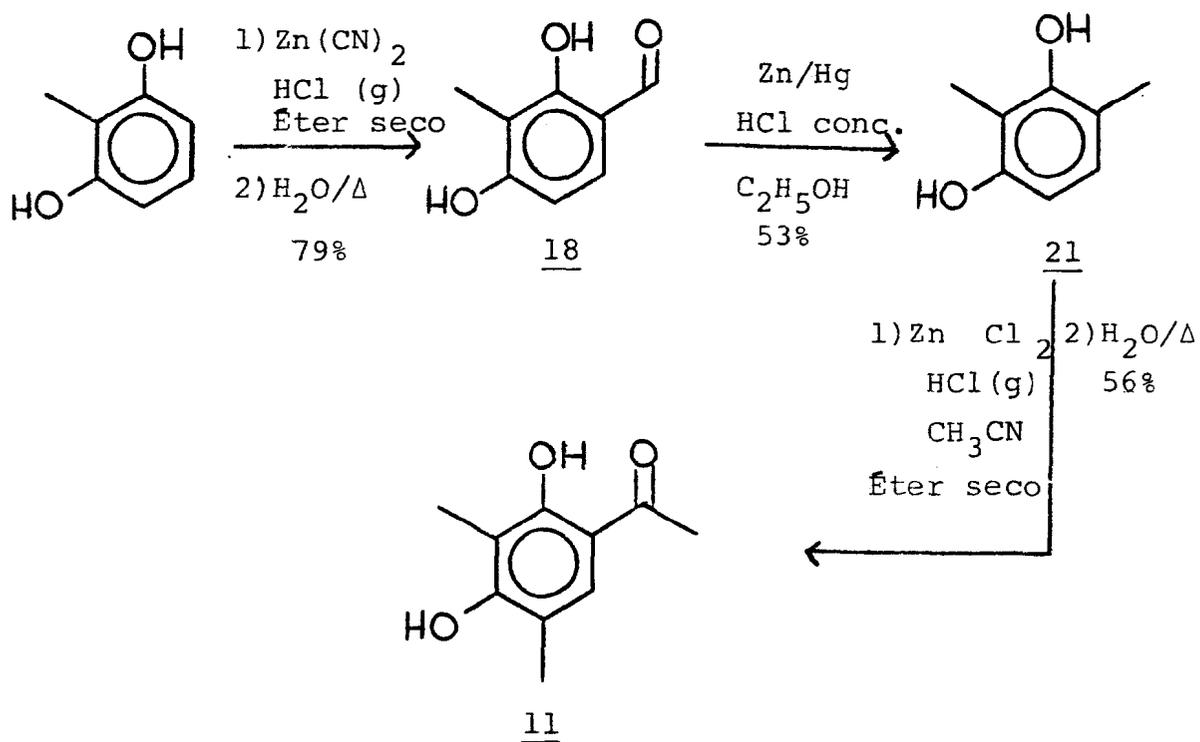


Esta seqüência de reações, utilizando resorcinol como matéria-prima, permitiu sintetizar a 2,4-diidroxi-5-metilacetofenona (20). Reação de 20 com CH_3I e KOH/MeOH seco forneceu produto de metilação em C-3, via ânion ambidentado, produzindo

a 2,4-diidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11), ainda que com baixo rendimento.

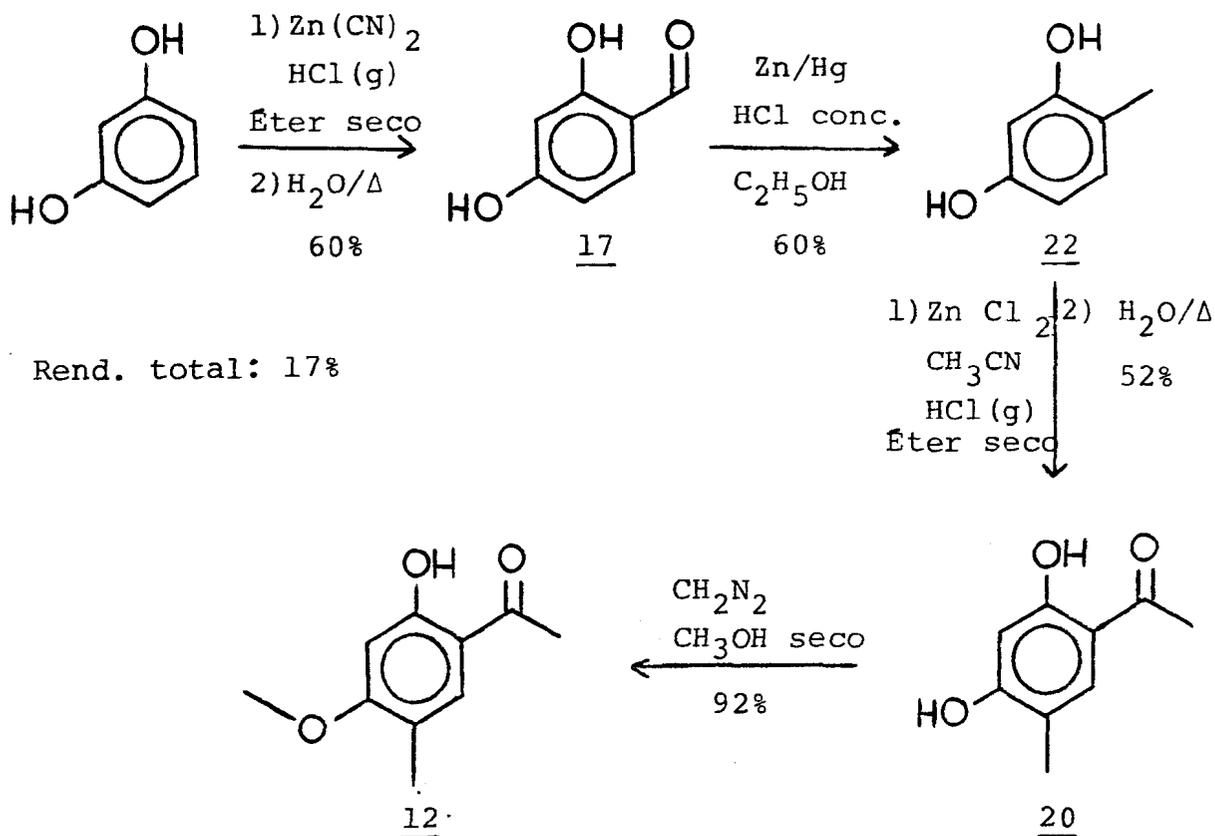
Introduzindo-se modificação nesta seqüência de reações, e partindo-se do 2-metilresorcinol e do resorcinol, conseguiu-se entretanto obter as acetofenonas 11 (Esquema 5) e 12 (Esquema 6) com menor número de etapas e aumento do rendimento total.

Esquema 5 - Síntese de 2,4-diidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11) a partir do 2-metilresorcinol



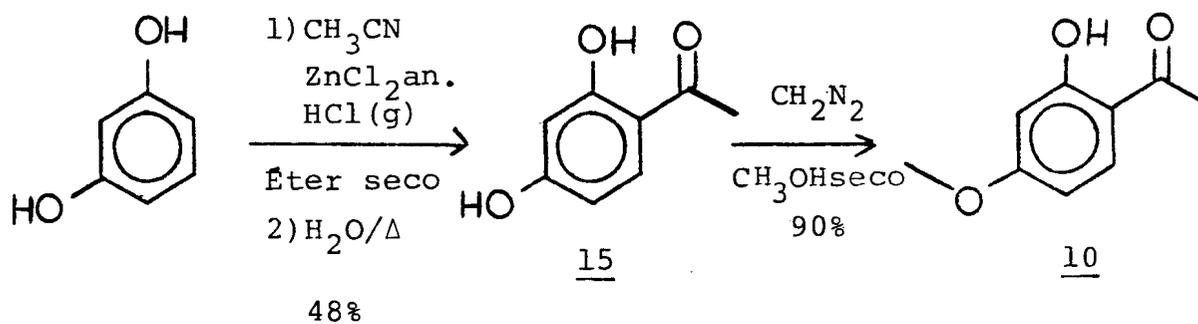
Rend. total: 23%

Esquema 6 - Síntese de 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12) a partir do resorcinol



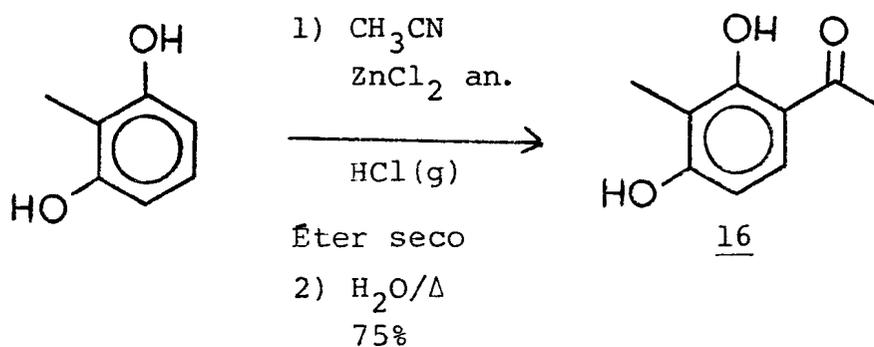
A 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10), utilizada na preparação do 1,3-diarilpropano 7, e a 2,4-diidroxiacetofenona (15), utilizada na preparação da chalcona 4, foram sintetizadas a partir do resorcinol (Esquema 7). A 2,4-diidroxi-3-metilacetofenona (16), usada na preparação da chalcona 3, foi sintetizada a partir do 2-metilresorcinol (Esquema 8). Estas substâncias serão discutidas em conjunto com as sínteses anteriores.

Esquema 7 - Síntese da 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10) e a 2,4-diidroxiacetofenona (15) a partir do resorcinol.



Rend. total: 43%

Esquema 8 - Síntese de 2,4-diidroxi-3-metilacetofenona (16) a partir do 2-metilresorcinol



- 3.1.2.a - Preparação do 2,4-diidroxibenzaldeído (17)
e do 2,4-diidroxibenzaldeído-3-metil (18)

Os benzaldeídos 17 e 18 foram obtidos pela formilação do resorcinol e do 2-metilresorcinol, respectivamente. De início, foram utilizadas as reações de Reimer-Tiemann e Vilsmeier-Haack em virtude da maior disponibilidade dos reagentes necessários e facilidade de execução. A literatura registra para as reações de formilação do resorcinol de Reimer-Tiemann⁴⁶ e Vilsmeier-Haack⁴⁷ rendimentos de 23 e 40%, respectivamente. Entretanto, as tentativas de síntese de 1/7 utilizando $\text{CHCl}_3/\text{NaOH}$ (Reimer-Tiemann) e DMF/POCl_3 (Vilsmeier-Haack) apresentaram rendimentos entre 15 e 18%. Tais resultados não se revelaram satisfatórios para a primeira etapa de uma sequência de reações.

A utilização da reação de Gattermann modificada por Adams⁴⁸, usando-se $\text{Zn}(\text{CN})_2$ e $\text{HCl}(\text{g})$, permitiu obter os benzaldeídos 17 e 18 com rendimentos de 60 (Esquema 6) e 79% (Esquema 5), condizentes com os resultados descritos na literatura.^{48,49}

Os benzaldeídos 17 e 18 foram caracterizados com base nos dados dos espectros de I.V. e RMN de ^1H (Figuras 1,2,3 e 4, Tabela 4).

- 3.1.2.b - Preparação do 4-metilresorcinol (22) e do
2,4-dimetilresorcinol (21)

Os dois métodos mais importantes para se reduzir o grupo carbonílico de aldeídos e cetonas a grupo metil e metile-

no são a redução de Clemensene a deWolf-Kishner. Cram, na síntese do clavatul (pg. 25), escolheu a reação de Wolf-Kishner, modificada por Huang-Minlon⁴⁵, com o emprego de trietilenoglicol, para transformar o 2,4-diidroxibenzaldeído (17) em 4-metilresorcinol (22). A redução foi realizada após a proteção das hidroxilas fenólicas, visto que esta reação se processa em meio básico, com posterior desproteção do produto reduzido. Todavia, optou-se pelo procedimento utilizado por Yanagita⁵⁰, segundo técnica empregada por Johnson e Lane⁵¹, para a redução de 17 (2,4-diidroxibenzaldeído), através da reação de Clemensen. Esta reação, sendo conduzida em meio ácido, não exige a proteção das hidroxilas fenólicas, reduzindo-se o nº de etapas e alcançando-se maior rendimento.

Obteve-se o 2,4-dimetilresorcinol (21) e o 4-metilresorcinol (22) com rendimentos de 53 (Esquema 5) e 60% (Esquema 6), respectivamente. Estas substâncias foram caracterizadas com base nos dados espectrais de I.V. e R.M.N. de ¹H (Figuras 5,6, 7 e 8, Tabela 5).

3.2.1.c - Preparação das 2,4-diidroxí-3,5-dimetil-(11), 2,4-diidroxí-5-metil-(20), 2,4-diidroxí-3-metil-(16) e 2,4-diidroxí (15) acetofenonas.

As acetofenonas necessárias para a síntese de flavonóides, utilizadas para condensação com aldeídos, são comumente preparadas pela acilação do resorcinol, pirogalol ou floroglucinol com cloreto de acetila, reação de Friedel-Crafts, ou em ace-

tonitrila, conhecida como reação de Houben-Hoesch.⁵² A utilização do anidrido acético ou ácido acético glacial é também conhecida. A reação de Nencki para a obtenção da galacetofenona, utilizando-se pirogalol, anidrido acético e $ZnCl_2$ anidro, constitui-se um exemplo clássico na literatura;⁵³ já o ácido acético complexado com BF_3 foi utilizado na obtenção do clavatul(11), alcançando rendimento de 93%,⁵⁴ bem acima do rendimento obtido por Hassall e col.⁴² (pg.24).

A opção pela reação de Houben-Hoesch, que é análoga à reação de Gattermann, para se obter as acetofenonas 11,15,16 e 20, se deveu às vantagens⁵⁵ apresentadas: baixa temperatura de reação, facilidade no isolamento do produto da mistura de reação e consequente pureza do produto.

As acetofenonas 11, 15, 16 e 20 foram obtidas com rendimentos de 56, 48, 75 e 52%, respectivamente, e foram caracterizados pela análise dos dados espectrais de I.V. e R.M.N. de 1H (Figs. 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, Tabela 6).

3.1.2.d - Metilação de 2,4-diidroxí-(15) e da 2,4-diidroxí-5-metilacetofenona (20)

As acetofenonas 10 (2-hidroxí-4-metoxí-) e 12 (2-hidroxí-5-metil-4-metoxí-), necessárias para a obtenção dos 1,3-diarilpropanos 7 e 9, respectivamente, apresentam grupo metoxí-la na posição para em relação ao grupo carbonílico. Obtiveram-se as acetofenonas 10 e 12 pela metilação seletiva das acetofeno-

Tabela 4 - Dados espectrométricos do 2,4-dihidroxiacetofenona (17) e do 2,4-dihidroxi-3-metilacetofenona (18)

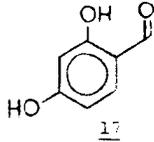
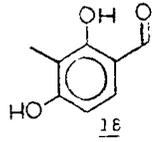
Substância	ν_{max} KBr (cm^{-1})	RMN de ^1H (60 MHz, δ)
	3060, 1616, 1526, 1481, 1421, 1304, 1206, 1160, 1122, 971, 851, 803	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 6,38 (d, J = 3,0 Hz, H-3); 6,50 (dd, J = 3,0 Hz e 8,0 Hz, H-5); 7,45 (d, J = 8,0 Hz, H-6); 7,86 (s, -OH); 9,65 (s, -CHO); 11,38 (s, -OH).
	3276, 1620, 1570, 1487, 1303, 1238, 1991, 1085, 969, 794, 747.	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 2,0 (sl, -OH); 2,10 (s, Ar- CH_3); 6,54 (d, J = 8,0 Hz, H-5); 7,28 (d, J = 8,0 Hz, H-6); 9,75 (s, -CHO); 11,70 (s, -OH).

Tabela 5 - Dados Espectrométricos do 4-metilresorcinol (22) e 2,4-dimetilresorcinol (21)

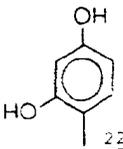
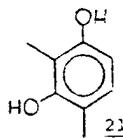
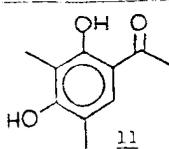
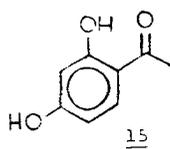
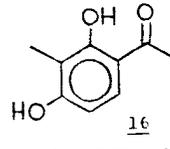
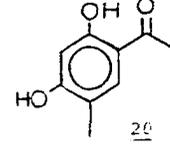
Substância	ν_{max} KBr (cm^{-1})	RMN de ^1H (60 MHz, δ)
	3370, 1614, 1518, 1462, 1427, 1295, 1237, 1147, 1105, 1097, 992, 961, 836, 722.	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 2,10 (s, Ar- CH_3); 6,28 (d, J = 2,0 Hz, H-2); 6,34 (dd, J = 2,0 e 8,0 Hz, H-6); 6,48 (s, 2-OH); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, H-5).
	3281, 1619, 1484, 1321, 1199, 1162, 1073, 803.	solv. CDCl_3 : 2,15 (s, Ar- CH_3); 2,16 (s, Ar- CH_3); 4,67 (s, 2-OH); 6,37 (d, J = 8,0 Hz, H-6); 6,83 (d, J = 8,0 Hz, H-5).

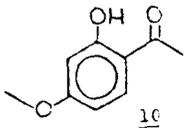
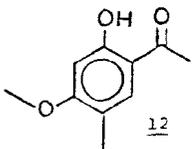
Tabela 6 - Dados espectrométricos da 2,4-dihidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11), 2,4-dihidroxiacetofenona (15), 2,4-dihidroxi-3-metilacetofenona (16) e 2,4-dihidroxi-5-metilacetofenona (20).

Substância	ν_{max} KBr (cm^{-1})	RMN de ^1H (60 MHz, δ)
	3283, 1625, 1596, 1546, 1470, 1377, 1290, 1208, 1192, 1104, 932, 889.	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 2,10 (s, Ar- CH_3); 2,20 (s, Ar- CH_3); 2,54 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,30 (s, -OH); 7,40 (s, H-6); 12,80 (s, -OH).
	3205, 1625, 1596, 1490, 1429, 1364, 1312, 1266, 1199, 1167, 1134, 1060, 980, 950, 877, 864, 837.	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 2,53 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,38 (d, J = 2,0 Hz, H-3); 6,43 (dd, J = 2,0 e 8,0 Hz, H-5); 7,63 (d, J = 8,0 Hz, H-6); 7,73 (s, -OH); 12,70 (s, -OH).
	3200, 1626, 1600, 1563, 1481, 1370, 1299, 1266, 1087, 862, 800, 767.	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 2,10 (s, Ar- CH_3); 2,25 (sl, -OH); 2,57 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,42 (d, J = 8,0 Hz, H-5); 7,57 (d, J = 8,0 Hz, H-6); 13,10 (s, -OH).
	3210, 1639, 1595, 1550, 1493, 1374, 1282, 1224, 1143, 1059, 952, 880, 851.	solv. $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$: 2,20 (s, Ar- CH_3); 2,60 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,40 (s, H-3); 7,52 (s, H-6); 12,60 (s, -OH).

nas 15 (2,4-diidroxio-) e 20 (2,4-diidroxio-5-metil-), utilizando-se diazometano como reagente metilante. As hidroxilas fenólicas em ponte de hidrogênio intramolecular (posição orto ao grupo carbonílico) não são metiladas com este reagente⁵⁶.

A 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10) (Esquema 7) e 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12) (Esquema 6) foram obtidas com rendimentos de 90 e 92%, respectivamente. Estas substâncias foram caracterizadas com base nos dados espectrais de I.V. e R.M.N. de ¹H (Figs. 17, 18 e 19, Tabela 7).

Tabela 7 - Dados espectrometros da 2-hidroxi-4-metoxi-acetofenona (10) e 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12)

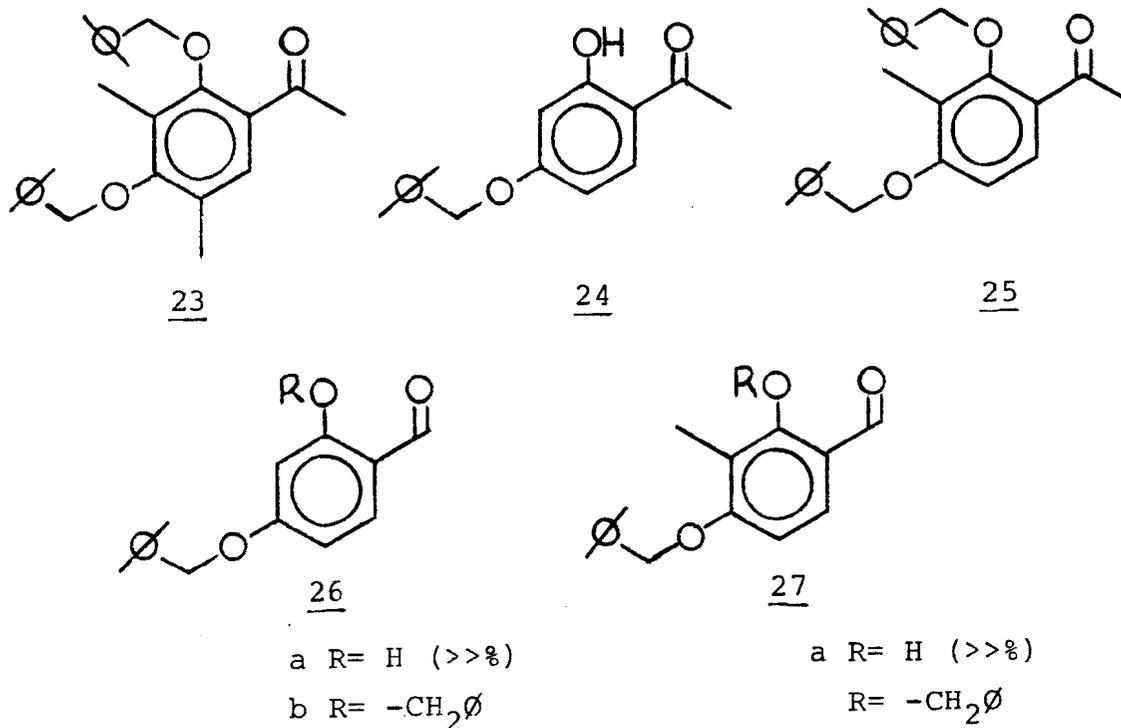
Substância	KBr ν_{\max} (cm^{-1})	RMN de ¹ H (60 MHz, δ)
 10		solv. CCl ₄ : 2,54 (s, -COCH ₃); 3,55 (s, -OCH ₃); 6,32 (d, J = 2,0 Hz, H-3); 6,32 (dd, J = 2,0 e 8,0 Hz, H-5); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, H-6); 12,60 (s, -OH).
 12	3400-2500, 2909, 1647, 1623, 1509, 1445, 1356, 1198, 1161, 1076, 1012, 964,	solv. CDCl ₃ : 2,13 (s, Ar-CH ₃); 2,56 (s, -COCH ₃); 3,86 (s, -OCH ₃); 6,40 (s, H-3); 7,45 (s, H-6); 12,73 (s, -OH).

3.2 - Síntese de chalconas

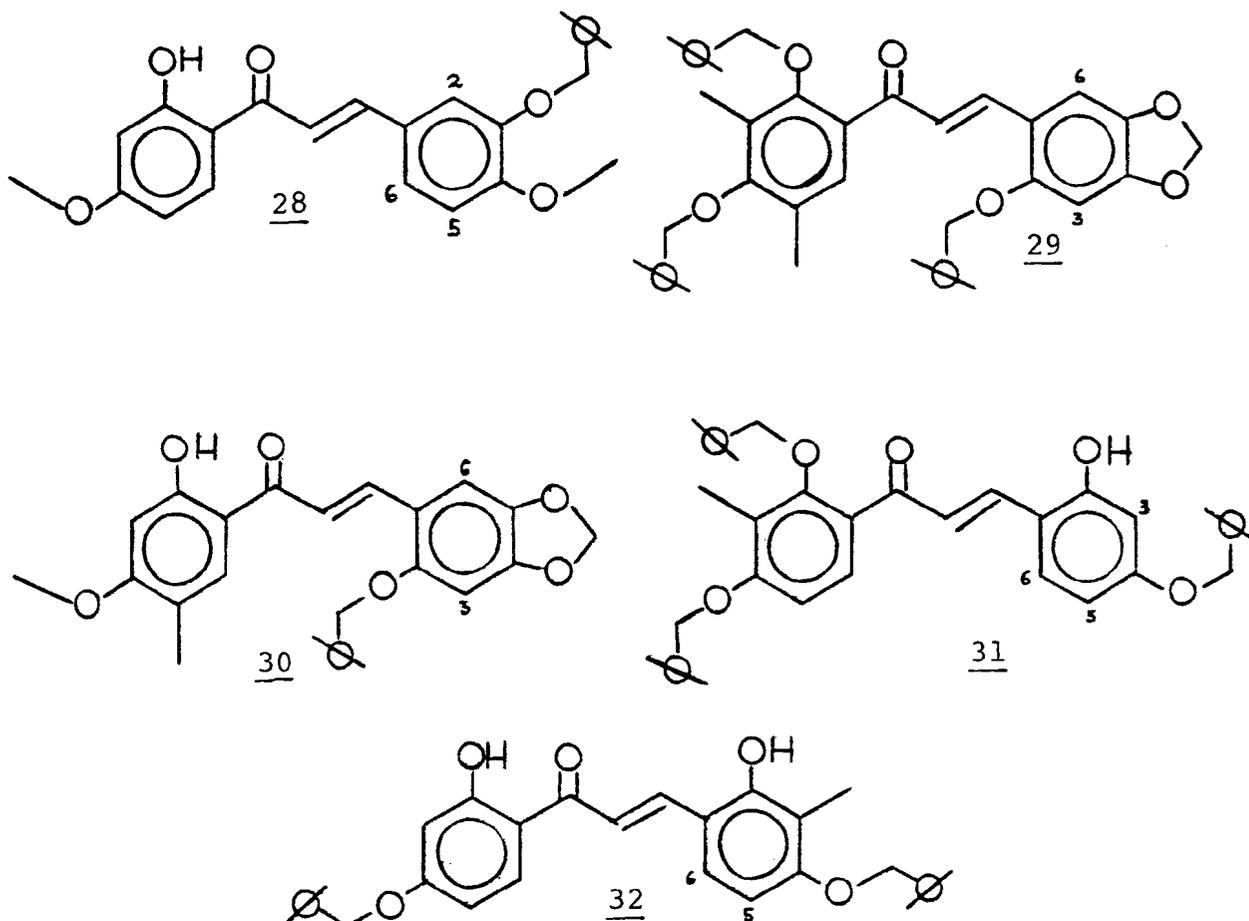
A condensação aldólica de 2-hidroxiacetofenonas e benzaldeídos pode ser realizada por catálise ácida ou básica. Todavia, a ciclização de chalcona levando à formação de flavanona é favorecida em meio ácido e, por isso mesmo, a reação neste meio conduz à formação de pares de isômeros chalcona-flavanona, podendo ocorrer a obtenção de flavanona predominantemente. Por outro lado, a condensação em meio básico de acetofenonas e benzaldeídos que sustentam hidroxilas fenólicas oferece melhores rendimentos, quando estes grupos estão protegidos por grupos metila e benzila.⁵⁷ A literatura indica também que um aumento na quantidade de benzaldeído proporciona maior rendimento.⁵⁸

Com base nestas observações, optou-se pela condensação em meio básico. Os grupos hidroxila em posição para à carbonila das acetofenonas 11 (2,4-diidroxi-3,5-dimetil-), 15 (2,4-diidroxi-) e 18 (2,4-diidroxi-3-metil-) foram protegidos com grupos benzila, pois estes poderiam ser retirados na etapa seguinte (hidrogenação catalítica das respectivas chalconas). Nesta reação de proteção utilizou-se a técnica empregada por Seshadri e col.⁵⁹, observando-se que para as substâncias 11, 16, 17 e 18 ocorreu também a proteção da hidroxila em orto, envolvida em ponte de hidrogênio intramolecular. Os produtos benzilados (23, 24, 25, 26 e 27) foram identificados por cromatografia em camada fina analítica, e, nos casos em que houve

formação de mistura de produtos mono-e di-benzilados (26 e 27), com predominância do primeiro, utilizou-se a mistura na reação de condensação.



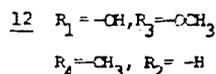
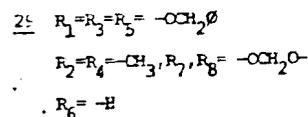
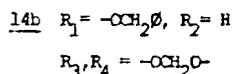
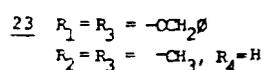
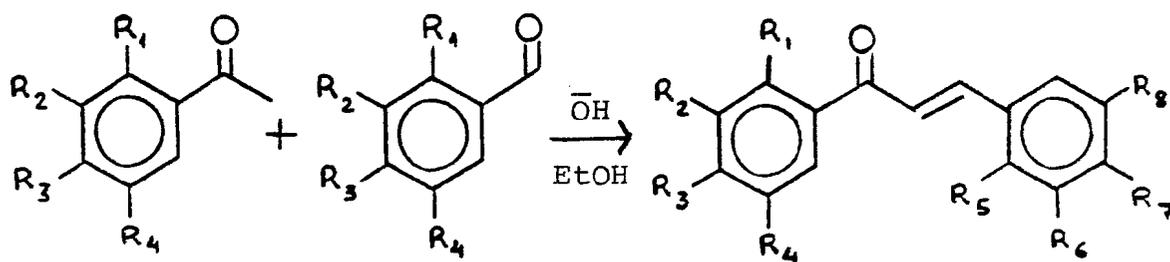
Esse fato conduziu à obtenção predominante das chalconas 31 (2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona) e 32 (2,2'-diidroxi-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona) em vez de 3 (2'-hidroxi-3'-metil-2,4,4'-tribenziloxichalcona) e 4 (2'-hidroxi-3-metil-2,4,4'-tribenziloxichalcona), que apresentam grupos benziloxi na posição orto à dupla etilênica do sistema carbonílico α , β -insaturado (pg. 13), como se pretendeu inicialmente.



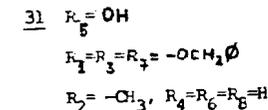
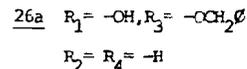
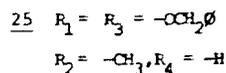
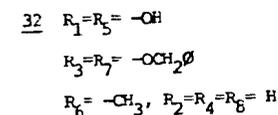
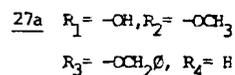
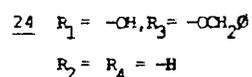
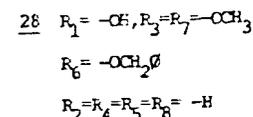
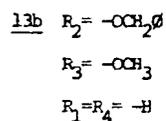
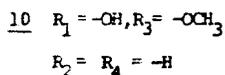
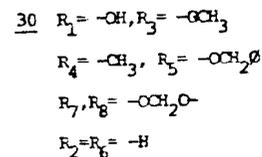
As reações de condensação aldólica para se obter as chalconas 28 (3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxi-), 29 (3'-5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2' 4'-tribenziloxi-), 30 (2-benziloxi-2'-hidroxi-5'-metil-4,5-metilenodioxi-4'-metoxi-), 31 (2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxi-) e 32 (2,2'-dihidroxi-4,4'-dibenziloxi-3-metil-) foram conduzidas à temperatura ambiente, com agitação, por 8 horas, utilizando-se um pequeno excesso do benzaldeído correspondente. Em alguns casos aqueceu-se a mistura de reação, no início, para permitir a total dissolução dos reagentes no solvente usado (álcool etílico). Ao final, deixou-se em repouso por 48 horas. Obtiveram-se chal-

conas 28, 29 e 31 como sólidos de cor amarela característica, com rendimentos de 64, 78 e 73% respectivamente, e as chalconas 30 e 32 sob a forma de óleo de cor amarelo-alaranjada, com rendimento de 86 e 63% respectivamente (Esquema 9).

Esquema 9 - Reações de obtenção das chalconas 28, 29, 30, 31 e 32.



14b



As chalconas foram caracterizadas com base nos dados espectrais. Os espectros de IV (Figs. 20, 23, 26 e 29) revelam principalmente:

1) bandas de absorção entre 1660-1600 cm^{-1} , correspondentes ao sistema carbonílico α , β -insaturado;

2) bandas de absorção entre 1600-1480 cm^{-1} , correspondentes ao sistema aromático (Tabela 8).

Tabela 8 - Frequências das bandas de absorção (cm^{-1}) atribuídas aos sistemas carbonílico α , β -insaturado e aromático das chalconas

chalcona			Ar
<u>28</u>	1634	1613	1563 1511
<u>29</u>	1654	1621	1590 1501
<u>31</u>	1640	1627	1600 1563
<u>32</u>	1647		1592 1481

Os espectros de massas (Figs. 22, 25, 28 e 31) revelam o domínio da fragmentação na produção do íon tropílio m/z 91 (sendo em todos os casos o pico de maior intensidade, pico base, independente do número de grupos benziloxi), o que dificultou, nas condições operacionais usadas, a observação dos picos correspondentes aos íons oriundos dos principais caminhos de fragmentação de chalconas. Com exceção do espectro da chalcona 28 (Fig. 22), nenhum deles apresentou o pico molecular, nas condições operacionais utilizadas.

Os espectros de RMN de ^1H (Figs. 21, 24, 27, 30 e 46) revelaram os deslocamentos químicos e multiplicidade dos sinais relativos aos prótons $\text{H-}\alpha$ e $\text{H-}\beta$ do sistema carbonílico α,β -insaturado, dos prótons aromáticos dos anéis A e B e dos substituintes.

Os sinais dos prótons $\text{H-}\alpha$ e $\text{H-}\beta$ se apresentam como dupletos (sistema AB) com constante de acoplamento de 16,0 Hz. Os deslocamentos químicos desses prótons são determinados de modo significativo pela influência dos efeitos eletrônicos do grupo carbonílico e dos substituintes do anel B. O duplete do próton $\text{H-}\alpha$ aparece em campo mais alto que o de $\text{H-}\beta$ e pode estar encoberto pelo sinal correspondente aos prótons aromáticos dos grupos benzílicos principalmente.

A multiplicidade dos sinais referentes aos prótons aromáticos dos anéis A e B é definida pelos padrões de substituição de cada anel. O anel A das chalconas sintetizadas apresenta os seguintes padrões: 2,4-dissubstituído (28 e 32), 2,3,

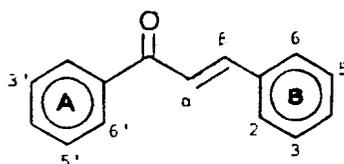
4-trissubstituído (31), 2,4,5-trissubstituído (30) e 2,3,4,5-tetrassubstituído (29). Já o anel B apresenta: 2,4-dissubstituído (31), 3,4-dissubstituído (28), 2,3,4-trissubstituído(32) e 2,4,5-trissubstituído (29 e 30). Os sistemas em acoplamento observados correspondem aos prótons dos anéis 2,4- e 3,4-dissubstituídos (ABX) e os dos anéis 2,3,4-trissubstituídos(AB).

Os deslocamentos químicos dos prótons aromáticos dos anéis A e B são determinados, principalmente, pela influencia dos efeitos eletrônicos dos grupos substituintes em cada anel e do sistema carbonílico α , β -insaturado (Tabela 9).

3.3 - Hidrogenação catalítica de chalconas

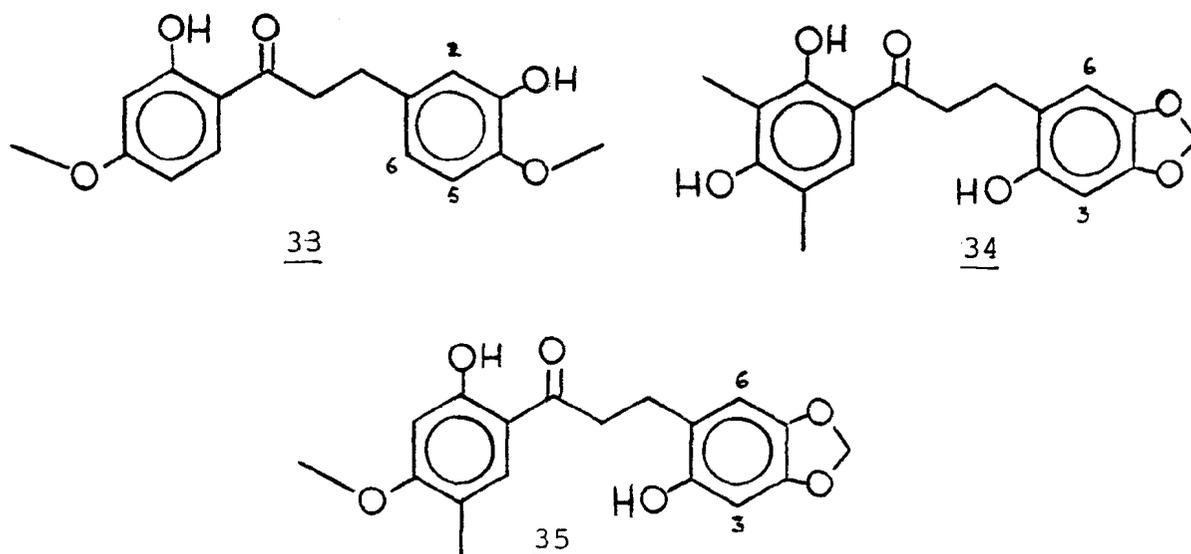
Os 1,3-diarilpropanos sintéticos utilizados na comprovação estrutural de virolanos têm sido normalmente obtidos por hidrogenação catalítica de chalconas.⁶⁰ O catalisador empregado nestas reações é o paládio-carvão (10%), e a presença de ácido acético glacial no meio de reação facilita a reação de hidrogenólise. A reação é conduzida a uma pressão de hidrogênio de 50 psi, a temperatura ambiente, sendo o etanol o solvente mais usado.

Para a obtenção dos 1,3-diarilpropanos 7 (2',3"-diidroxio-4'4"-dimetoxi-), 8 (3'5'-dimetil-4",5"-metilenodioxio-2',2",4'-triidroxio-) e 9 (2',2"-diidroxio-5'-metil-4",5"-metilenodioxio-4'-metoxio-) realizou-se a hidrogenação catalítica das chalconas 28, 29 e 30, respectivamente, nas condições descritas acima, por um período de 4 horas e 30 minutos. Obser-

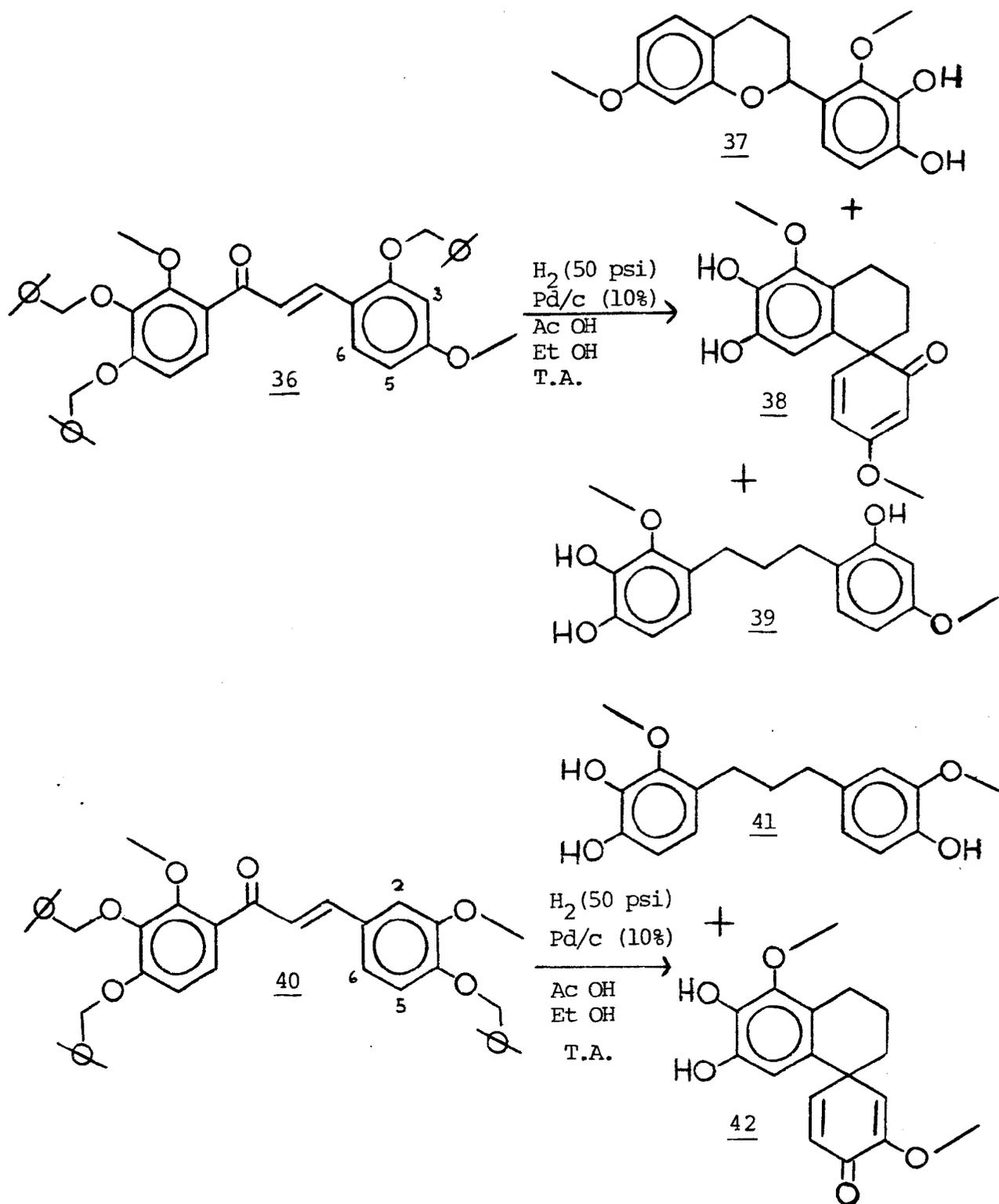
Tabela 9 - Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons das chalconas (solvente: CDCl_3)

Chalcona	<u>28</u>	<u>29</u>	<u>31</u>	<u>32</u>	<u>30</u>
H-a	7,20-7,60 (m)	7,16 (d, J=16,0Hz)	7,20-7,55 (m)	7,00 (d, J=16,0Hz)	7,20-7,55(m)
H-b	7,80 (d, J=16,0Hz)	8,16 (d, J=16,0Hz)	7,86 (d, J=16,0Hz)	7,97 (d, J=16,0Hz)	7,98 (d, J=16,0Hz)
H-2	7,20 (d, J=2,0 Hz)	-	-	-	-
H-3	-	6,52 (s)	6,63 (d, J=2,0 Hz)	-	6,56 (s)
H-5	6,97 (d, J=8,0 Hz)	-	6,63 (dd, J=2,0 e 8,0 Hz)	6,62-6,85 (m)	-
H-6	7,20-7,60 (m)	6,97 (s)	7,20-7,55 (m)	7,13-7,70 (m)	7,10 (s)
H-3'	6,48 (d, J=2,0 Hz)	-	-	6,62-6,85 (m)	6,40 (s)
H-5'	6,48 (dd, J=2,0 e 8,0 Hz)	-	6,78 (d, J=8,0 Hz)	6,62-6,85 (m)	-
H-6'	7,76 (d, J=8,0 Hz)	7,22-7,42 (m)	7,53 (d, J=8,0 Hz)	7,13-7,70 (m)	7,20-7,55(m)
Ar-CH ₃	-	2,20-2,26 (s)	2,33 (s)	2,28 (s)	2,18 (s)
-OCH ₃	3,83 e 3,93 (s)	-	-	-	3,87 (s)
-OCH ₂ O-	-	5,90 (s)	-	-	5,95 (s)
-CH ₂ -Ar	5,20 (s)	4,78, 4,80 e 5,00 (s)	5,07 e 5,13 (s)	4,85 e 5,17 (s)	5,13 (s)
-OCH ₂ -Ar	7,50 (s)	7,22-7,42 (m)	7,40 (s)	7,13-7,70 (m)	7,20-7,55(m)

vou-se a presença predominante de diidrochalconas (33, 34 e 35) nos produtos de reação.



A formação de produtos diidrochalcônicos nas reações de hidrogenação catalítica de chalconas já tinha sido observado por Moraes e col.⁶¹ Observaram também a formação de flavanas e, surpreendentemente, espirocicloexadienonas. A redução catalítica de 2',4-dimetoxi-2,3',4'-tribenziloxichalcona(36) produziu 3',4'-diidroxí-2',7-dimetoxi-flavana (37), espiro-[4-metoxi-3,5-cicloexadieno-1,1'-6'7'-diidroxí-5'-metoxi, 2',3',4'-tetraidronaftaleno]-2-ona(38), além do 1,3-diarilpropano esperado (39). Já a 2',3-dimetoxi-3',4',4'-tribenziloxichalcona (40) forneceu o 1,3 diarilpropano (41) e o espiroderivado correspondente (42), que serviu para a comprovação estrutural da eliptina (X, pg. 10). Nestas reações não se observou a presença de diidrochalconas entre os produtos da reação.

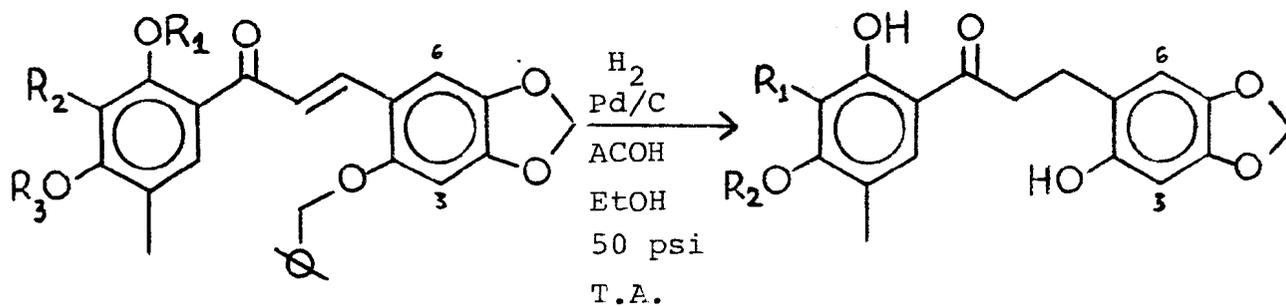
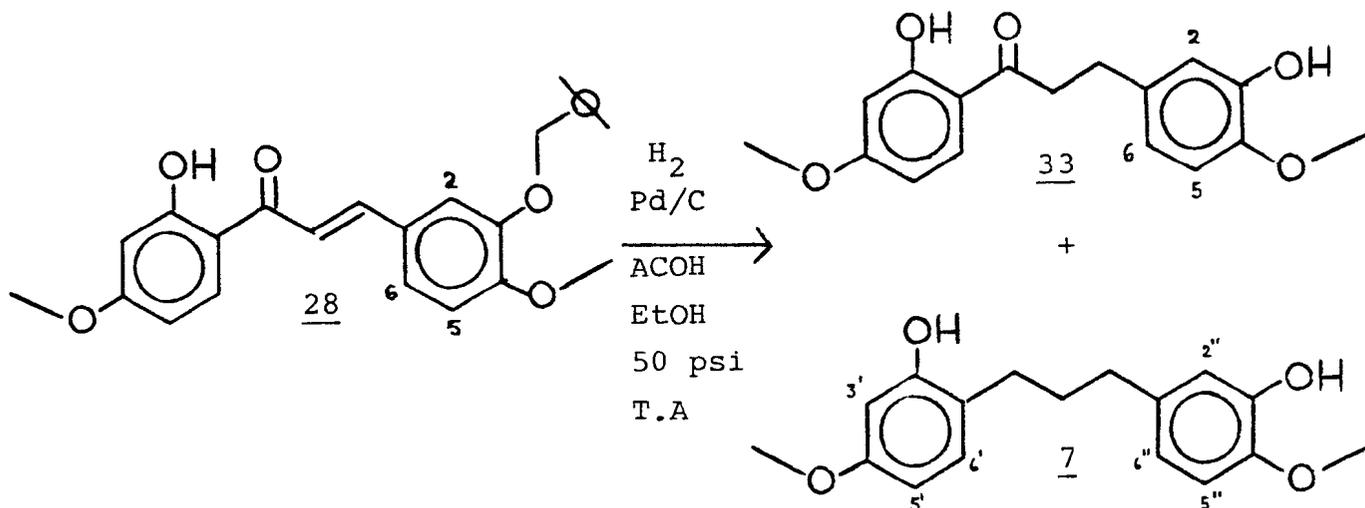


A redução das chalconas 31 e 32 foi tentada nas mesmas condições. Entretanto, após 4 horas e 30 minutos de reação, não se observou a formação de flavana ou de espiroderivado, obtendo-se somente produtos de reação parcial (dihidrochal-

conas) entre os constituintes da mistura de reação. Cromatografia em camada fina preparativa permitiu separar estes componentes, e a análise dos espectros de RMN de ^1H a 60 MHz indicou que se tratava de, diidrochalconas e 1,3-diarilpropanos, sustentando ainda grupos benziloxi protetores que não sofreram hidrogenólise (mono-ou di-benzilados). Repetiu-se a reação, para estas chalconas, por um período de 7 horas. Novamente se observou a formação de misturas relativamente complexas e seus componentes foram separados também por cromatografia em camada fina preparativa. A análise dos espectros de RMN de ^1H a 100 MHz desses produtos revelou resultado de tal modo surpreendente, que o estudo dessa reação envolvendo as chalconas 31 e 32 exige repetição em trabalho posterior.

A reação de redução da chalcona 28 forneceu, além da diidrochalcona 33 em quantidade predominante, o 1,3-diarilpropano 7. Tal resultado não foi observado para a redução das chalconas 29 e 30. Os 1,3-diarilpropanos 8 e 9 correspondentes foram obtidos a partir da redução da carbonila das diidrochalconas 34 e 35 pela reação de Clemensen, utilizando-se técnica idêntica empregada na redução dos benzaldeídos 17 e 18 (pg. 29) (Esquema 10).

Esquema 10- Reações de redução das 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxi-(28), 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-tribenziloxi-(29) e 2-benziloxi-2'-hidroxi-5'-metil-4,5-metilenodioxi-4'-metoxi-(30) chalconas.

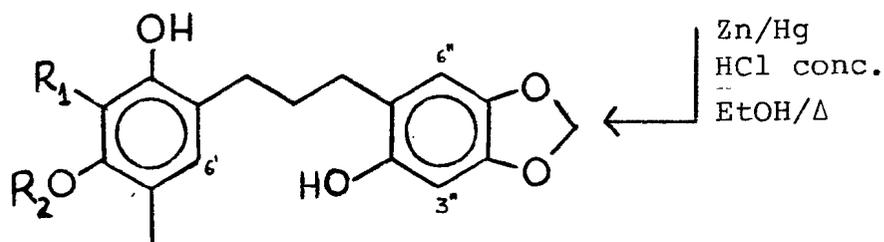


29 $R_1=R_3= -\text{CH}_2\emptyset$, $R_2=-\text{CH}_3$

34 $R_1=-\text{CH}_3$, $R_2= -\text{H}$

30 $R_1=R_2=\text{H}$, $R_3=-\text{CH}_3$

35 $R_1=-\text{H}$, $R_2= -\text{CH}_3$



8 $R_1=-\text{CH}_3$, $R_2=-\text{H}$

9 $R_1=-\text{H}$, $R_2= -\text{CH}_3$

As diidrochalconas e os 1,3-diarilpropanos obtidos foram caracterizados pela análise dos dados espectrais (IV, RMN e EM). Os espectros de IV (Figs. 32 e 35) das diidrochalconas 33 e 34 revelaram absorções típicas principalmente de:

a) função hidroxila, entre $3500-2500\text{ cm}^{-1}$, como bandas largas características de ponte de hidrogênio intra e intermolecular;

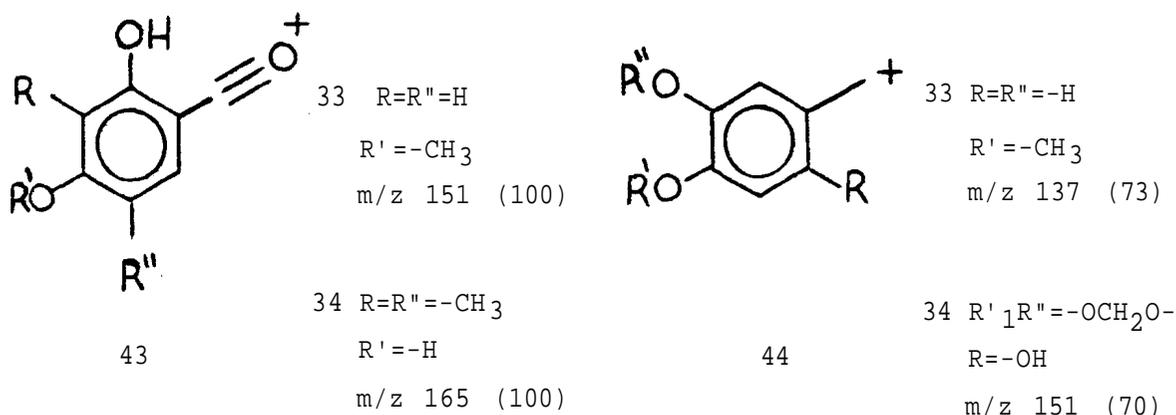
b) grupo carbonílico, em ponte de hidrogênio intramolecular pelas absorções entre $1645-1625\text{ cm}^{-1}$, e

c) sistema aromático, entre $1620-1480\text{ cm}^{-1}$ (Tabela 10).

Tabela 10 - Frequências das principais bandas de absorção encontradas nos espectros de I.V. das diidrochalconas 33 e 34 ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{ cm}^{-1}$)

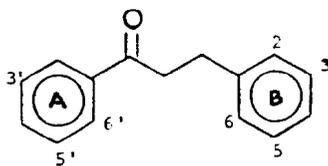
diidrochalcona grupo	<u>33</u>	<u>34</u>
	-OH	3550
	3200-2400	
	1645	1629
	1625	1588
Ar-	1592	1535
	1515	1481

Os espectros de massas de 33 e 34 (Figs. 34 e 37) apresentaram os picos correspondentes aos íons moleculares e dois picos principais correspondentes aos fragmentos 43 e 44.



O aparecimento de bandas múltiplas entre 2,90-3,40 δ correspondentes aos quatros prótons metilênicos da cadeia -COCH₂CH₂- e o sinal do próton aromático H-6' (anel A) em campo mais baixo, devido ao efeito anisotrópico desprotetor exercido pelo grupo carbonílico em posição orto, são as características principais das diidrochalconas nos espectros de RMN de ¹H (Figs. 33 e 36). A diidrochalcona 35 foi evidenciada pela presença desses sinais no espectro de RMN de ¹H do produto bruto da reação. A interpretação dos sinais correspondentes aos prótons das diidrochalconas 33 e 34 está descrita na Tabela 11.

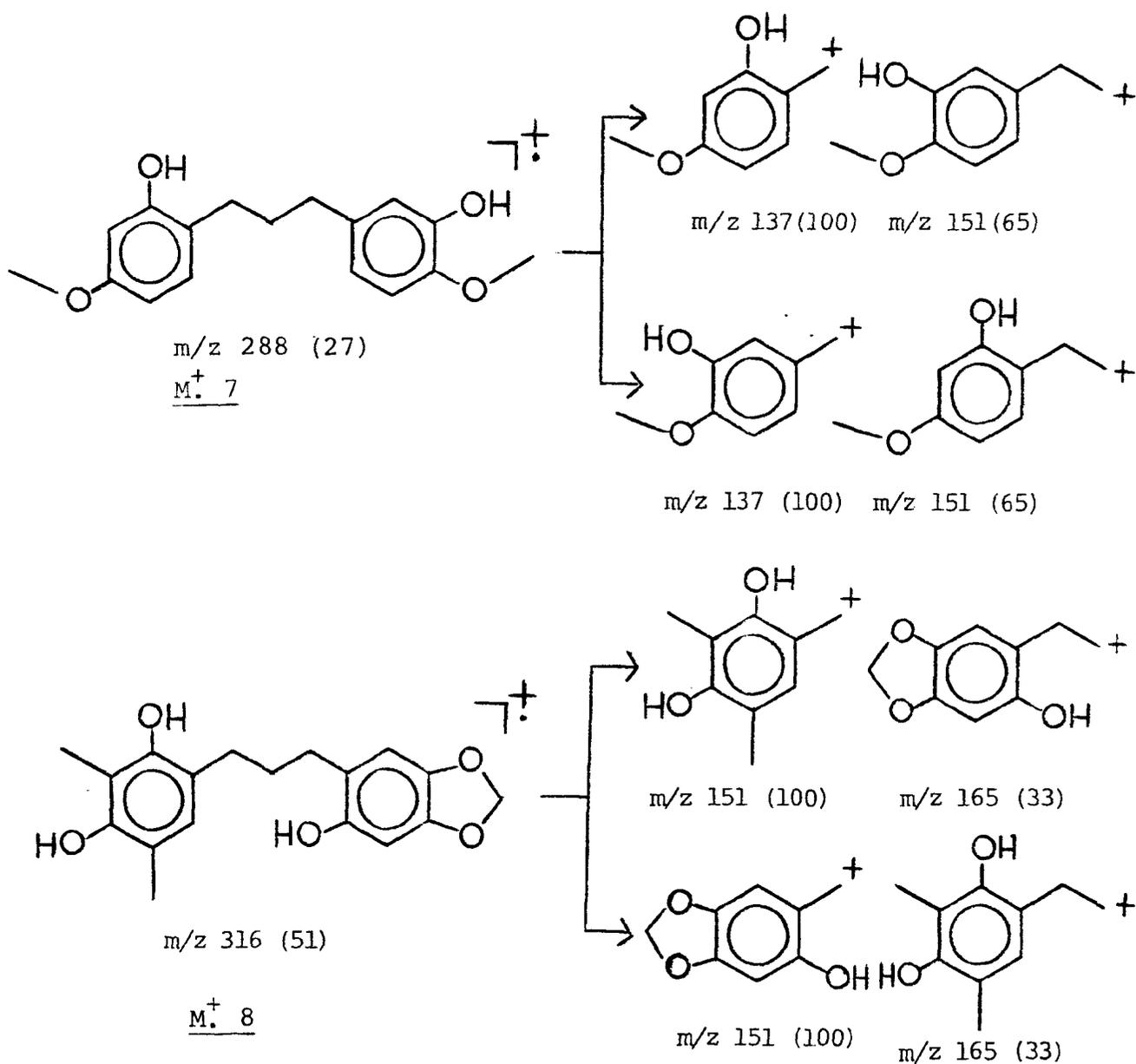
A análise dos espectros na região do I.V. dos 1,3-diarilpropanos sintéticos revelou principalmente a presença de grupos hidroxila, pelo aparecimento de banda larga acima de 3000 cm⁻¹, e bandas de absorção características dos anéis aromáticos entre 1625-1500 cm⁻¹ (Figs. 38 e 41).

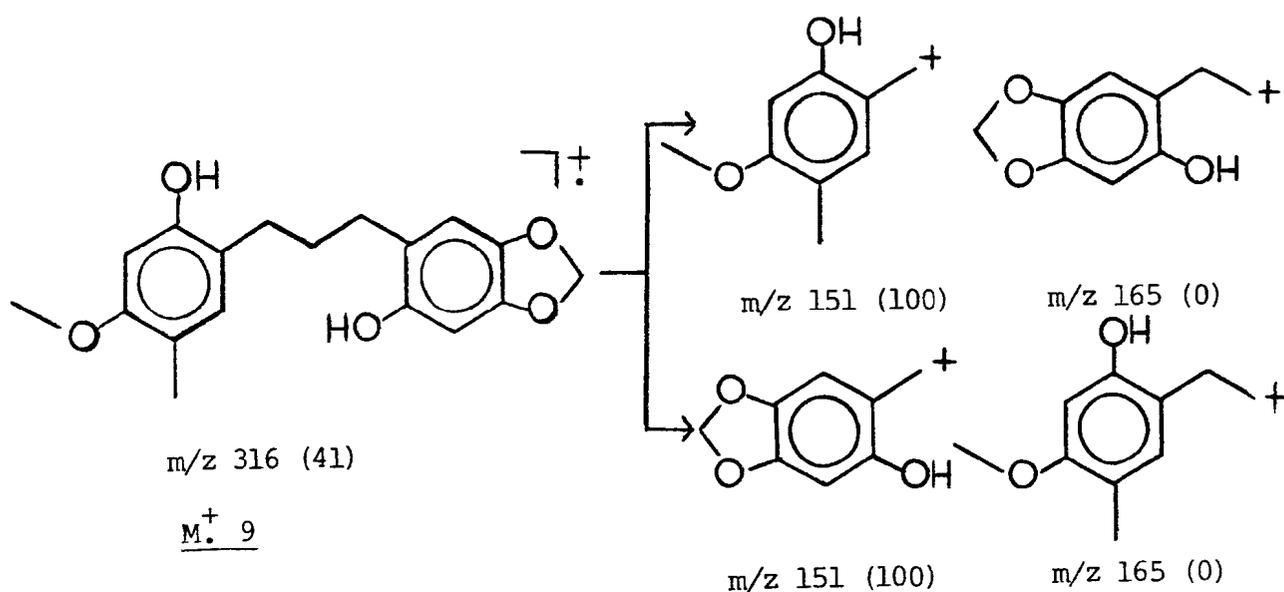
Tabela 11 - Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons das diidrochalconas 33 e 34.

diidrochalcona	<u>33</u>	<u>34</u>
Ar-CH ₂ -	2,90-3,20 (m)	3,40 (m)
-CH ₂ CO-	2,90-3,20 (m)	2,93 (m)
H-2	6,65-6,80 (m)	-
H-3	-	6,50 (s)
H-5	6,65-6,80 (m)	-
H-6	6,65-6,80 (m)	6,63 (s)
H-3'	6,35 (d, J=2,0 Hz)	-
H-5'	6,35 (dd, J=2,0 e 9,0 Hz)	-
H-6'	7,60 (d, J=9,0 Hz)	7,47 (s)
Ar-CH ₃	-	2,15(s) e 2,23 (s)
-OCH ₃	3,83(s) e 3,86 (s)	-
-OCH ₂ O-	-	5,95 (s)
Ar-OH	5,37(s) e 11,67(s)	7,30-7,50(s1) e 12,50(s)
solvente	CCl ₄	CDCl ₃

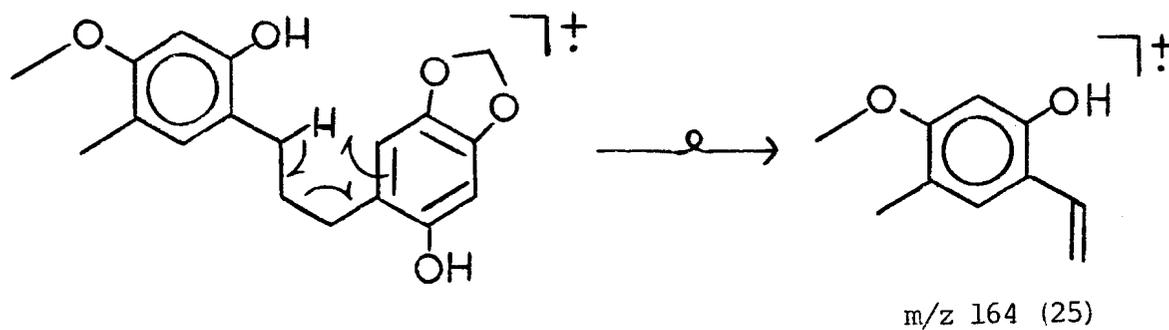
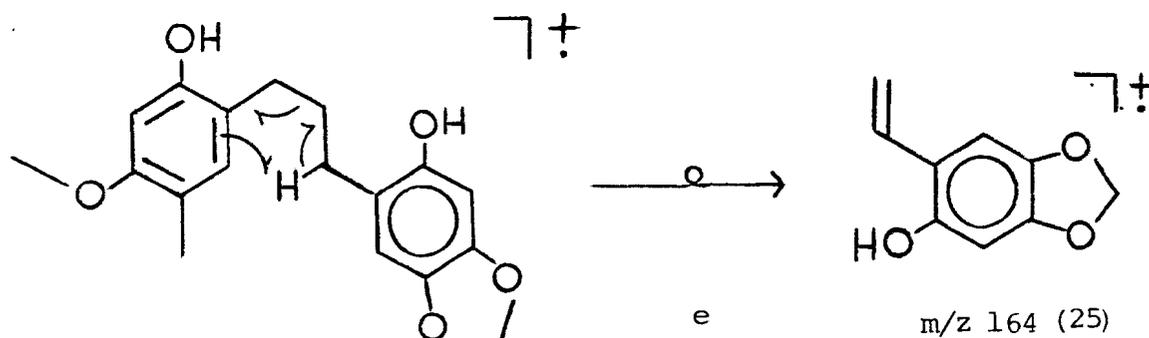
A presença de picos razoavelmente intensos correspondentes aos íons moleculares e de picos representantes dos fragmentos provenientes de fragmentação β se constituem nos principais dados dos espectros de massas dos 1,3-diarilpropanos 7, 8 e 9 (Figs. 40, 43 e 45).

A ruptura da ligação β conduz à formação de 4 fragmentos, dois dos quais correspondentes ao íon tropílio, revelando-se como o pico de maior abundância relativa (pico-base).



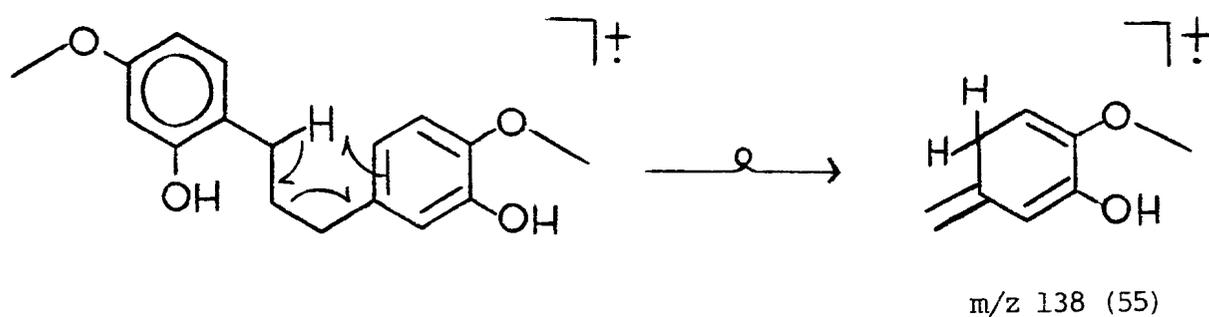
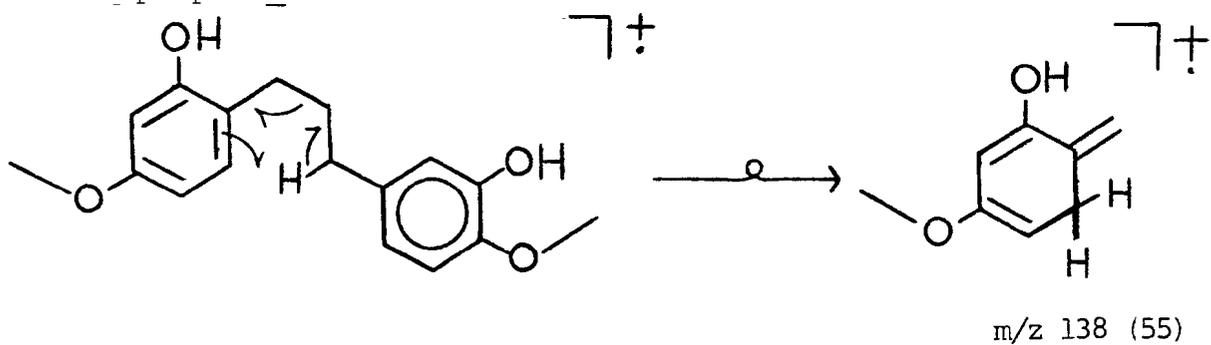


Entretanto, o espectro de massas do 1,3-diarilpropa-
no 9 não revelou o pico m/z 165, observando-se o aparecimento
do pico m/z 164, proveniente do rearranjo McLafferty (rearran-
jo 1,6 de átomo de hidrogênio):

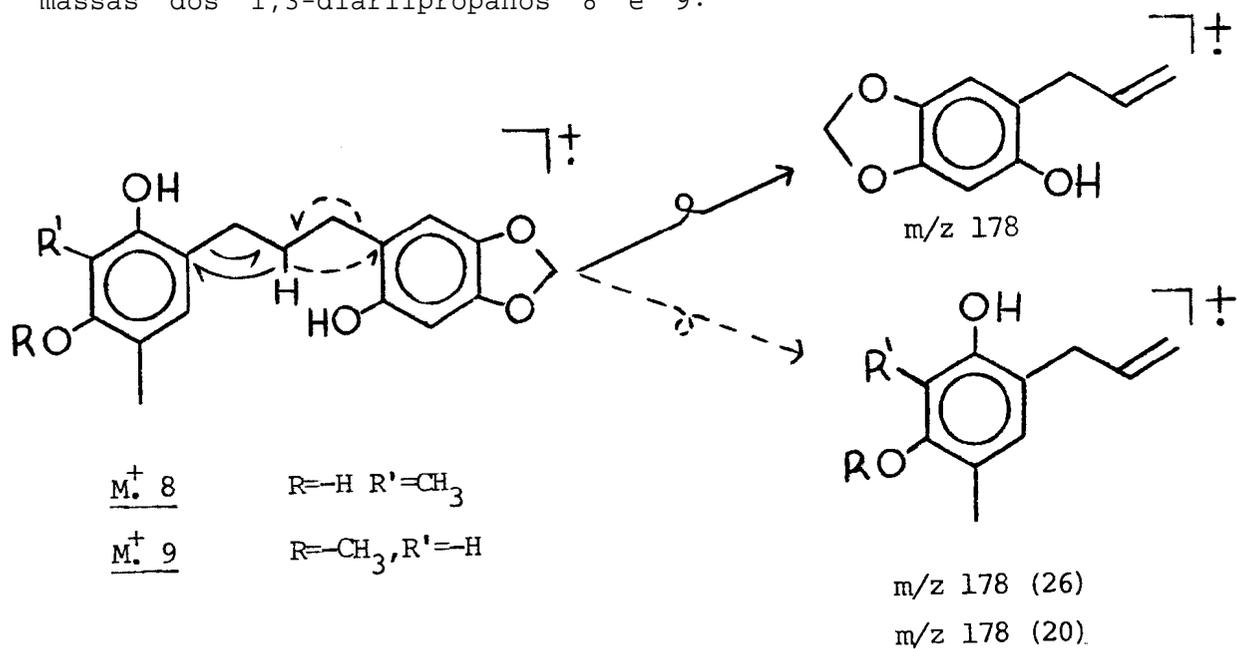


Este rearranjo foi observado também para o 1,3-dia-

rilpropano7:



A fragmentação por rearranjo 1,4 de átomo de hidrogênio levou ao aparecimento do pico m/z 178 nos espectros de massas dos 1,3-diarilpropanos 8 e 9:



O não aparecimento de picos correspondentes a tais fragmentos, oriundos de rearranjos, em todos os espectros de massas, pode ser devida provavelmente às diferentes condições operacionais empregadas.

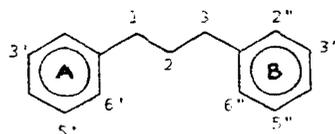
Os sinais correspondentes aos prótons metilênicos e aos prótons aromáticos se constituem nos dados principais dos espectros de RMN de ^1H dos 1,3-diarilpropanos sintetizados (Figs. 39, 42 e 44).

Os 4 prótons benzílicos são representados por banda tríplice entre 2,50-2,60 δ , revelando interação com os prótons metilênicos do carbono central (C-2), com constante de acoplamento de 7,0-8,0 Hz. Os prótons do carbono central são representados por multiplete entre 1,60-2,20 δ .

Os deslocamentos químicos dos sinais correspondentes aos prótons aromáticos se situam entre 6,30-7,00 δ , e as diferenças observadas se justificam principalmente pelos efeitos eletrônicos exercidos pelos grupos substituintes de cada anel. Os sinais dos prótons aromáticos dos 1,3-diarilpropanos 8 e se apresentam como bandas simples em virtude da relação para existente no anel B de 8 e nos anéis A e B de 9. O anel A do 1,3-diarilpropano 8 apresenta um único próton aromático. A multiplicidade dos sinais correspondentes aos prótons aromáticos do 1,3-diarilpropano 7 é compatível com os padrões de substituição dos anéis A e B (2,4- e 3,4-dissubstituídos).

Os dados referentes aos espectros de RMN de ^1H dos 1,3-diarilpropanos estão listados na Tabela 12.

Tabela 12 - Deslocamentos químicos (ppm) e multiplicidade dos prótons dos 1,3-diarilpropanos 7, 8 e 9 (solv: CDCl₃)



1,3-diarilpropano	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,65-2,20 (m)	1,60-2,20 (m)	1,70-2,06 (m)
Ar-CH ₂ -	2,56 (t, J=8,0Hz) e 2,58 (t, J=8,0Hz)	2,53 (t, J=7,0Hz) e 2,56 (t, J=7,0Hz)	2,56 (t, J=8,0Hz) e 2,58 (t, J=8,0Hz)
H-3'	6,35 (d, J=2,0Hz)	-	6,32 (s)
H-5'	6,40 (dd, J=2,0 e 8,0 Hz)	-	-
H-6'	6,96 (d, J=8,0Hz)	6,72 (s1)	6,82 (s)
H-2''	6,78 (d, J=2,0Hz)	-	-
H-3''	-	6,38 (s)	6,37 (s)
H-5''	6,75 (d, J=8,0Hz)	-	-
H-6''	6,65 (dd, J=2,0 e 8,0 Hz)	6,60 (s)	6,58 (s)
Ar-CH ₃	-	2,16 (s)	2,12 (s)
-OCH ₃	3,76 (s) e 3,86 (s)	-	3,77 (s)
-OCH ₂ -C-	-	5,83 (s)	5,85 (s)
Ar-OH	4,98 (s1) e 5,60 (s1)	4,50 (s1) e 4,60 (s1)	6,20 - 7,10 (l)

3.4 - Comparação entre os 1,3-diarilpropanos naturais e sintéticos

A comprovação das estruturas propostas para os 1,3-diarilpropanos VII, extraído de *V. multinervia*, VIII, de *I. coriaceae* e *I. laevis* e IX, de *I. laevis* foi investigada pela comparação dos dados espectrométricos dos produtos naturais com os dos produtos sintéticos 7, 8 e 9, respectivamente. Esta análise comparativa envolveu os dados de IV, RMN de ^1H e massas.

3.4.1 - Reformulação da estrutura proposta para 1,3-diarilpropano VII [1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil) - propano] extraído de *V. multinervia*

A proposta estrutural inicialmente lançada na literatura para o 1,3-diarilpropano VII (Tabela 2, pg. 9) foi afastada pela síntese do 1-(4'-hidroxi-2'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-propano por Moraes e cols.⁶² (Tabela 3, pg. 11). Pela análise dos espectros de RMN de ^1H das substâncias natural e sintética observou-se diferença significativa no deslocamento químico do próton H-5'. A estrutura proposta foi reformulada para 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3'-hidroxi-4'-metoxifenil)-propano, invertendo-se a posição dos grupos das posições 2'-e 4'- do anel A e mantendo-se os mesmos substituintes nas mesmas posições do anel B.

Com a síntese do 1,3-diarilpropano 7 foi possível confirmar esta reformulação pela análise comparativa dos dados espectrométricos do produto sintético com os do produto natural (Tabela 13 e Figs. 38, 39, 40, 47, 48).

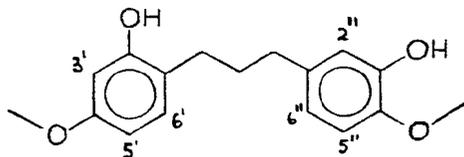
3.4.2 - Confirmação da estrutura proposta para o 1,3-diarilpropano VIII [1-(2',4'-diidroxifenil)-3-(2"-hidroxifenil)-3-(2"-hidroxifenil)-propano] extraído de *I. coriacea* e *I. laevis*.

A comparação dos dados espectrométricos correspondentes ao produto sintético 8 com os do produto natural (VIII, Tabela 2, pg. 9) permitiu confirmar a estrutura proposta lançada no trabalho original (Tabela 14 e Figs. 41, 42, 43, 49, 50, 51, 52 e 53).

3.4.3. Reformulação da estrutura para o 1,3-diarilpropano IX [1-(2'-hidroxifenil)-3-(2"-hidroxifenil)-3-(2"-hidroxifenil)-propano] extraído de *I. laevis*

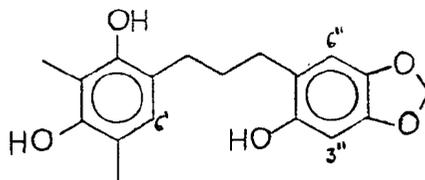
A comparação entre os dados espectrais de RMN de ^1H dos produtos sintético (9) (Fig. 44) e natural (IX) (Fig. 54) revelou diferença significativa em relação ao sinal correspondente ao próton H-3'. No espectro do produto natural ele aparece superposto ao sinal do próton H-3" em 6,40 δ . No produto sintético isto não é observado. O sinal correspondente ao pró-

Tabela 13 - Comparação de dados espectrométricos do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3''-hidrox.-4''-metoxifenil)-propano sintético (7) e natural (VII), extraído de *V. multifloria*.



	Produto Sintético (7)	Produto Natural (VII)
IV	ν_{filme} (cm^{-1}): 3426, 2938, 2852, 1621, 1595, max 1519, 1439, 1271, 1140, 1031 e 950.	ν_{filme} (cm^{-1}): 3400, 1620, 1600, 1525, 1470, max 1240, 1200, 1160 e 1035.
RMN de ^1H	(100 MHz, CDCl_3) δ : 1,65-2,20 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,56 (t, $J=8, \text{Hz}$, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$); 2,58 (t, $J=8, \text{Hz}$, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$); 3,76 (s, $-\text{OCH}_3$); 3,86 (s, $-\text{OCH}_3$); 4,98 (sl, $-\text{OH}$); 5,60 (sl, $-\text{OH}$); 6,35 (d, $J=2,0 \text{ Hz}$, H-3'); 6,40 (dd, $J=2,0 \text{ Hz}$ e $8,0 \text{ Hz}$, H-5'), 6,65 (dd, $J=2,0$ e $8,0 \text{ Hz}$, H-6''); 6,75 (d, $J=8,0 \text{ Hz}$, H-5''); 6,78 (d, $J=2,0 \text{ Hz}$, H-2''); 6,96 (d, $J=8,0 \text{ Hz}$, H-6').	(100 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-2,10 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,50-2,75 (m, 2 $\text{Ar}-\text{CH}_2-$); 3,75 (s, $-\text{OCH}_3$); 3,90 (s, $-\text{OCH}_3$); 6,38 (d, $J=2,0 \text{ Hz}$, H-3'); 6,42 (dd, $J=2,0$ e $8,0 \text{ Hz}$, H-5''); 6,65 (dd, $J=2,0$ e $8,0 \text{ Hz}$, H-6''); 6,85 (m, H-2'', H-5'', H-6''); 7,00 (d, $J=8,0 \text{ Hz}$, H-6').
EM	m/z (%): 288 (27); 152 (41); 151 (65); 138 (55); 137 (100)	m/z (%): 288 (64); 151 (43); 138 (81); 137 (100); 107 (16).

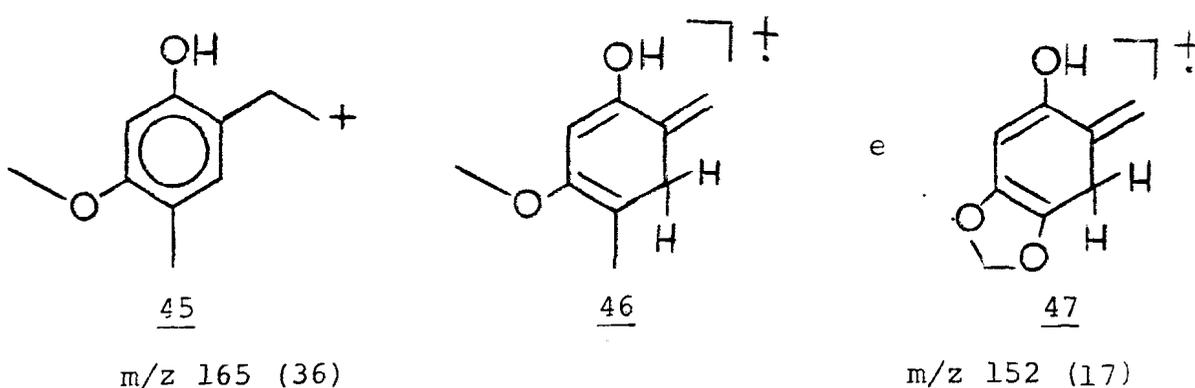
Tabela 14 - Comparação de dados espectrométricos do 1-(2',4'-diidróxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidróxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano sintético e naturais (VIII) extraídos de *I. canalicata* e *I. laevis*.



	Produto Sintético (8)	Produto Natural de <i>I. canalicata</i> (VIII)	Produto Natural de <i>I. laevis</i> (VIII)
IV	$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3175, 2941, 2857, 1620, 1500, 1449, 1273, 1198, 1184, 1095, 1037, 930, 885, 826, 676.	$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3500, 2940, 1620, 1505, 1490, 1440, 1180, 1105, 1040, 940, 860.	$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3010, 2920, 1600, 1520, 1500, 1460, 1320, 1290, 1260, 1200, 1140, 1100, 1050, 940, 870, 840, 770.
RMN de ^1H	(60 MHz, CDCl_3) δ : 1,60-2,20 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,16 (s, 2 Ar- CH_3); 2,53 (t, J=7,0 Hz, Ar- CH_2-); 2,56 (t, J=7,0 Hz, Ar- CH_2-); 4,50 (sl, -OH); 4,60 (sl, 2-OH); 5,83 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,38 (s, H-3"); 6,60 (s, H-6"); 6,72 (sl, H-6').	(60 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 1,70-2,20 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,16 (s, 2 Ar- CH_3); 2,63 (t, J=7,0 Hz, 2 Ar- CH_2); 5,83 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,43 (s, H-3"); 6,60 (s, H-6"); 6,67 (s, H-6"); 6,73 (s, -OH); 6,76 (s, -OH); 7,73 (s, -OH).	(100 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-2,00 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,14 (s, 2 Ar- CH_3); 2,54 (t, J=7,0 Hz, 2 Ar- CH_2-); 5,87 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,38 (s, H-3"); 6,59 (s, H-6"); 6,69 (s, H-6').
EM	m/z (%): 316 (51); 178 (28); 165 (33); 151 (100); 39 (53).	m/z (%): 316 (50); 165 (32); 151 (100); 150 (30).	m/z (%): 316 (60); 178 (30); 165 (20); 152 (25); 151 (100); 137 (12); 135 (15); 122 (11).

ton H-3" se apresenta com deslocamento químico em 6,37 δ , semelhante ao sinal do próton H-3" (6,38 δ) do 1,3-diarilpropano 8, que apresenta iguais substituintes nas mesmas posições do anel B (Tabela 12). Já o sinal do próton H-3' aparece em campo mais alto (6,32 δ).

O espectro de massas do produto natural apresenta os fragmentos m/z 165 (45) e m/z 152 (46 e 47) provenientes da fragmentação β e do rearranjo McLafferty, respectivamente, que se admitiria para o produto sintético, mas que, no entanto, não foram observados (Figs. 55 e 45).

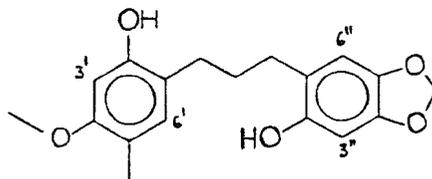


Os dados espectrais de RMN de ^1H e massas do produto sintético e natural estão listados na Tabela 15.

Estas observações conduzem à reformulação da estrutura proposta. A única alternativa possível se constitui na inversão dos substituintes das posições 2'- e 4'- do anel A, permanecendo inalterado o anel B, que já tinha sido apontada no trabalho original.⁶³

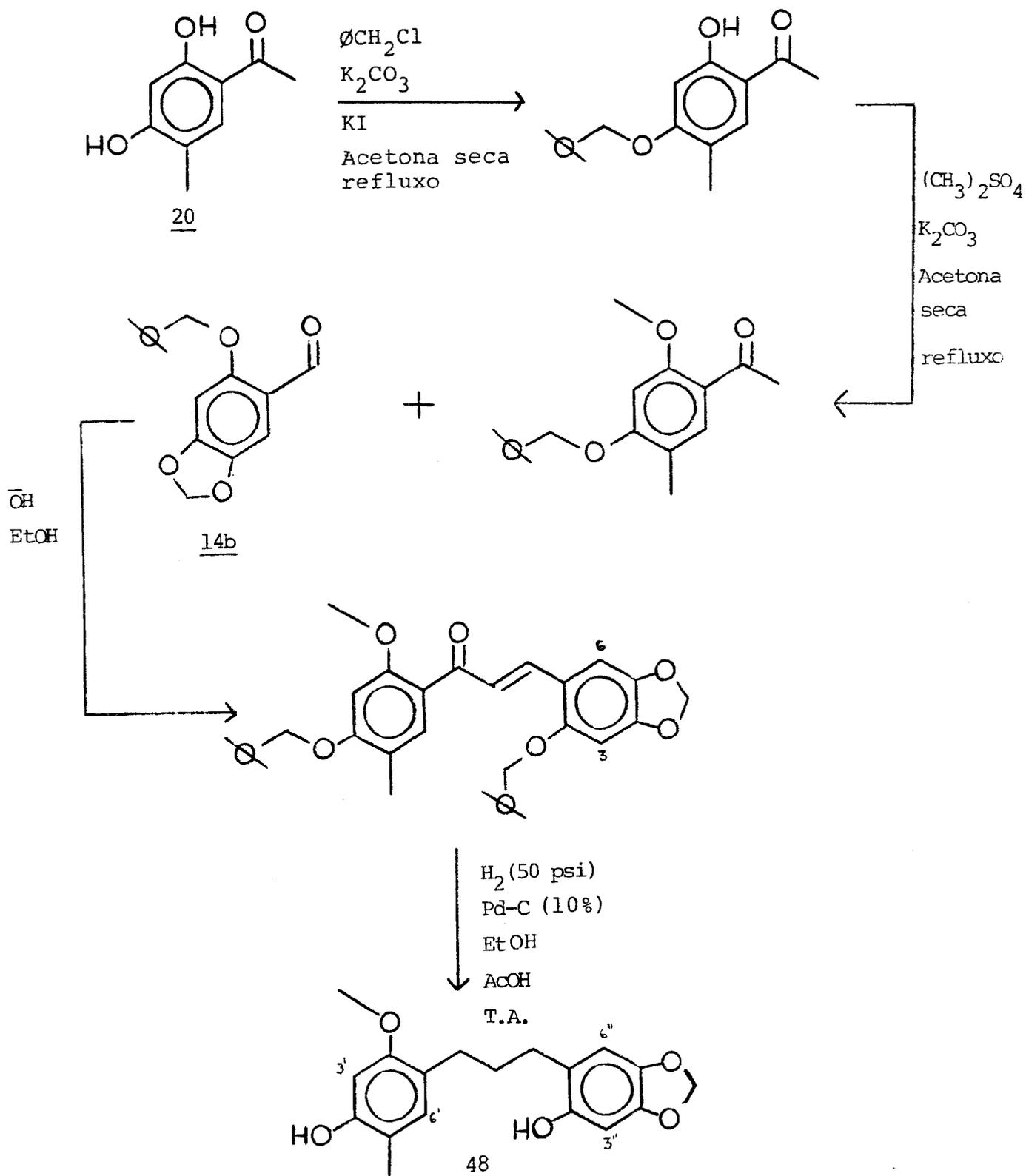
A síntese do 1-(4'-hidroxi-5'-metil-2'-metoxifenil)-3-(2"-hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (48) está sen-

Tabela 15 - Comparação de dados espectrométricos do 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(3''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano sintético (9) e natural (IX), extraído de *I. lacvii*.



	Produto Sintético (9)	Produto Natural (IX)
RMN de ^1H	(100 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-2,06 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,12 (s, Ar- CH_3); 2,56 (t, $J=8,0$ OHZ, Ar- CH_2-); 2,58 (t, $J=6,0$ Hz, Ar- CH_2-); 3,77 (s, $-\text{OCH}_3$); 5,85 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,32 (s, H-3''); 6,37 (s, H-3'); 6,56 (s, H-6''); 6,62 (s, H-6'); 6,20-7,10 (1, 2-OH).	(60 MHz, CDCl_3) δ : 1,70-2,00 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$); 2,17 (s, Ar- CH_3); 2,40-2,78 (m, 2 Ar- CH_2-); 3,78 (s, $-\text{OCH}_3$); 5,95 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,40 (s, H-3', H-3''); 6,62 (s, H-6''); 6,90 (s, H-6').
EM	m/z (%): 316 (41); 178 (20); 164 (29); 151 (100); 39 (52).	m/z (%): 316 (47); 179 (6); 178 (30); 165 (36); 164 (20); 163 (18); 152 (17); 151 (100); 150 (12); 148 (15); 137 (10); 135 (14); 134 (11); 121 (22); 107 (13).

do conduzida no laboratório, de acordo com a seguinte seqüencia de reações:



PARTE EXPERIMENTAL

NOTAS:

1. Os reagentes utilizados foram produtos das marcas Merck, Mallinkrodt, Ega-chemie e Matheson, Colleman & Bell, com diferentes graus de pureza, dependendo da finalidade do uso. Todos os reagentes e solventes que não apresentaram qualidade adequada foram purificados.
2. As reações de hidrogenação catalítica foram feitas em aparelho de hidrogenação tipo Parr, existente no NPPN-UFRJ, em garrafa de 500 ml e pressão inicial de 50 psi.
3. Os pontos de fusão (p.f.) foram determinados em bloco de Koffler e não foram corrigidos.
4. Para as separações por cromatografia em camada fina (CCF), utilizou-se sílica-gel G (tipo 60) e sílica-gel 60 PF₂₅₄ suspensa em água destilada e espalhada em camada fina sobre placas de vidro, por meio de um espalhador Quickfit. A espessura das camadas foi de 0,25 mm para as placas preparativas. As revelações foram efetuadas por irradiação ultravioleta de

- 254 m e com vapores de iodo. A eluição das amostras da cromatografia preparativa em camada fina desenvolvida foi feita em clorofórmio (quando não se indicar outro solvente).
5. Para as separações por cromatografia em coluna (CC), utilizou-se sílica "Merck-Kieselgel" 0,5-0,2 mm, "Kieselgel S" 0,063-0,200 mm da Riedel, usando-se como eluentes solventes orgânicos.
 6. A concentração das soluções orgânicas foi realizada destilando-se o solvente sob pressão reduzida, pelo emprego do evaporador rotativo a vácuo marca Büchi.
 7. Os espectros na região do infravermelho (IV) foram registrados em espectrofotômetro marca Perkin-Elmer mod. 137, do NPPN-UFRJ. No caso das substâncias sólidas, utilizaram-se pastilhas de brometo de potássio, contendo aproximadamente 1% da amostra; para substâncias líquidas, filme sob celas de cloreto de sódio; para soluções, filme sob celas de cloreto de sódio tendo clorofórmio como solvente.
 8. Os espectros de ressonância magnética nuclear de próton (RMN de ^1H) à 60 MHz foram registrados em espectrofotômetro Varian, mod. T 60, da UFRRJ e os de 100 MHz em espectrofotômetro Varian, mod. XL-100, do NPPN-UFRJ. O padrão usado como referência interna foi o tetrametilsilano (TMS). Empregaram-se como solventes: tetracloreto de carbono (CCl_4), deuteroclorofórmio (CDCl_3), deuteroetanol (CD_3OD) e deuteroacetoni-trila (CD_3CN), todos de qualidade UVASOL da Merck. Foram utilizados os seguintes símbolos para definir as feições dos si-

nais: s=singlete, d=dublete, t=tripleto, dd=duplo dublete, m=multiplete, l=largo. Os deslocamentos químicos foram registrados em unidades de δ (delta). Os valores das constantes de acoplamento (J) foram registrados em Hz.

9. Os espectros de massa (EM) foram registrados em espectrômetro Micro Mass 12, do NPPN-UFRJ.

1. Reações de formilação (reação de Gattermann-Adams):

1.1. Preparação de 2,4-diidroxibenzaldeído(17)

3,9 g (35,4 mmoles) de resorcinol foram dissolvidos em 38 ml de éter etílico seco, e a esta solução adicionaram-se 6,3 g (53,7 mmoles) de cianeto de zinco seco. A agitação magnética foi iniciada, passando-se corrente de cloreto de hidrogênio seco rapidamente. Depois de 1 hora e 30 minutos, estando a solução etérea saturada de HCl, interrompeu-se a passagem de gás e deixou-se agitar por mais 30 minutos, observando-se a formação de massa pastosa avermelhada. Decantou-se a camada etérea e, ao sólido formado, adicionaram-se 80 ml de água destilada, observando-se sua decomposição. A solução aquosa foi aquecida por 30 minutos, observando-se ao final a precipitação de cristais sob a forma de agulhas. O precipitado foi filtrado, lavado com pequenas porções de água gelada e guardado no dessecador. A água-mãe foi mantida no refrigerador por uma noite, havendo mais precipitação do produto desejado. Juntaram-se os precipitados, obtendo-se 2,8 g de 2,4-diidroxibenzaldeído com rendimento de 60%.

Dados espectrais do 2,4-diidroxibenzaldeído (17):

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ (cm}^{-1}\text{)} : 3060, 1616, 1526, 1481, 1421, 1304, 1206, 1160,$
 $1122, 971, 855, 803.$

RMN de ^1H (60 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$) δ : 6,38 (d, $J=3$, 0 Hz, H-3);
 6,50 (dd, $J=3,0$ Hz e 8,0 Hz, H-5); 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, H-6);

7,86 (sl, -OH); 9,65 (s, -CHO); 11,38 (s, -OH).

1.2. Preparação de 2,4-diidroxil-3-metilbenzaldeído (18)

3,1 g (25,0 mmoles) de 2-metilresorcinol foram dissolvidos em 26 ml de éter etílico seco, e a esta solução adicionaram-se 4,2 g (35,8 mmoles) de cianeto de zinco seco recém-preparado. A agitação foi iniciada, passando-se corrente de cloreto de hidrogênio seco rapidamente. Depois de 1 hora e 30 minutos, estando a solução etérea saturada de HCl, interrompeu-se a passagem de gás e manteve-se a agitação por mais 30 minutos, observando-se a formação de massa pastosa avermelhada. Decantou-se a camada etérea e, ao sólido formado, adicionaram-se 80 ml de água destilada, observando-se a sua decomposição. A solução aquosa foi aquecida por 30 minutos, observando-se ao final a precipitação de cristais. O precipitado foi filtrado, lavado com pequenas porções de água gelada e guardado em dessecador. A água-mãe foi mantida no refrigerador por uma noite, obtendo-se mais precipitação. Juntaram-se os precipitados, obtendo-se 3g de 2,4-diidroxil-3-metilbenzaldeído, com rendimento de 79%.

Dados espectrais do 2,4-diidroxil-3-metilbenzaldeído (18):

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ (cm}^{-1}\text{): 3276, 1620, 1570, 1487, 1303, 1238, 1991, 1085, 969, 794, 747.}$

RMN de ^1H (60 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$) δ : 2,00 (sl, -OH); 2,10 (s, Ar- CH_3); 6,54 (d, $J = 8,0$ Hz, H-5); 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, H-6);

9,75 (s, -CHO); 11,70 (s, -OH).

2. Reações de redução de carbonila aldeídica (redução de Clemensen):

2.1. Preparação do 4-metilresorcinol (22)

Em um balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 22 g (0,33 átomos-grama) de zinco amalgamado, recentemente preparado, e 12 ml de ácido clorídrico concentrado ($d = 1,19$). O balão foi aquecido para gerar um refluxo brando. Uma solução de 2 g (14,5 mmoles) de 2,4-diidroxibenzaldeído em 7 ml de álcool etílico a 95% e 22 ml de ácido clorídrico concentrado ($d = 1,19$) foi adicionada gota a gota, através de funil de adição, por um período de 30 minutos, com agitação. Finda a adição, a mistura foi aquecida sob refluxo brando por mais 30 minutos. A fase aquosa foi separada do zinco por decantação e extraída com 2 porções de 50 ml de clorofórmio. O zinco foi lavado com 50 ml de clorofórmio e, esta solução foi adicionada ao extrato clorofórmico anterior. Lavou-se a solução clorofórmica com 2 porções de 100 ml de solução a 5% de bicarbonato de sódio e depois com 50 ml de água destilada. Secou-se a fase clorofórmica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi recristalizado em tolueno, obtendo-se 1,2 g de 4-metilresorcinol, com rendimento de 60%.

Dados espectrais do 4-metilresorcinol (22):

$\nu_{\text{KBr max}} \text{ (cm}^{-1}\text{): } 3370, 1614, 1518, 1462, 1427, 1295, 1237, 1147,$
 $1105, 1097, 992, 961, 836, 782.$

RMN de ^1H (60 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$) :2,10 (s, Ar- CH_3); 6,28 (d, $J=2,0$ Hz, H-2); 6,34 (dd, $J=2,0$ e 8,0 Hz, H-6); 6,48 (s, 2-OH); 6,96 (d, $J=8,0$ Hz, H-5).

2.2. Preparação do 2,4-dimetilresorcinol (21)

Em um balão tritubulado, munido de condensador de te-fluxo e funil de adição, foram adicionados 19,5 g (0,29 atomos-grama) de zinco amalgamado, de preparação recente, e 11 ml de ácido clorídrico concentrado ($d=1,19$). O balão foi aquecido para gerar um refluxo brando. Uma solução de 2g (13,2 mmoles) de 2,4-diidroxibenzaldeído em 6 ml de álcool etílico a 95% e 20 ml de ácido clorídrico concentrado ($d=1,19$) foi adicionada gota a gota, através de funil de adição, por um período de 30 minutos, com agitação. Finda a adição, a mistura foi aquecida sob refluxo brando por mais 30 minutos. A fase aquosa, foi separada do zinco por decantação e extraída com 2 porções de 50 ml de clorofórmio. O zinco foi lavado com 50 ml de clorofórmio, e esta solução foi adicionada ao extrato clorofórmico anterior. Lavou-se a solução clorofórmica com 2 porções de 100 ml de solução a 5% de bicarbonato de sódio e depois com 50 ml de água destilada. Secou-se a fase clorofórmica com sulfato de sódio ani-

dro e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi recristalizado em hexano, obtendo-se 0,95 g de 2,4-dimetilresorcinol, com rendimento de 53%.

Dados espectrais do 2,4-dimetilresorcinol (21)

$\nu_{\text{máx}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3281, 1619, 1484, 1321, 1199, 1162, 1073, 803

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) 6:2,15 (s, Ar- CH_3); 2,18 (s, Ar- CH_3); 4,67 (s, 2-OH); 6,37 (d, $J=8,0$ Hz, H-6); 6,83 (d, $J=8,0$ Hz, H-5)

3. Reações de acilação (reação de Houben-Hoesch):

Procedimento Geral

O substrato (Tabela 16) foi dissolvido em éter etílico seco, e a esta solução foi adicionada acetonitrila seca e destilada e cloreto de zinco anidro. A mistura foi resfriada em banho de gelo e mantida sob agitação constante. Fez-se passar corrente de cloreto de hidrogênio seco por 3 horas, observando-se no final o aparecimento de um sólido avermelhado separado da fase etérea. O balão contendo a mistura da reação foi fechado e mantido em refrigerador por uma noite. Separou-se a camada etérea por decantação e o sólido foi lavado com éter etílico. Dissolveu-se o sólido em 50 ml de água destilada e a solução foi aquecida por 30 minutos, observando-se, ao final, a precipitação de cristais. Filtrou-se o precipitado, e este

foi lavado com pequenas porções de água gelada e guardado em dessecador para secagem.

A Tabela 16 descreve os substratos, os reagentes, as acetofenonas obtidas e os rendimentos correspondentes.

Dados espectrais das acetofenonas sintetizadas:

2,4-diidraxiacetofenona (15)

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) : 3205, 1625, 1596, 1490, 1429, 1364, 1312, 1266,
1199, 1167, 1134, 1060, 980, 950, 877, 864,837.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3 + CD_3CN) δ :2,53 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,38 (d, $J= 2,0$ Hz, H-3); 6,43 (dd, $J= 2,0$ e 8,0 Hz, H-5); 7,63 (d, $J= 8, 0$ Hz, H-6); 7,73 (s, -OH); 12,70 (s, -OH)

2,4-diidroxi-3-metilacetofenana (16)

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3200, 1626, 1600, 1563, 1481, 1370, 1299, 1266,
1087, 862, 800, 767.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3 + CD_3CN) δ :2,10 (s, Ar- CH_3), 2,25 (sl, -OH); 2,57 (s, COCH_3); 6,42 (d, $J= 8,0$ Hz, H-5); 7,57 (d, $J= 8,0$ Hz, H-6); 13,10 (s, -OH)

2,4-diidroxi-5-metilaceto fenona (20)

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) : 3210, 1639, 1595, 1550, 1493, 1374, 1282, 1224,
1143, 1059, 952, 880, 851.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3 + CD_3CN) 2,20 (s, Ar- CH_3); 2,60 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,40 (s, H-3); 7,52 (s, H-6); 12,60 (s, $-\text{OH}$)

2,4-diidroxí-3,5-dimetilacetofenona (11)

$\nu_{\text{KBr max}}$ (cm^{-1}): 3283, 1625, 1596, 1546, 1470, 1377, 1290, 1208, 1192, 1104, 932, 889.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3 + CD_3CN), 6:2,10 (s, Ar- CH_3); 2,20 (s, Ar- CH_3); 2,54 (s, $-\text{COCH}_3$); 6,30 (s, $-\text{OH}$); 7,40 (s, H-6) 12,80 (s, $-\text{OH}$).

4. Reações de metilação com diazometano:

4.1. Preparação de 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10)

Em funil de decantação adicionaram-se 50 ml de solução aquosa 1:1 de hidróxido de sódio e 100 ml de éter etílico. 4,0 g (38,8 mmoles) de N-nitrosometiluréia foram adicionados em pequenas quantidades, obtendo-se solução etérea amarela de diazometano. Decantou-se a fase etérea, e a esta foram adicionados 3g (19,7 mmoles) de 2,4-diidroxiacetofenona dissolvidos em 8 ml de metanol, sendo mantida esta solução em balão fechado com tubo de cloreto de cálcio seco por 48 horas, em condições ambientes. A análise comparativa da solução anterior com 2,4-diidroxiacetofenona por cromatografia em camada fina de sílica-gel, usando-se clorofórmio/metanol 95:5 como eluente, não revelou presença da substân-

cia original. O solvente foi destilado, e o resíduo castanho foi dissolvido em 60 ml de clorofórmio, lavado com 2 porções de 50 ml de carbonato de potássio a 3% e depois com 50 ml de água destilada. A solução foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado, obtendo-se 3 g de resíduo, caracterizado como 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona, com rendimento de 90%.

Dados espectrais do *2-hidroxi-4-metoxiacetofenona* (10)

RMN de ^1H (60 MHz, CCl_4) 6:2,54 (s, $-\text{COCH}_3$); 3,83 (s, $-\text{OCH}_3$); 6,32 (d, $J= 2,0$ Hz, H-3); 6,32 (dd, $J= 2,0$ e $8,0$ Hz, H-5); 7,54 (d, $J= 8,0$ Hz, H-6); 12,60 (s, $-\text{OH}$).

4.2. Preparação de 2-hidroxi-4-metoxi-5-metilacetofenona (12)

Em funil de decantação, adicionaram-se 50 ml de solução aquosa 1:1 de hidróxido de sódio e 100 ml de éter etílico. 0,5 g (4,9 mmoles) de N-nitrosometiluréia foi adicionado em pequenas quantidades, obtendo-se solução etérea amarela de diazometano. Decantou-se a fase etérea, e a esta adicionou-se 0,5 g (3,0 mmoles) de 2,4-diidroxi-5-metilacetofenona dissolvido em 5 ml de metanol, sendo mantida esta solução em balão fechado com tubo de cloreto de cálcio por 48 horas, em condições ambientes. A análise comparativa da solução anterior com 2,4-diidroxi-5-metilacetofenona por cromatografia em camada fina de sílica-gel, usando clorofórmio/metanol 95:5 como eluente, revelou presença de substância original. O solvente foi destilado, e submeteu-se o material obtido a novo tratamento com outra solução de diazometano pre-

parada com 0,5 g de N-nitrosometiluréia. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 24 horas. Em seguida, o solvente foi destilado, e o resíduo castanho-amarelado dissolvido em 60 ml de clorofórmio, lavado com solução aquosa de carbonato de potássio a 3% (2 porções de 50 ml) e depois com 60 ml de água destilada. A solução orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro e o solvente destilado, obtendo-se 0,5 g de resíduo que foi caracterizado como 2-hidroxi-4-metoxi-5-metil acetofenona, com rendimento de 92%.

Dados espectrais de 2-hidroxi-4-metoxi-5-metilacetofenona (12):

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) : 3400-2500, 2909, 1647, 1623, 1509, 1445, 1356, 1198, 1161, 1076, 1012, 964.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) 6:2,13 (s, Ar- CH_3); 2,56 (s, $-\text{COCH}_3$), 3,86 (s, $-\text{OCH}_3$); 6,40 (s, H-3); 7,45 (s, H-6); 12,73 (s, $-\text{OH}$).

Tabela 16 - Substratos e reagentes utilizados nas reações de acilação e produtos obtidos

Substrato	resorcinol	2-metiresorcinol	4-metilresorcinol (22)	2,4-dimetilresorcinol (21)
quantidade (g) (mmol)	1,5 (13,6)	1,6 (12,9)	1,0 (8,0)	0,95 (6,9)
CH_3CN (ml) (mmol)	1,5 (28,7)	1,3 (24,9)	1,2 (23,0)	1,5 (28,7)
ZnCl_2 (g) (mmol)	1,0 (7,3)	0,8 (5,9)	0,6 (4,4)	0,8 (5,9)
Eter etílico (ml)	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Produto	2,4-diidróxi- acetofenona (15)	2,4-diidróxi-3- metilacetofenona (16)	2,4-diidróxi-5-metil- acetofenona (20)	2,4-diidróxi-3,5-di- metilacetofenona (11)
Quantidade (g)	1,0	1,6	0,7	0,7
Rendimento (%)	48	75	52	56

5. Reações de benzilação (reação de proteção de hidroxilas fenólicas):

Procedimento geral

O substrato (Tabela 17) foi dissolvido em acetona seca e aquecido sob refluxo, com cloreto de benzila, iodeto de potássio e carbonato de potássio secos, por 48 horas. Ao final, a mistura da reação foi filtrada e o sólido foi lavado com acetona e clorofórmio. O resíduo que se obteve após destilação foi dissolvido em clorofórmio, e a solução resultante foi submetida a lavagem com 2 porções de 100 ml de solução saturada de tiosulfato de sódio e depois com 2 porções de 100 ml de água destilada. Adicionou-se sulfato de sódio anidro para secagem da fase orgânica. O solvente foi destilado e utilizou-se imediatamente o resíduo na reação posterior.

A Tabela 17 apresenta os substratos, reagentes e os derivados benzilados obtidos.

6. Reações de condensação aldólica (preparação de chalconas):

Procedimento geral

Uma solução aquosa de KOH (4 g de hidróxido de potássio em 6 ml de água destilada) foi adicionada a uma solução etanólica (60 ml) dos derivados de acetofenona e benzaldeído (Tabela 18). A mistura de reação foi aquecida lentamente, para permitir a comple-

Tabela 17 - Substratos e reagentes das reações de benzilação e derivados benzilados obtidos.

Substrato	2,4-diidroxi- 3,5-dimetilacetofenona (<u>11</u>)	2,4-diidroxi- 3-metilacetofenona (<u>16</u>)	2,4-diidroxi- benzaldeído (<u>17</u>)	2,4-diidroxi- 3-metilbenzaldeído (<u>18</u>)
quantidade (g) (mmol)	0,5 (2,8)	0,5 (3,0)	0,4 (2,8)	0,5 (3,3)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$ (ml) (mmol)	1,0 (8,7)	1,0 (8,7)	1,2 (10,4)	1,4 (12,2)
Acetona (ml)	100	100	100	100
K_2CO_3 (g) (mmol)	3,8 (27,5)	4,0 (28,9)	4,2 (30,4)	4,6 (33,3)
KI (g) (mmol)	0,7 (4,2)	0,8 (4,8)	0,5 (3,0)	0,6 (3,6)
Produto (derivado benzilado)	2,4-dibenziloxi- 3,5-dimetilacetofenona (<u>23</u>)	2,4-dibenziloxi- 3-metilacetofenona (<u>25</u>)	4-benziloxi-(<u>26a</u>) e 2,4-dibenziloxi-(<u>26b</u>) benzaldeído	4-benziloxi-(<u>27a</u>) e 2,4-dibenziloxi-e- metil-(<u>27b</u>) benzaldeído

ta dissolução dos reagentes, e depois foi mantida com agitação e a temperatura ambiente durante 8 horas, sendo depois mantida em repouso por mais 24 horas. O sólido obtido foi filtrado e lavado com água destilada até pH neutro. O filtrado foi acidificado com solução de ácido clorídrico diluído, observando-se a precipitação de mais produto. O precipitado foi filtrado, lavado com água destilada até pH neutro e reunido com o anterior. Nos casos em que se observou a formação de óleo, fez-se a sua extração com clorofórmio. A solução clorofórmica foi lavada duas vezes com solução diluída de ácido clorídrico e posteriormente com água destilada. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e o solvente foi então destilado.

A Tabela 18 apresenta os substratos, reagentes e as chalconas obtidas, com os rendimentos correspondentes.

Dados espectrais das chalconas sintetizadas:

3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28)

cristais amarelos (metanol), p.f 142-144°C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}) : 1634, 1613, 1563, 1511, 1351, 1253, 1230, 1119,
1017, 840, 792, 695.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (s, $-\text{OCH}_3$); 3,93 (s, $-\text{OCH}_3$);
5,20 (s, $-\text{OCH}_2\phi$); 6,48 (d, $J= 2,0$ Hz, H-3' e dd, $J= 2,0$ e 8,0
Hz, H-5'); 6,97 (d, $J= 8,0$ Hz, H-5); 7,20-7,60 (m, H-6 e H- α);
7,20 (d, $J= 2,0$ Hz, H-2); 7,50 (s, $-\phi$); 7,76 (d, $J= 8,0$ Hz,

Tabela 18 - Substratos e reagentes das reações de condensação aldólica e produtos obtidos.

derivados de acetofenona	2-hidroxi-4-metoxi-acetofenona (10)	2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona(12)	2,4-dibenziloxi-3,5-dimetilacetofenona (23)	2,4-dibenziloxi-3-metilacetofenona (25)	4-benziloxi-2-hidroxiacetofenona (24)
quantidade (g)	2,0	0,5	0,7	0,6	1,1
derivados de benzaldeído	3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído (14b)	2-benziloxi-4,5-metilenedioxibenzaldeído (14b)	2-benziloxi-4,5-metilenedioxibenzaldeído (14b)	4-benziloxi-2-hidroxi-benzaldeído (26a)	4-benziloxi-2-hidroxi-3-metilbenzaldeído(27a)
quantidade (g)	3,5	0,7	0,9	0,8	1,4
Etanol(ml)	60	30	30	30	40
KOH (g)	4	3	3	3	4
Produto	3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28)	2-benziloxi-2'-hidroxi-5'-metil-4,5-metilenedioxi-4-metoxichalcona (30)	3',5'-dimetil-4,5-metilenedioxi-2,2',4'-tribenziloxichalcona (29)	2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31)	2,2'-diidroxi-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32)
quantidade (g)	3,0	1,0	0,9	0,7	1,6
rendimento (%)	64	86	78	73	63

H-6'); 7,80 (d, J= 16 Hz, H-β); 13,40 (s, -OH).

EM m/z (%): 390 (11); 299 (8); 151 (15); 91 (100).

2-benziloxi-2'-hidroxi-5'-metil-4,5-metilenodioxi-4'- metoxi-
chalcona (30)

Óleo Amarelo

RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ : 2,18 (s, Ar- CH_3); 3,87 (s, $-\text{OCH}_3$);
5,13 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}$); 5,95 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,40 (s, H-3'); 6,56 (s,
H-3); 7,10 (s, H-6); 7,20-7,55 (m, H- α , H-6' e -Ar); 7,98 (d,
J= 16,0 Hz, H-β).

3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-tribenziloxichalcona
(29)

Óleo Amarelo

ν_{KBr} (cm^{-1}): 3046, 2910, 1654, 1621, 1590, 1501, 1480, 1440,
1369, 1129, 1040, 735, 696.

RMN ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 2,20 (s, Ar- CH_3); 2,26 (s, Ar- CH_3);
 4,78 (s, $-\text{OCH}_2\emptyset$); 4,80 (s, $-\text{OCH}_2\emptyset$); 5,00 (s, $-\text{OCH}_2\emptyset$); 5,90
 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,52 (s, H-3); 6,97 (s, H-6); 7,16 (d, $J = 16,0$
 Hz, H- α); 7,22-7,42 (m, 3- \emptyset , H-6'); 8,16 (d, $J = 16,0$ Hz, H- β).

EM m/z (%): 91 (100); 57 (21); 43 (24).

2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31)

Cristais amarelos (etanol), p.f. $94^\circ - 96^\circ\text{C}$

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 1640, 1627, 1600, 1563, 1302, 1266, 1238, 1006,
 828, 797, 723, 687.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 2,33 (s, Ar- CH_3); 5,07 (s, $-\text{OCH}_2\emptyset$);
 5,13 (s, 2- $\text{OCH}_2\emptyset$); 6,63 (d, $J = 2,0$ Hz, H-3 e dd, $J = 2,0$ e 8,0
 Hz, H-5); 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, H-5'); 7,20-7,55 (m, H-6 e H- α);
 7,40 (s, 3- \emptyset); 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, H-6'); 7,86 (d, $J = 16,0$ Hz,
 H- β).

EM m/z (%): 91 (100); 65 (11).

2,2'-dihidroxi-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32)

Óleo amarelo

$\nu_{\text{max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 2992, 2910, 1647, 1592, 1481, 1449, 1370, 1266,
 1095.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) 6:2,28 (s, Ar- CH_3); 4,85 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}$); 5,17 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}$); 6,62-6,85 (m, H-5, H-3' e H-5'); 7,0 (d, $J=16,0$ Hz, H- α); 7,13-7,70 (m, H-6, H-6' e 3-O); 7,97 (d, $J=16,0$ Hz, H- β).

E.M.m/z (%): 91(100); 65(9).

7. Reações de hidrogenação catalítica (redução de chalconas):

Procedimento Geral

A chalcona (Tabela 19) foi dissolvida em quantidade suficiente de clorofórmio e transferida para uma garrafa de hidrogenação de 500 ml. Adicionaram-se 40 ml de etanol 95%, ácido acético glacial em uma proporção de 10 ml para cada grama de chalcona e o catalisador (Pd/10% C) em uma proporção aproximada de 0,5 g de catalisador para cada grama de chalcona. O sistema foi fechado e o ar interno eliminado por aplicação de vácuo. Em seguida, a mistura, sob agitação, adicionou-se hidrogênio, mantendo-se a pressão de 50 psi. O tempo de reação foi de 4 horas e 30 minutos. A formação de produtos foi verificada por cromatografia em camada fina de sílica-gel (CCF). Esta análise permitiu concluir que toda a chalcona sofreu redução, formando-se

mais de um produto. A mistura de reação foi então submetida a filtração a vácuo para separação do catalisador, que foi lavado exaustivamente com clorofórmio e etanol. Os solventes foram destilados a pressão reduzida. O resíduo obtido foi lavado com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 10% e depois solubilizado em clorofórmio. A solução clorofórmica foi lavada com água destilada e secada com sulfato de sódio anidro. Destilação do solvente a pressão reduzida forneceu o produto bruto.

Cromatografia em camada fina analítica e espectro de RMN de ^1H dos produtos brutos obtidos revelaram tratar-se de misturas relativamente complexas. A complexidade de cada mistura exigiu método de separação adequado para cada caso:

A) o produto bruto da reação de redução de 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28) apresentou material sólido que foi filtrado e recristalizado em metanol, obtendo-se 1,2 g de 2',3-diidroxidi-4,4'-dimetoxidihidrochalcona (33). O filtrado e as águas-mães da cristalização foram reunidas e, depois de se reduzir o volume por destilação a pressão reduzida, submetidos a filtração em cromatografia em coluna de sílica-gel, usando-se clorofórmio como eluente. Obteve-se 30 mg do 1-(2'-hidroxidi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxidi-4"-metoxifenil)-propano(7).

B) O espectro de RMN de ^1H do produto bruto da reação de redução da 3',5'-dimetil - 4,5 - metilenodioxidi-2',2',4 - tri-benziloxichalcona (29) revelou quantidade predominante de 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxidi-2',2',4'-tridroxidiidrohalcona (34). O

produto bruto foi dissolvido em clorofórmio e submetido a extração em solução de carbonato de sódio a 15%. A fase aquosa foi acidificada com solução aquosa de ácido clorídrico a 10% e extraída com clorofórmio. A solução clorofórmica foi seca com sulfato de sódio anidro e destilada a pressão reduzida, obtendo-se a diidrochalcona pura.

C) O espectro de RMN de ^1H do produto bruto revelou a presença de 2,2'-diidroxí-5'-metil-4,5-metilenodioxí-4'-metoxidíidrochalcona (35) em quantidade predominante, sendo então utilizado na reação seguinte sem purificação.

D) Cromatografia em camada fina analítica dos produtos brutos da primeira reação de redução de 2-hidroxí-3'-metil-2',4',4-tri benziloxíchalcona(31) e de 2,2'-diidroxí-4,4'-dibenziloxí-3-metilchalcona (32) revelaram-se como misturas relativamente complexas, sendo então submetidas a cromatografia em camada fina preparativa de sílica-gel, usando-se clorofórmio como eluente, para a separação dos seus constituintes. A segunda reação de redução das mesmas chalconas realizada nas mesmas condições, só que por um período de 7 horas, revelaram-se também como misturas de relativa complexidade, cuja separação de seus constituintes foi realizada de maneira idêntica à anterior.

A Tabela 19 apresenta os substratos, os reagentes e os produtos obtidos nas reações de redução de chalconas.

Dados espectrais dos produtos de redução de chalconas obtidos:

2',3-diidroxi-4,4'-dimetoxidididrochalcona (33)

Cristais brancos (metanol), p.f. 87-88°C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3550, 3200-2400, 1645, 1625, 1592, 1515, 1439,
1376, 1274, 1212, 1200, 1130, 1020, 952, 829,
806, 764.

RMN de ^1H (60 MHz, CCl_4) δ : 2,90-3,20 (m, Ar- CH_2 - + CH_2CO -);
3,83 (s, $-\text{OCH}_3$); 3,86 (s, $-\text{OCH}_3$); 5,37 (s, $-\text{OH}$); 6,35 (d, $J=$
2,0 Hz, H-3' e dd, $J= 2,0$ e 9,0 Hz, H-5'); 6,65-6,80 (m, H-2,
H-5 e H-6); 7,60 (d, $J= 9,0$ Hz, H-6'); 11,67 (s, $-\text{OH}$).

EM m/z (%): 302 (62); 151 (100), 137 (73), 45 (52)

3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-triidroxidididrochalcona (34)

Cristais brancos, p.f. 154-156°C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3204, 1629, 1588, 1535, 1481, 1451, 1355, 1286,
1224, 1163, 1128, 1035, 939, 853, 839.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) δ : 2,15 (s, Ar- CH_3); 2,23 (s, Ar-
 CH_3); 2,93 (m, $-\text{CH}_2\text{CO}$); 3,40 (m, Ar- CH_2 -); 5,35 (s1, $-\text{OH}$); 5,95
(s, $-\text{OCH}_2\text{O}$ -); 6,50 (s, H-3); 6,63 (s, H-6); 7,30-7,50 (s1,
 $-\text{OH}$); 7,47 (s, H-6'); 12,50 (s, $-\text{OH}$).

EM m/z (%): 330 (31); 312 (23); 192 (70); 165 (100); 151 (70);
138 (29); 38 (57).

1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3"-hidroxi-4"-metoxifenil)-
propano (7)

Óleo castanho

$\nu_{\text{filme max}}^{\text{filme}}$ (cm^{-1}): 3426, 2938, 2852, 1621, 1595, 1515, 1439, 1271,
1140, 1031, 956.

RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) δ : 1,65-2,20 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) ;
2,56 (t, $J= 8,0$ Hz, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$); 2,58 (t, $J= 8,0$ Hz, $\text{Ar}-\text{CH}_2-$) ;
3,76 (s, $-\text{OCH}_3$); 3,86 (s, $-\text{OCH}_3$); 4,98 (s1, $-\text{OH}$); 5,60 (s1, $-\text{OH}$);
6,35 (d, $J= 2,0$ Hz, H-3'); 6,40 (dd, $J= 2,0$ Hz e 8,0 Hz,
H-5'); 6,65 (dd, $J= 2,0$ e 8,0 Hz, H-6"); 6,75 (d, $J= 8,0$ Hz,
H-5"); 6,78 (d, $J= 2,0$ Hz, H-2"); 6,96 (d, $J= 8,0$ Hz, H-6').

EM m/z (%): 288 (27); 152 (41); 151 (65); 138 (55); 137 (100).

Tabela 19 - Condições das reações de redução de chalconas e produtos obtidos

Chalconas	28	29	30	31	32
quantidade (g)	1,8	0,8	0,9	1,0	0,5
Etanol (ml)	100	80	45	40	40
Ácido Acético glacial (ml)	15	15	10	10	8
Pd/C (10%) (g)	0,5	0,75	0,35	0,75	0,4
Produtos	2',3'-diidroxi-4,4'- dimetoxidihidrochal- cona (33) e 1-(2'- hidroxi-4'-metoxi- fenil)-3-(3"-hidro- xi-4"-metoxifenil)- propano (7)	3',5'-dimetil-4,5- metileno-dioxi-2,2', 4'-trihidroxi-didro- chalcona (34)	2,2'-diidroxi-5'-me- til-4,5-metilenodio- xi-4'-metoxidihidro- chalcona (35)	mistura de produtos	mistura de produtos

8. Reações de redução de diidrochalconas (redução de Clemensen):

8.1. Preparação do 1-(2',4'-diidroxil-3',5'-dimetilfenil)-3-(2"-hidroxil-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (8)

Em um balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 5,5 g (0,082 átomos-grama) de zinco amalgamado, de preparação recente, e 3 ml de ácido clorídrico concentrado ($d = 1,19$). O balão foi aquecido para gerar um refluxo brando. Uma solução contendo 0,4 g (1,21 mmoles) de 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxil-2,2' 4'-triidroxididrochalcona, 8 ml de etanol 95% e 6 ml de ácido clorídrico concentrado ($d = 1,19$) foi adicionado gota a gota, através de funil de adição, por um período de 20 minutos, com agitação. Finda a adição, a mistura foi aquecida sob refluxo brando por mais 30 minutos. A fase aquosa foi separada do zinco por filtração e extraída com 2 porções de 30 ml de clorofórmio. O zinco foi lavado com 30 ml de clorofórmio e esta solução foi reunida com o extrato clorofórmico anterior. Lavou-se a solução clorofórmica com 2 porções de 50 ml de solução a 5% de bicarbonato de sódio e depois com 50 ml de água destilada. Secou-se a fase clorofórmica com sulfato de sódio anidro e destilou-se o solvente a pressão reduzida, obtendo-se 0,25 g do 1,3-diarilpropano desejado, com rendimento de 62%, sendo recristalizado em benzeno, sob a forma de cristais brancos.

Dados espectrais do 1-(2',4'-diidroxil-3',5'-dimetilfenil)-3-

(2"-hidroxi-4",5",metilenodioxifenil)-propano (8)

Cristais brancos (benzeno), p.f. 126-128°C

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3175, 2941, 2857, 1620, 1500, 1449, 1243, 1198,
1184, 1095, 1037, 930, 855, 826, 676.

RMN de ^1H (60 MHz, CDCl_3) 6:1,60-2,20 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);
2,16 (s, 2 Ar- CH_3); 2,53 (t, $J=7,0$ Hz, Ar- CH_2-); 2,56 (t, $J=$
7,0 Hz, Ar- CH_2-); 4,50 (sl, -OH); 4,60 (sl, 2-OH); 5,83 (s,
- $\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,38 (5, H-3"); 6,60 (s, H-6"); 6,72 (sl, H-6').

EM m/z (%): 316(51); 178(26); 165(33); 151(100); 39(53).

8.2. Preparação do 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-
3-(2"hidroxi-4",5"-metilenodioxifenil)-propano (9)

Em balão tritubulado, munido de condensador de refluxo e funil de adição, foram adicionados 5,5 g (0,082 átomos-grama) de zinco amalgamado, de preparação recente, e 3 ml de ácido clorídrico concentrado ($d = 1,19$). O balão foi aquecido para gerar um refluxo brando. Uma solução contendo 0,5 g de 2,2'-diiidroxi-5'-metil-4'-metoxi-4,5-metilenodioxidiidrochalcona (produto bruto da reação anterior), 8 ml de álcool etílico 95% e 6 ml de ácido clorídrico concentrado ($d = 1,19$) foi adicionada gota a gota, através de funil de adição, por um período de 20 minutos, com agitação. Finda a adição, a mistura foi aquecida sob refluxo brando por mais 30 minutos. A fase aquosa foi sepa-

rada do zinco por filtração e extraída com 2 porções de 30 ml de clorofórmio. O zinco foi lavado com 30 ml de clorofórmio e esta solução foi reunida com o extrato clorofórmico anterior. Lavou-se a solução clorofórmica com 2 porções de 50 ml de solução a 5% de bicarbonato de sódio e depois com 50 ml de água destilada. Secou-se a fase clorofórmica com sulfato de sódio anidro e destilou-se o solvente a pressão reduzida. Cromatografia em camada fina preparativa de sílica-gel, usando-se clorofórmio como eluente, permitiu isolar o 1,3-diarilpropano desejado, sob a forma de óleo castanho

Dados espectrais de *1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano* (9):

Óleo castanho

RMN de ^1H (100 MHz, CDCl_3) 6:1,70-2,06 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$); 2,12 (s, Ar- CH_3); 2,56 (t, J: 8,0 Hz, Ar- CH_2-); 2,58 (t, J= 8,0 Hz, Ar- CH_2-); 3,77 (s, $-\text{OCH}_3$); 5,85 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$); 6,32 (s, H-3''); 6,37 (s, H-3'); 6,58 (s, H-6''); 6,82 (s, H-6'); 6,20-7,10 (1, 2-OH).

EM m/z (%): 316(41); 178(20); 164(29); 151(100); 39(52).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gottlieb, O.R. & Mors, W.B., *O Correio da Unesco*, 9, 35 (1979).
2. Índios revelam segredos de suas ervas medicinais a pesquisadores. *O Globo*, Rio de Janeiro, 22 jul 1984.
3. Loyola, M.A., Medicina Popular (In: Guimarães, R. - *Saúde e Medicina no Brasil - contribuição para um debate*. 2. ed., Rio de Janeiro, Graal, 1979, p. 232).
4. Gentile de Mello, C. & Carrara, D., *Saúde Oficial, Medicina Popular*. Rio de Janeiro, Marco Zero, 1982, p. 74.
5. Schultes, R.E., *Bot. Mus. Leaflet. Harv. Univ.*, 16, 241 (1954).
6. Schultes, R.E., *Bot. Mus. Leaflet. Harv. Univ.*, 22, 229 (1969).
7. Schultes, R.E. & Holmstedt, B., *Lloydia*, 31, 61 (1971).
8. Gottlieb, O.R., *J. Ethnopharmacol.*, 1, 309 (1979).
9. Agurell, S.; Holmstedt, B.; Lindgren, J.E.; Schultes, R.E., *Acta Chem. Scand.*, 23, 903 (1969).

10. a) Steger, A. & Van Loon, J., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 54, 149 (1935); b) Culp, T.W. et al., *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 42, 974 (1965).
11. Adjangba, M.S., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 10, 2344 (1963).
12. Jurd, L., *Chem. Abstr.*, 86, 16410 (1977) [U.S. Patent 3970 040].
13. Gottlieb, O.R., *Isr. J. Chem.*, 16, 45 (1977).
14. Braz Filho, R., Leite, M.F.F. & Gottlieb, O.R., *Phytochemistry*, 12, 417 (1973).
15. a) Braz Filho, R., Pedreira, G., Gottlieb, O.R. & Maia, J.G.S., *Phytochemistry*, 15, 1029 (1976); b) Braz, Filho, R., Gottlieb, O.R., Moraes, A.A., Pedreira, G., Pinho, S.L.V., Magalhães, M.T. & Ribeiro, M.N. de S., *Lloydia*, 40, 236 (1977).
16. Fernandes, J.B., Ribeiro, M.N. de S., Gottlieb, O.R. & Gottlieb, H.E., *Phytochemistry*, 19, 1523 (1980).
17. Gottlieb, O.R., Loureiro, A.A., Carneiro, M. dos S. & da Rocha, A.I., *Phytochemistry*, 12, 1830 (1973).
18. Lima, R.A. de, Franca, N.C., Diaz, P.P.D. & Gottlieb, O.R., *Phytochemistry*, 14, 1831 (1975).
19. Almeida, M.E.L. de, Braz Filho R.; Von Büllow, M.V., Correa, J.J.L., Gottlieb, O.R., Maia, J.G.S. & da Silva, M.S., *Phytochemistry*, 18, 1015 (1979).
20. Silva, J.J. da, Giesbrecht, A.M., de Alvarenga, M.A. &

- Gottlieb, O.R., *Acta Amazonica*, 14, no prelo (1985).
21. Kijjoo, A., Giesbrecht, A.M., Gottlieb, O.R. & Gottlieb, H.E., *Phytochemistry*, 20, 1385 (1981).
 22. Braz Filho, R., Gottlieb, O.R. & da Silva, M.S., *Phytochemistry*, 19, 1195 (1980).
 23. Braz Filho, R., Diaz, P.P.D. & Gottlieb, O.R. *Phytochemistry*, 19, 455 (1980).
 24. Braz Filho, R., Gottlieb, O.R., Pinho, S.L.V., *Phytochemistry*, 15, 567 (1976).
 25. Oliveira, A.B. de, Braz Filho, R., Leite, M.F.F., Gottlieb, O.R. & Shaat, V.T., *Cien. Cult. (SP)*, 25, 563 (1973).
 26. Shaat, V.T., *Estudo químico da Cassia macranthera D.C. e Síntese de alguns 1,3-diarilpropanos naturais*, tese de doutoramento, UFMG (1981).
 27. Moraes, A.A., *Síntese de 1-3-diarilpropanos e espirodienonas*, tese de doutoramento, USP (1983).
 28. Tobinaga, S., *Bioorg. Chem.*, 4, 110 (1975).
 29. Diaz, P.P.D., *A flavana e os virolanos de Trypanthera Coriaceae*, tese de mestrado, USP (1974).
 30. Harborne, J.B., Mabry, T.J. & Mabry, H., *The Flavonoids*, London, Chapman and Hall, 1975, pg. 131.
 31. Kornblum, N., Berrigan, P.J. & Le Noble, W.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1141 (1963).
 32. Kornblum, N., Seltzer, R., & Haberfield, P., *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 1148 (1963).

33. Rangaswami, S. & Seshadri, T.R., *Proc. Ind. Acad. Sci.*, 8A, 214 (1938).
34. Kaneniwa, N.; *J. Pharm. Soc. Japan*, 75, 670 (1955) [*Chem. Abstr.* 50, 3284 b (1956)].
35. Fuson, R.C. & McKeever, C.H., *Org. React.*, 1, 65 (1942).
36. Vavon, G., Bolle, J. & Calin, J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 6, 1025 (1939).
37. March, J., *Advance Organic Chemistry*, 2a. ed. (Int. St. ed.), McGraw-Hill, 1977, pg. 502.
38. Idem ref. 37, pg. 502.
39. Dran, R. & Prange, T., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 12, 4469 (1967).
40. Idem ref. 37, pg. 487
41. Olah, G.A., *Friedel-Crafts Chemistry*, N. York, John Wiley & Sons, 1973, pg. 611.
42. Hassall, C.H. & Todd, A.R., *J. Chem. Soc.*, 1947, 611.
43. Bergel, Moss, Morrison e Rinderknecht, *J. Chem. Soc.*, 1944, 417.
44. Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4238 (1948).
45. Cram, D.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 4240 (1948).
46. Wymberg, *Chem. Rev.*, 60, 169 (1960).
47. Hazzard, B.J. (trad.), *Organicum-Practical Handbook of Organic Chemistry*, Addison-Wesley Publ. Co., 1973, pg. 338-340.

48. Adams, R., *J. Am. Chem. Soc.*, 45, 2375 (1923).
49. Idem ref. 47, pg. 337.
50. Yanagita, M.; *Ber*, 71B, 2269-73 (1938).
51. Johnson, T.B. & Lane, F.W., *J. Am. Chem. Soc.*, 43, 355 (1921).
52. Idem ref. 30, pg. 129.
53. Fieser, L.F. & Fieser, M., *Reagents for Organic Synthesis*, J. Wiley & Sons, 1967, vol. I, pg. 1291.
54. Mc Omie, J.F.W. & Tute, M.S., *J. Chem. Soc.*, 1958, 3226.
55. Murai, J., *Sci. Repts. Saitama Univ.*, 1A, 129-137 (1954)
[CA 50:981b].
56. Sondheimer, F. & Meisels, A., *Tetrahedron*, 9, 139 (1960).
57. Idem ref. 30, pg. 131.
58. Dhar, N.D., *J. Ind. Chem. Soc.*, 37, 496 (1960).
59. Bhara, S.C., Jain, A.C. & Seshadri, T.R., *Tetrahedron*, 21, 963 (1965).
60. Idem, ref. 27, pg. 85.
61. Idem, ref. 27, pg. 139 e 161.
62. Idem, ref. 27, pg. 126
63. Marcelo S. Silva, *Diarylpropanóides de Tryanthera Laevis*, te se de mestrado, UFRRJ (1979).

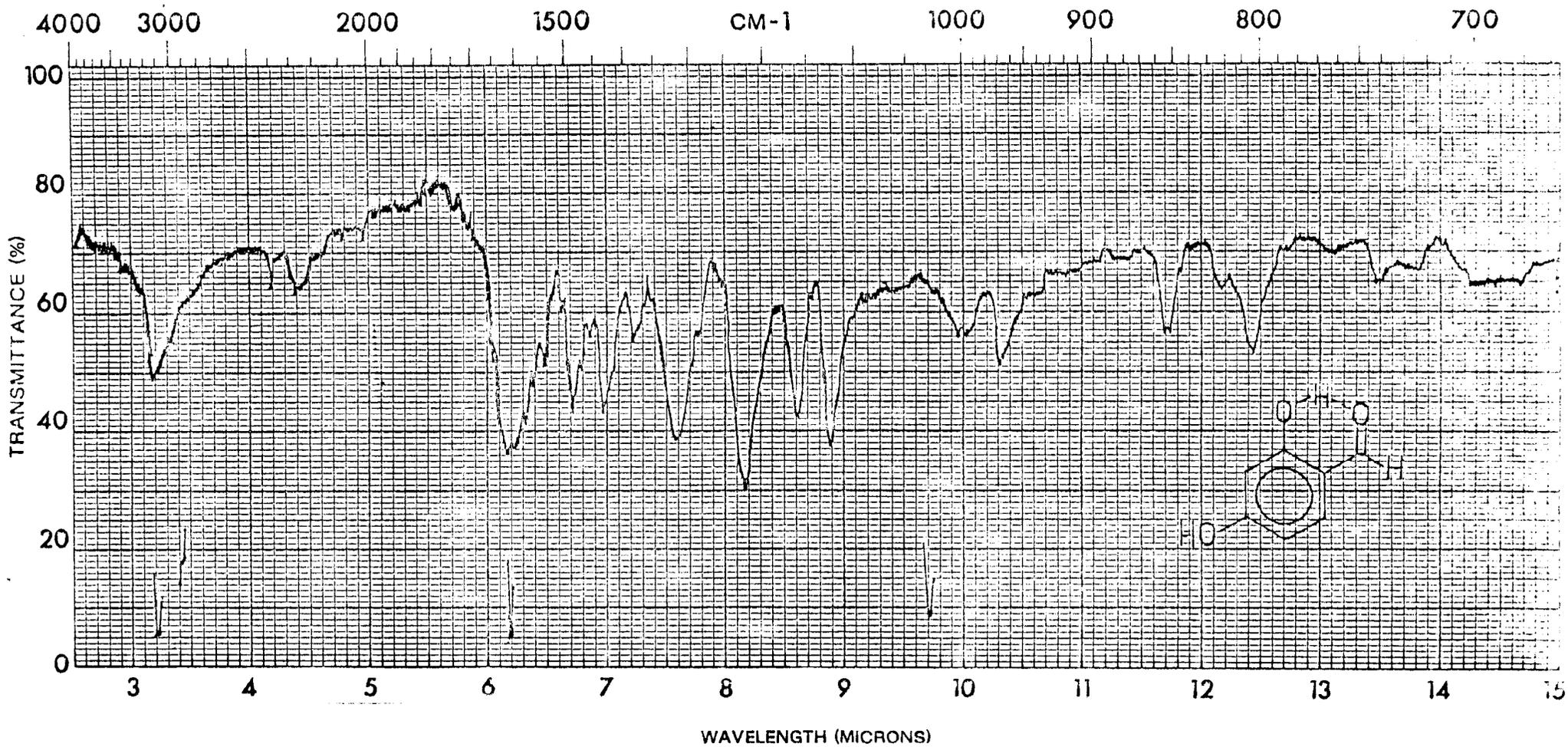


Figura 1 - Espectro de IV do 2,4-diidroxibenzaldeído (17), em pastilha de KBr.

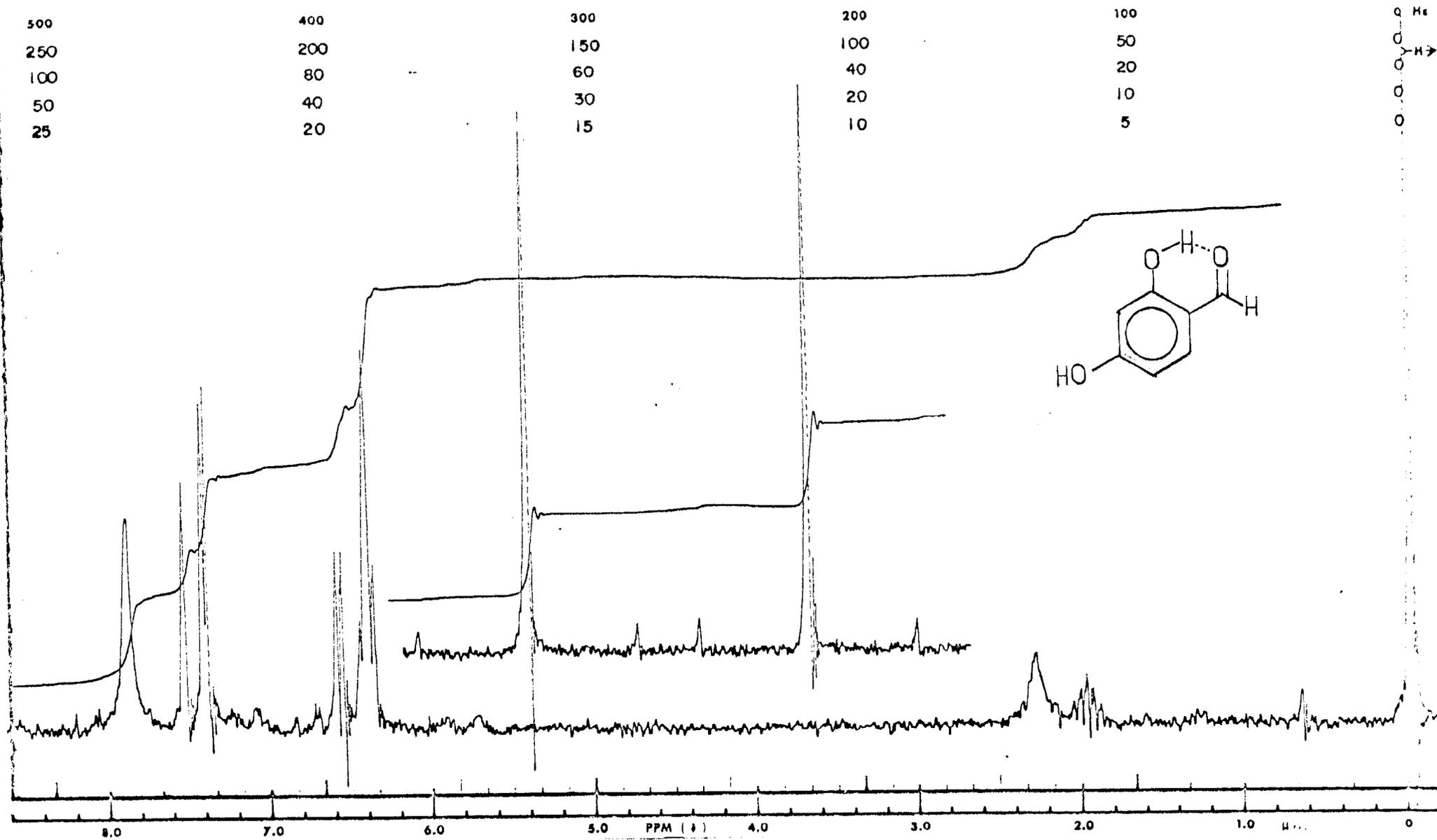


Figura 2 - Espectro de RMN de ^1H do 2,4-diidroxibenzaldeído (17) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$

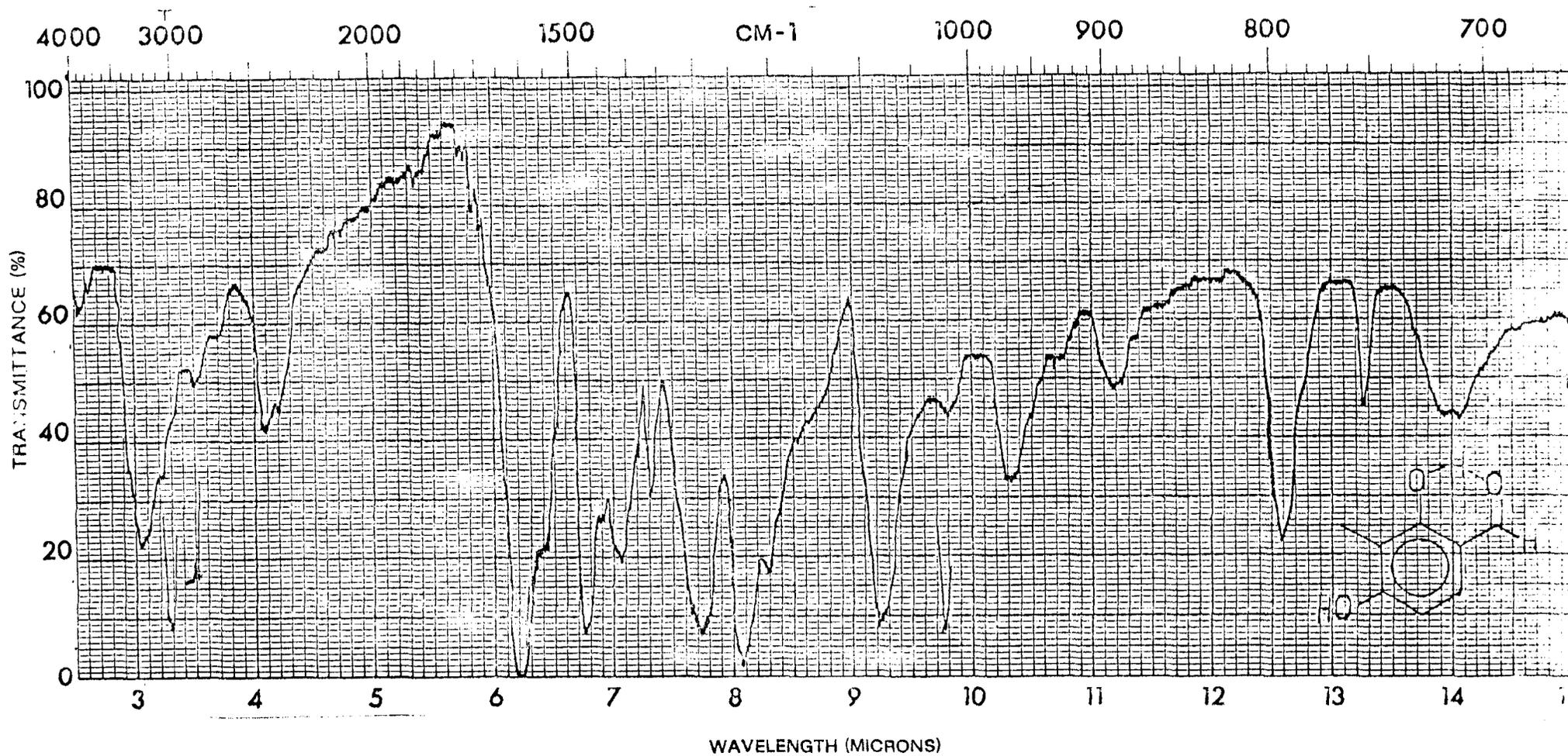


Figura 3 - Espectro de IV do 2,4-diidroxi-3-metilbenzaldeído (18), em pastilha de KBr.

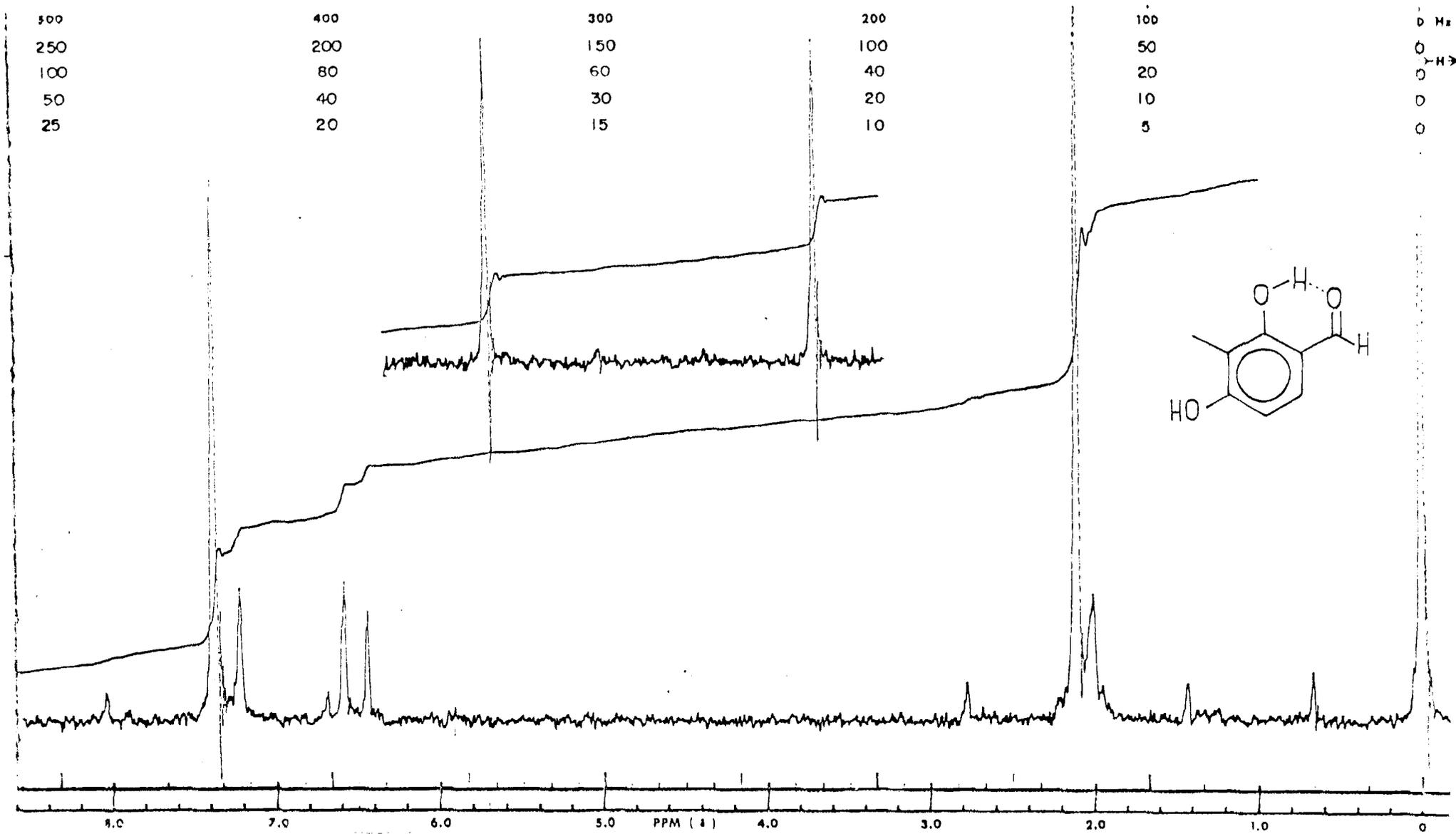


Figura 4 - Espectro de RMN de ^1H do 2,4-dihidroxi-3-metilbenzaldeído (18) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$

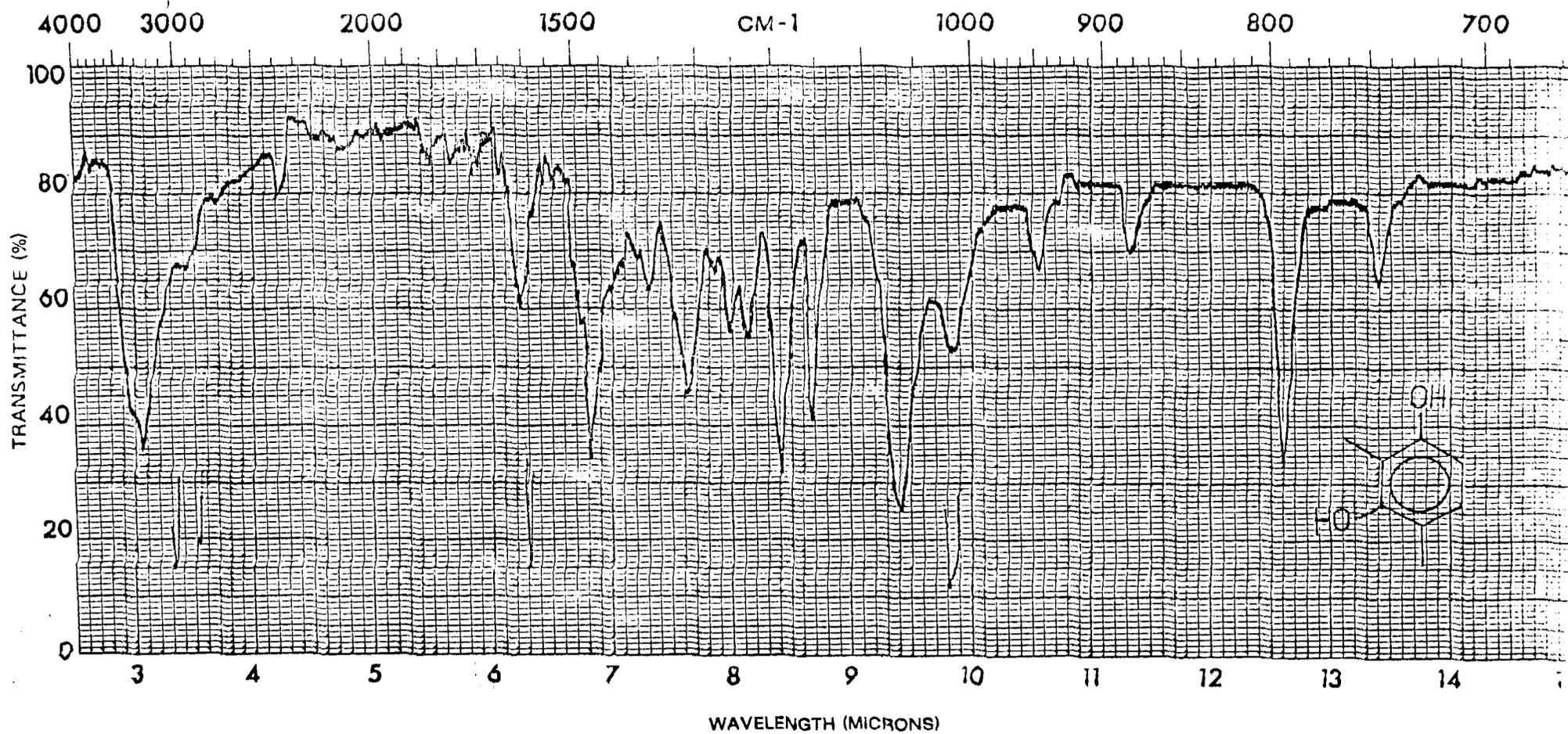


Figura 5 - Espectro de IV do 2,4-dimetilresorcinol (21), em pastilha de KBr.

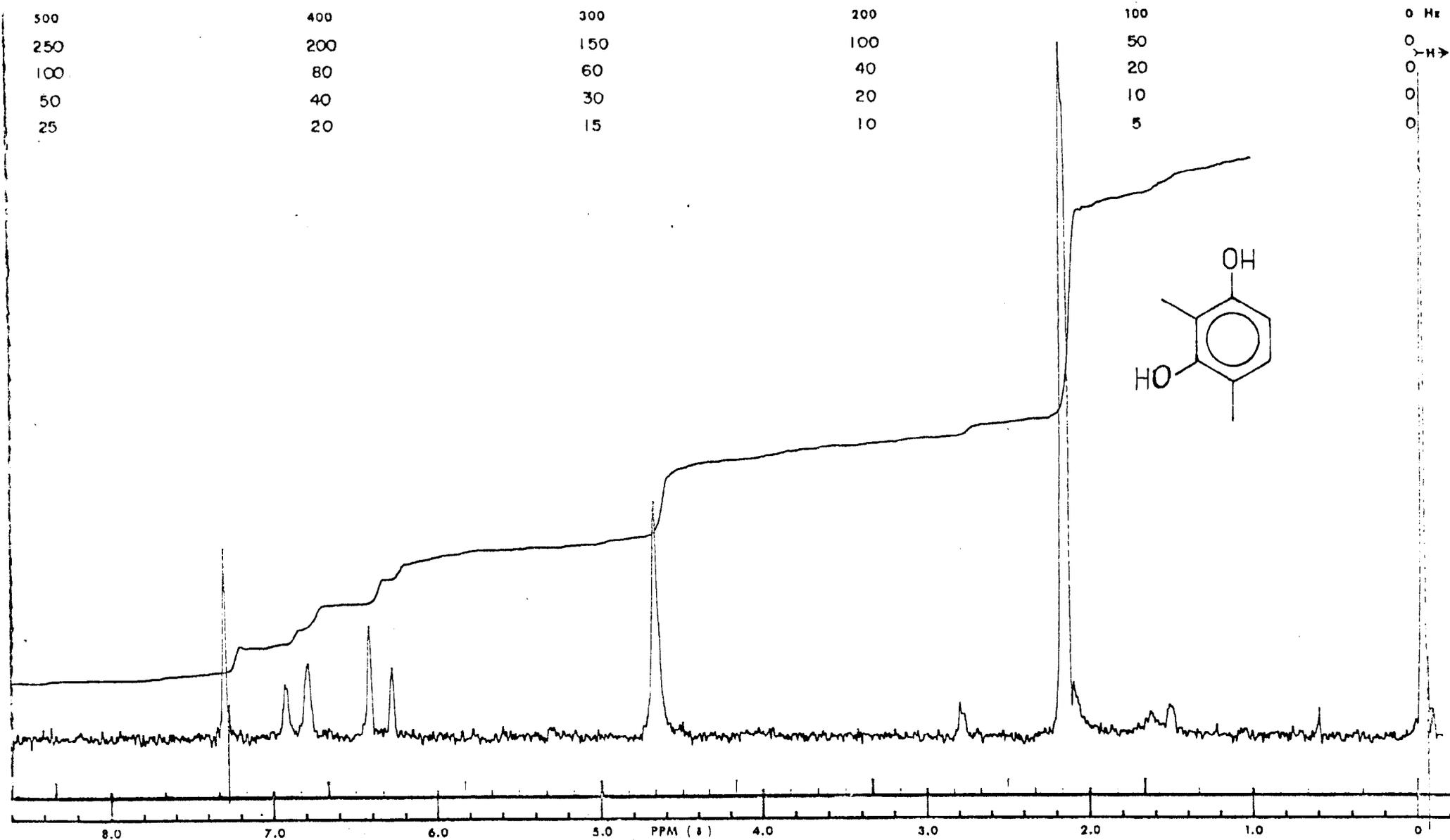


Figura 6 - Espectro de RMN de ^1H do 2,4-dimetilresorcinol (21) em CDCl_3

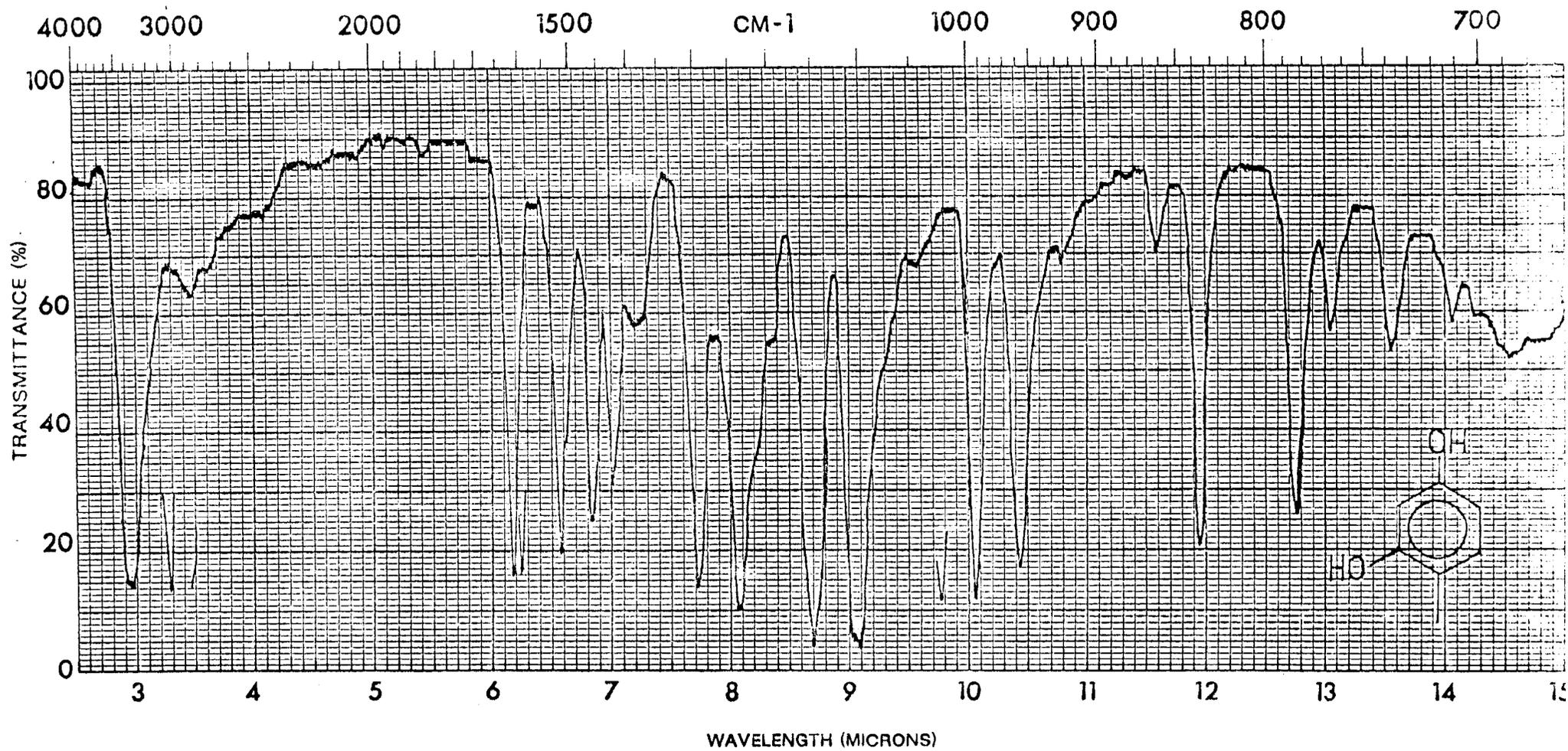


Figura 7 - Espectro de IV do 4-metilresorcinol (22), em pastilha de KBr.

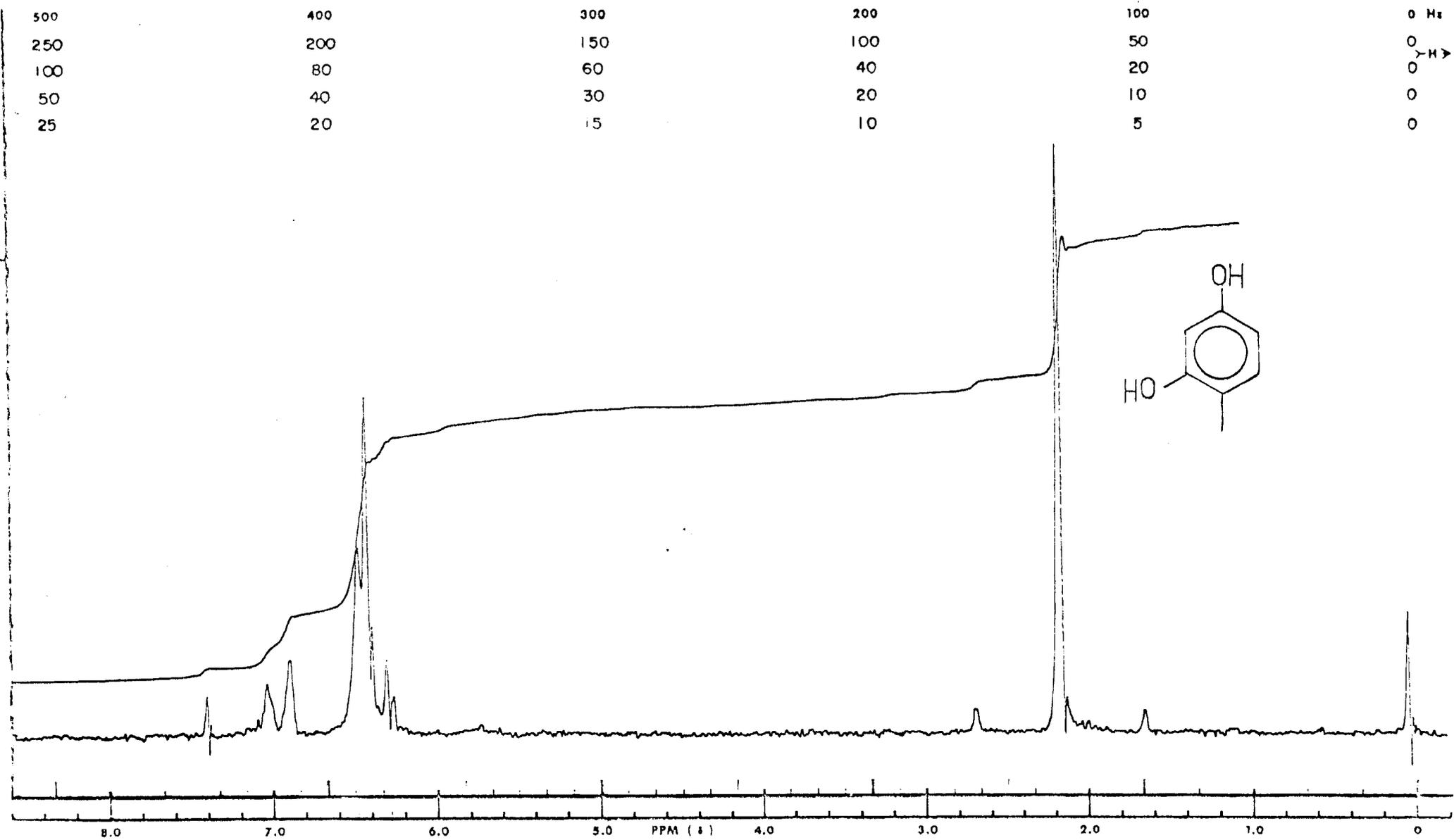


Figura 8 - Espectro de RMN do 4-metilresorcinol (22) em $CDCl_3 + CD_3CN$

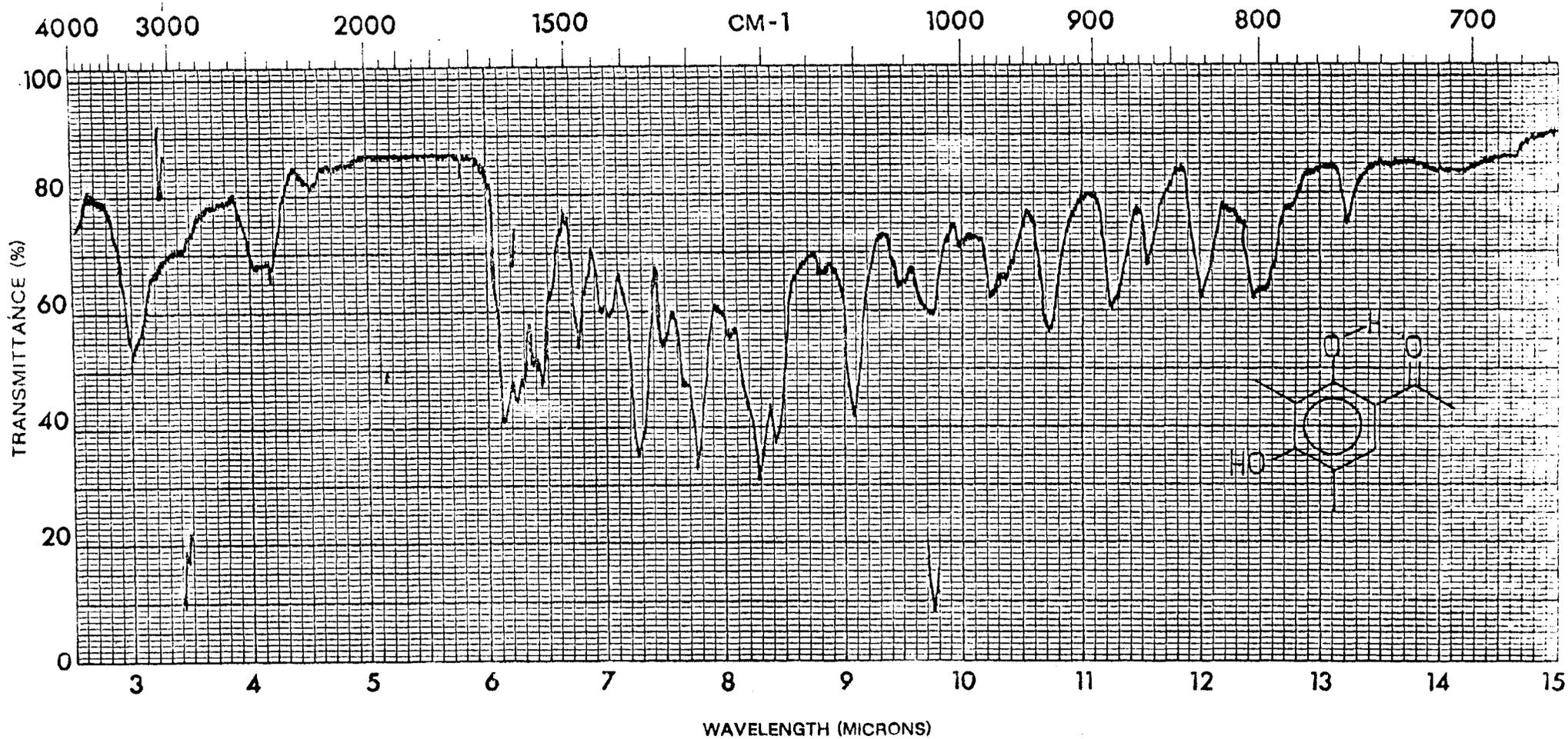


Figura 9 - Espectro de IV da 2,4-diidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11), em pastilha de KBr.

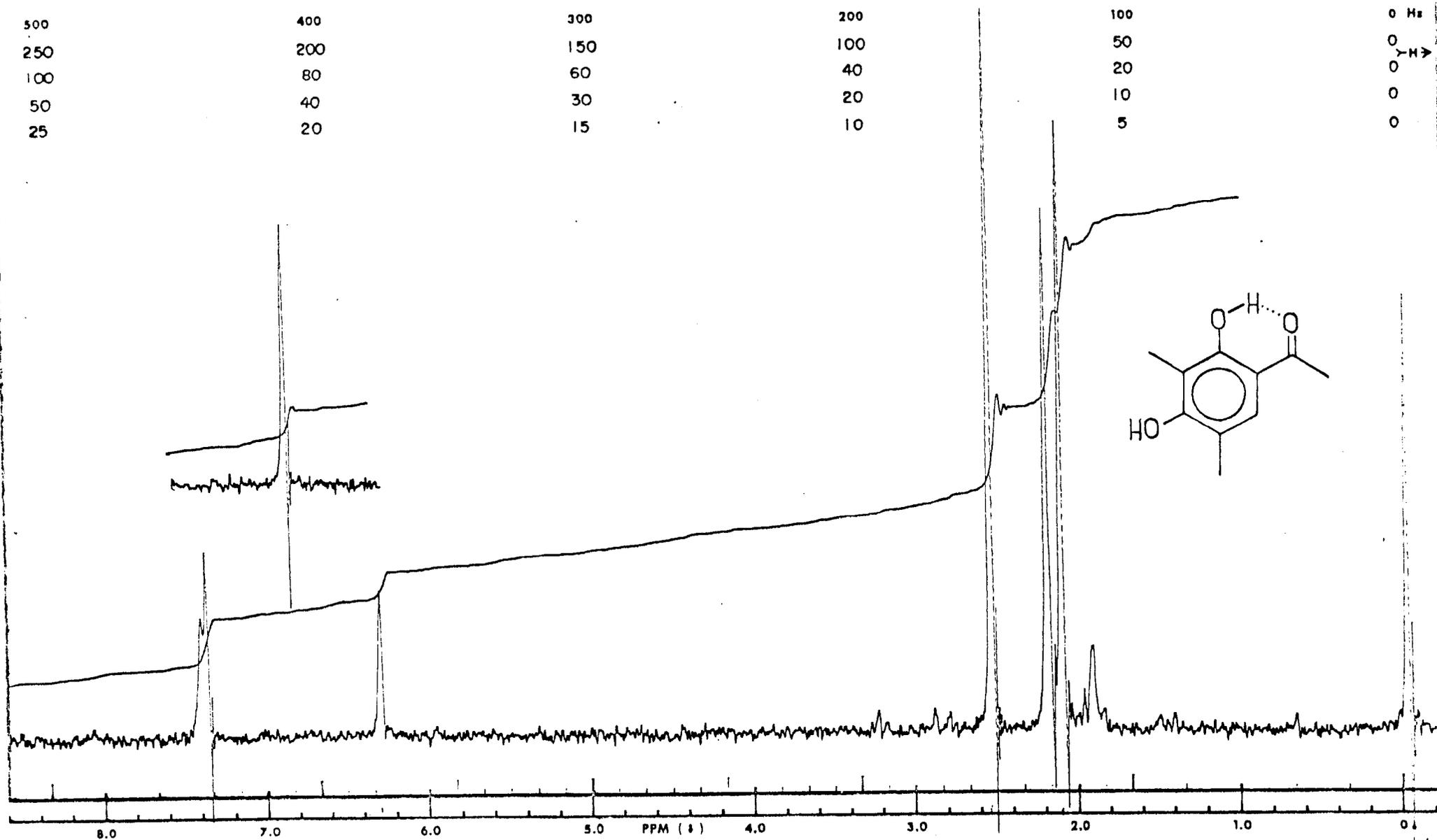


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidroxi-3,5-dimetilacetofenona (11) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$.

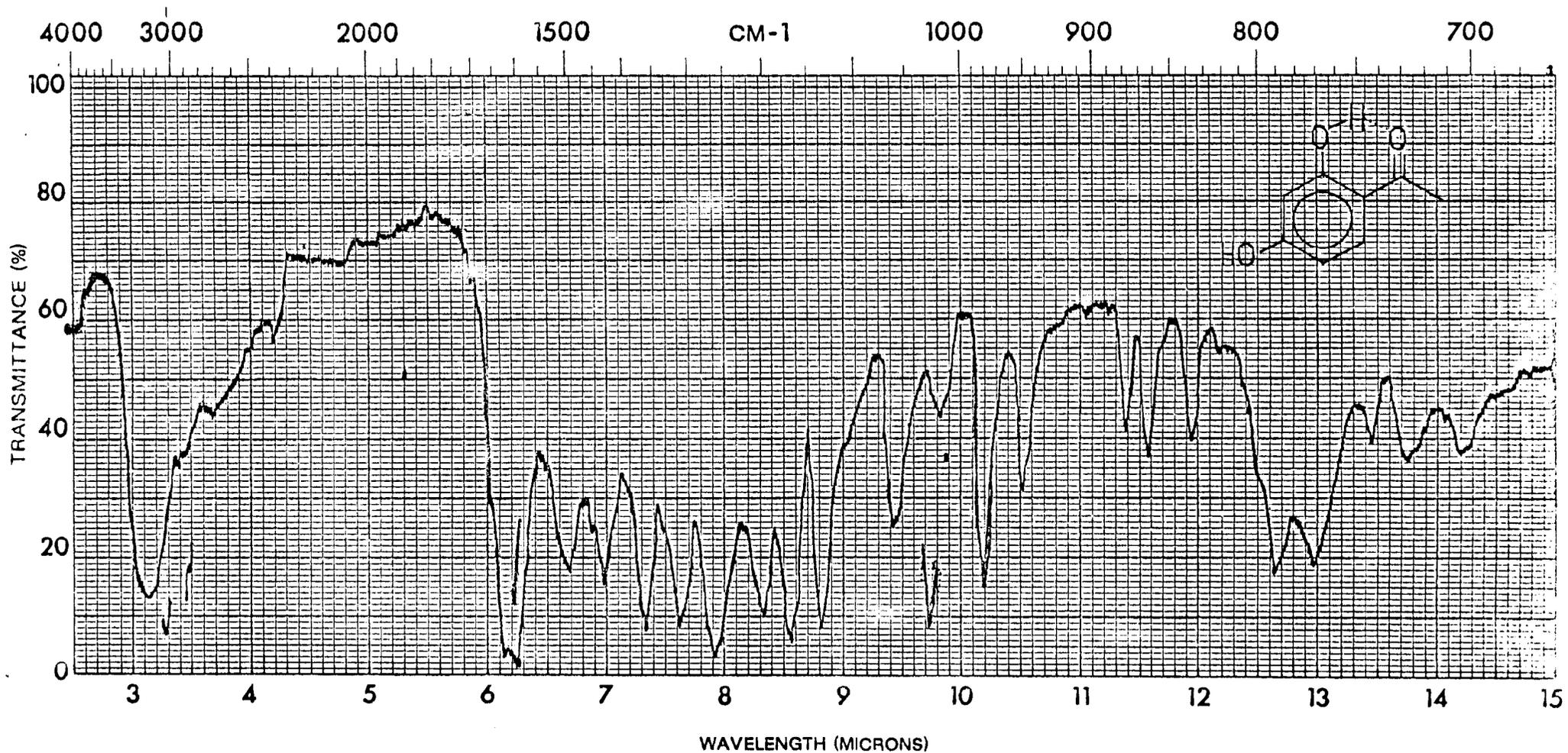


Figura 11 - Espectro de IV da 2,4-diidroxiacetofenona (15), em pastilha de KPr.

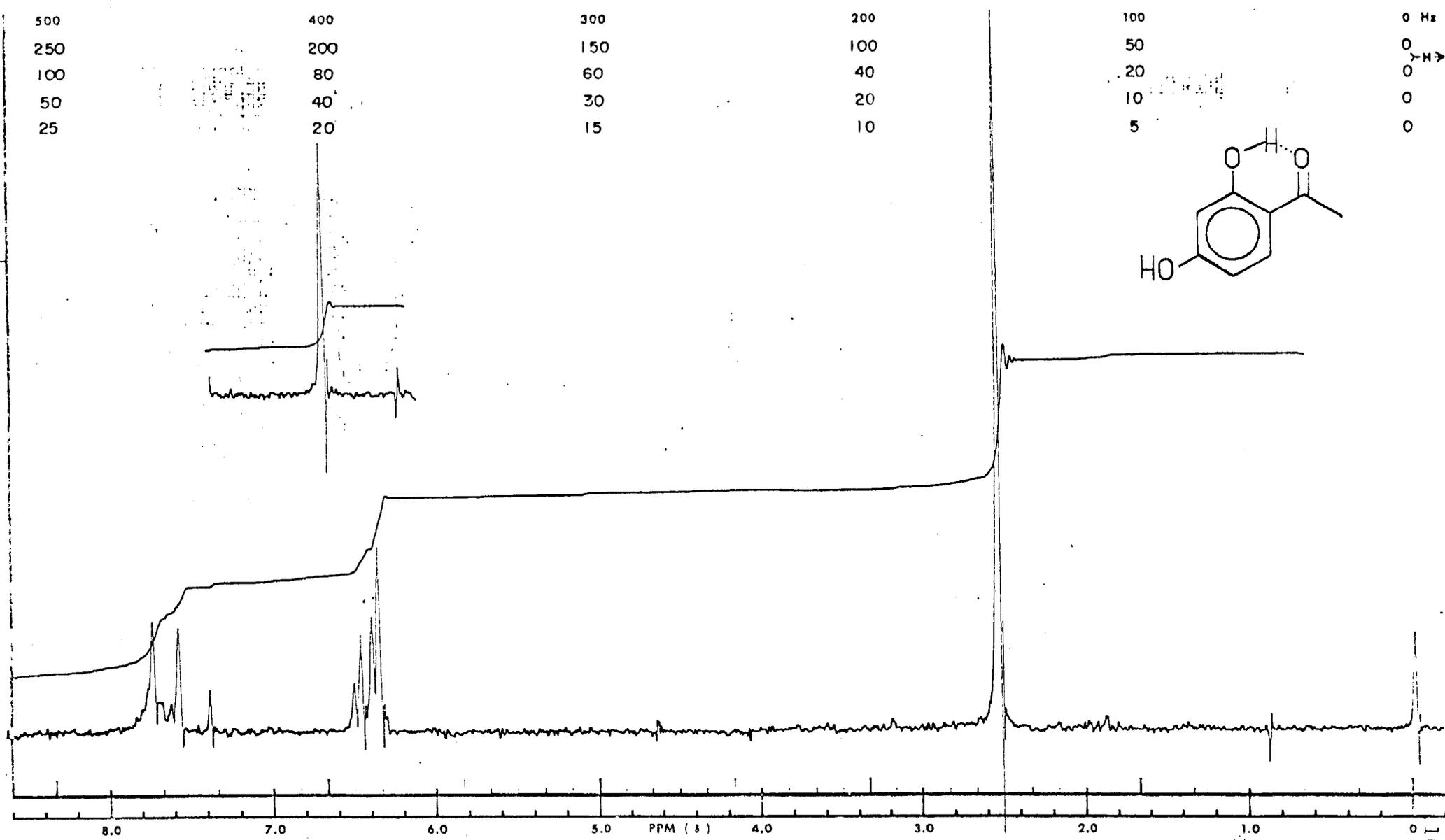


Figura 12 - Espectro de RMN de ¹H da 2,4-dihidroxiacetofenona (15) em CDCl₃+CD₃CN

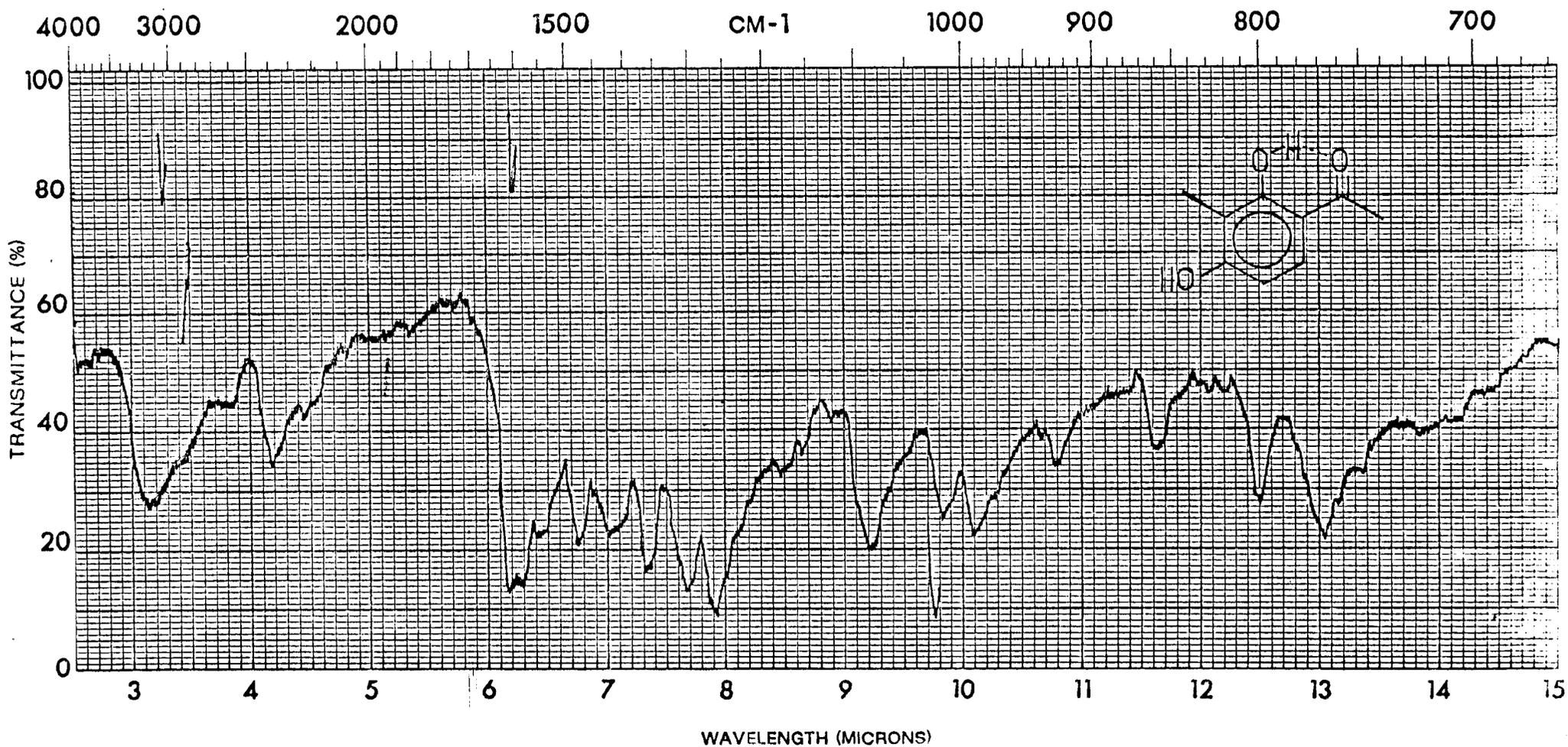


Figura 13 - Espectro de IV da 2,4-diidroxi-3-metilacetofenona (16), em pastilha de KBr.

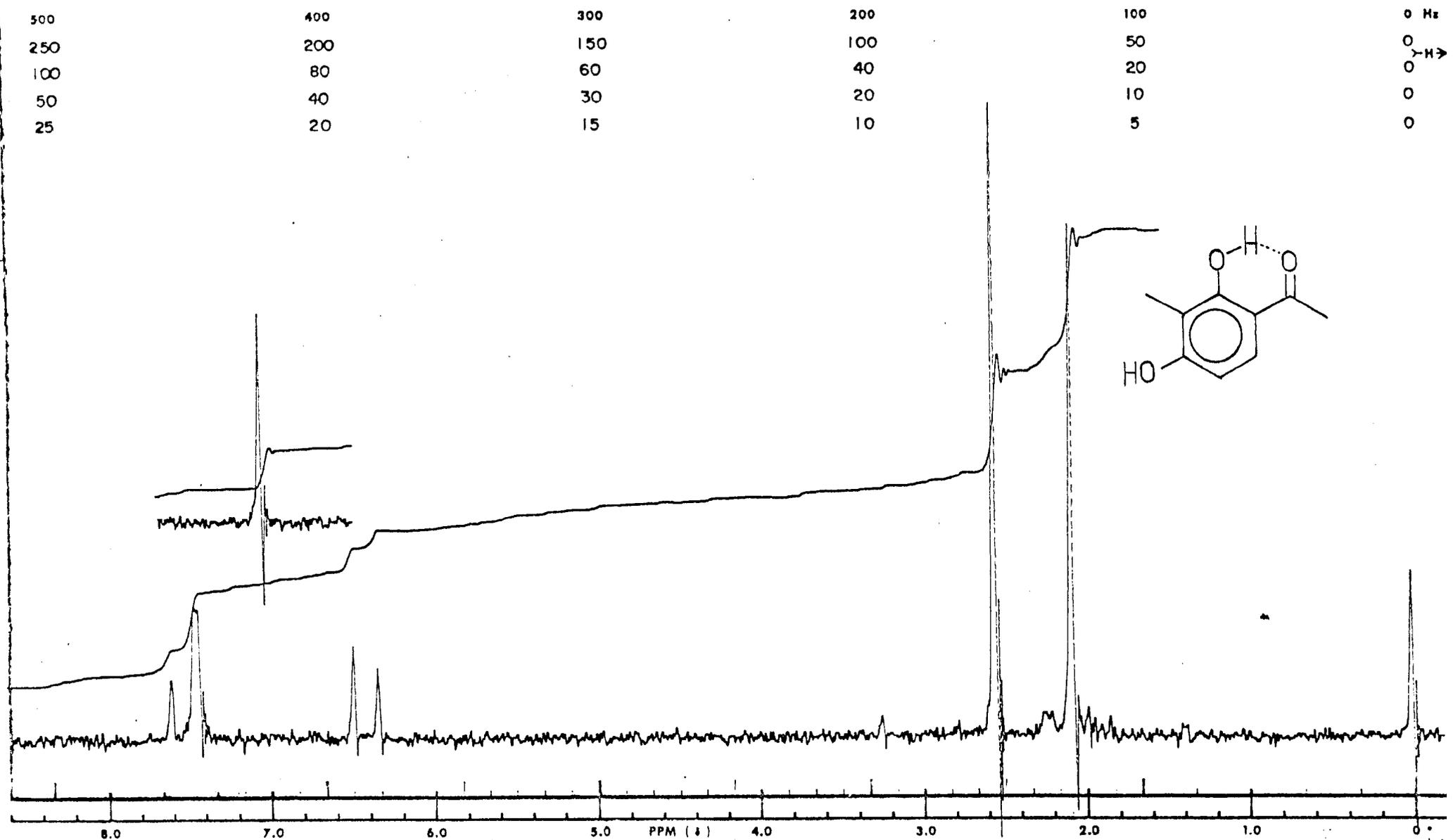


Figura 14 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidroxi-3-metilacetofenona (16) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$

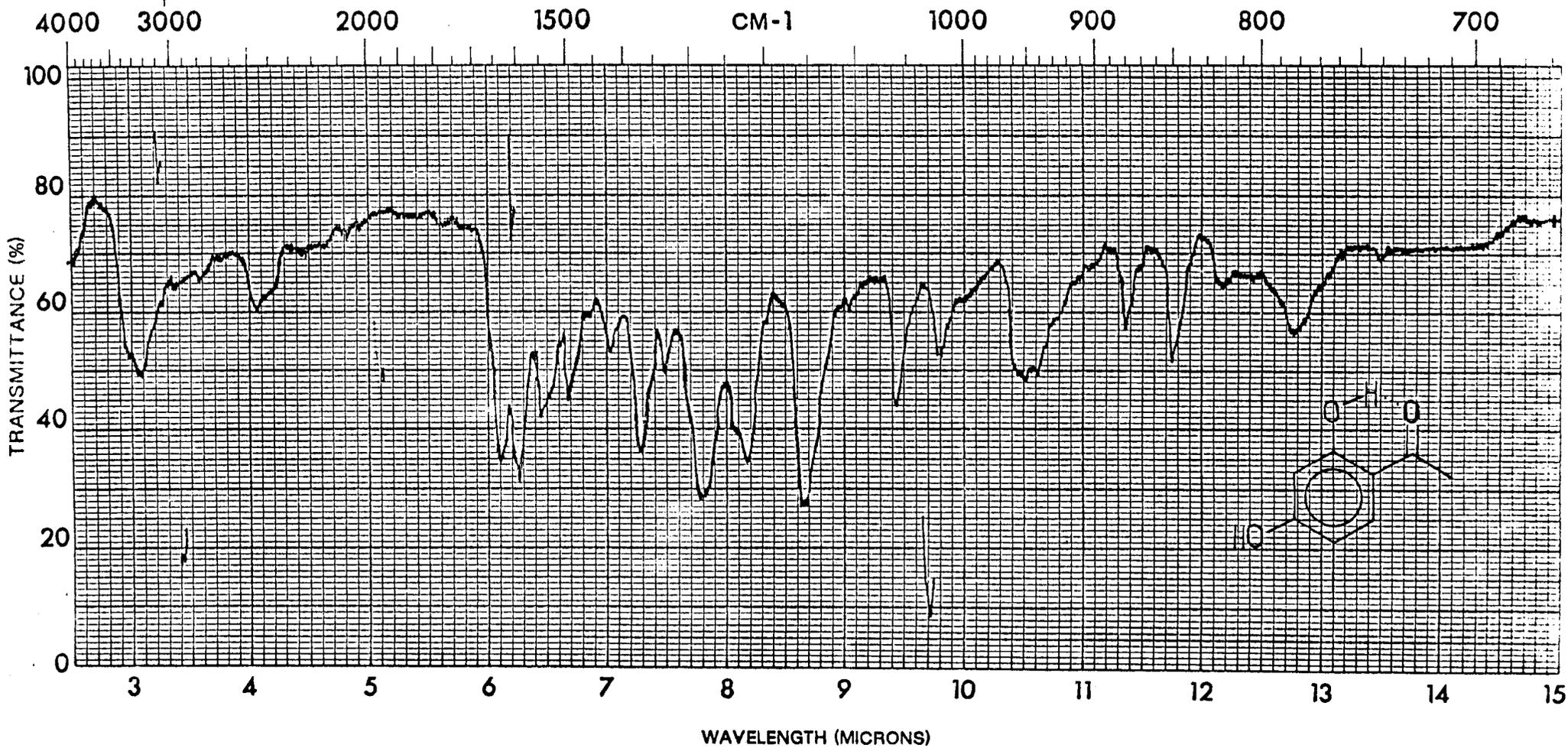


Figura 15 - Espectro de IV da 2,4-diidroxi-5-metilacetofenona (20), em pastilha de KBr.

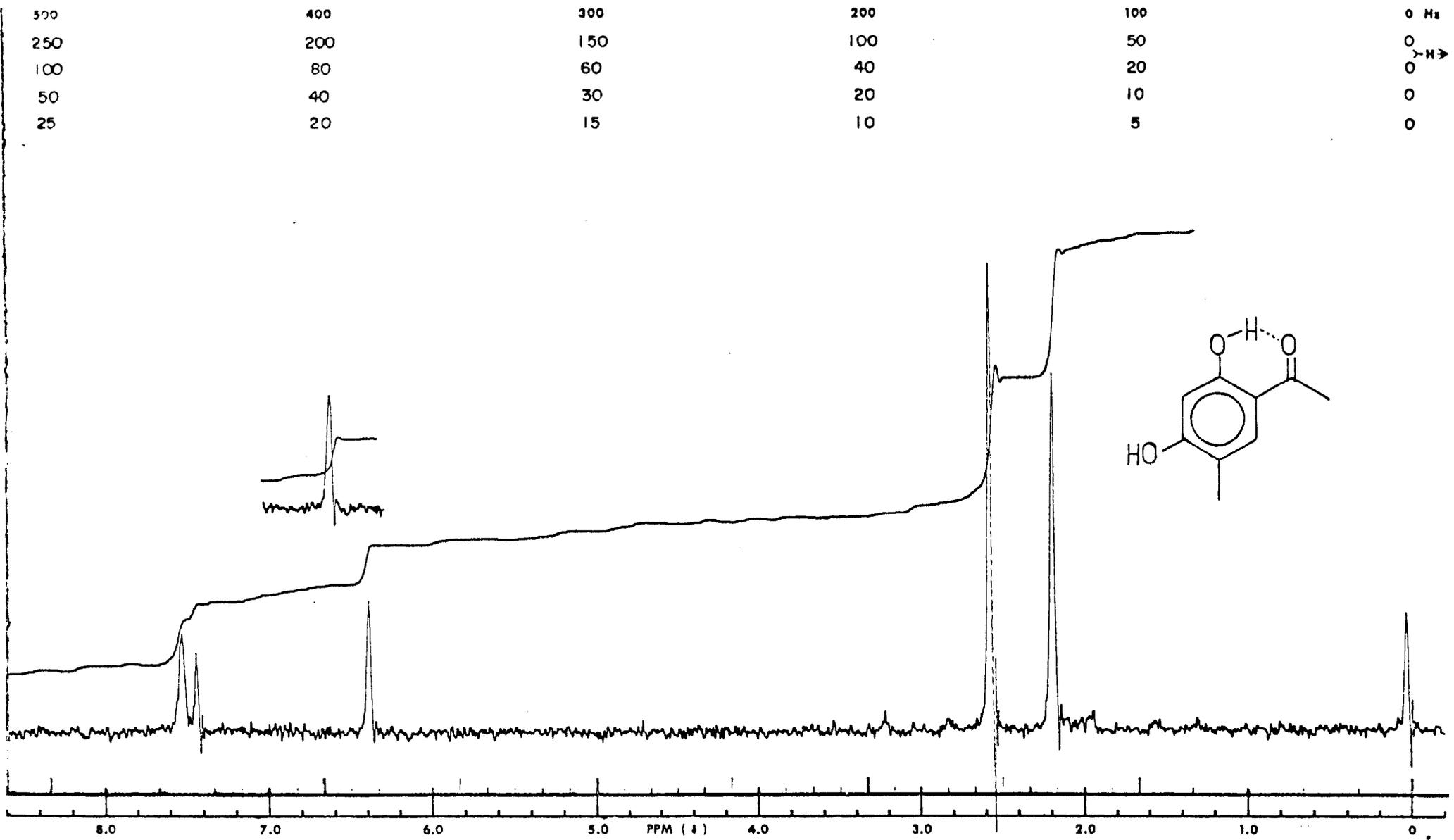


Figura 16 - Espectro de RMN de ^1H da 2,4-diidroxi-5-metilacetofenona (20) em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{CN}$

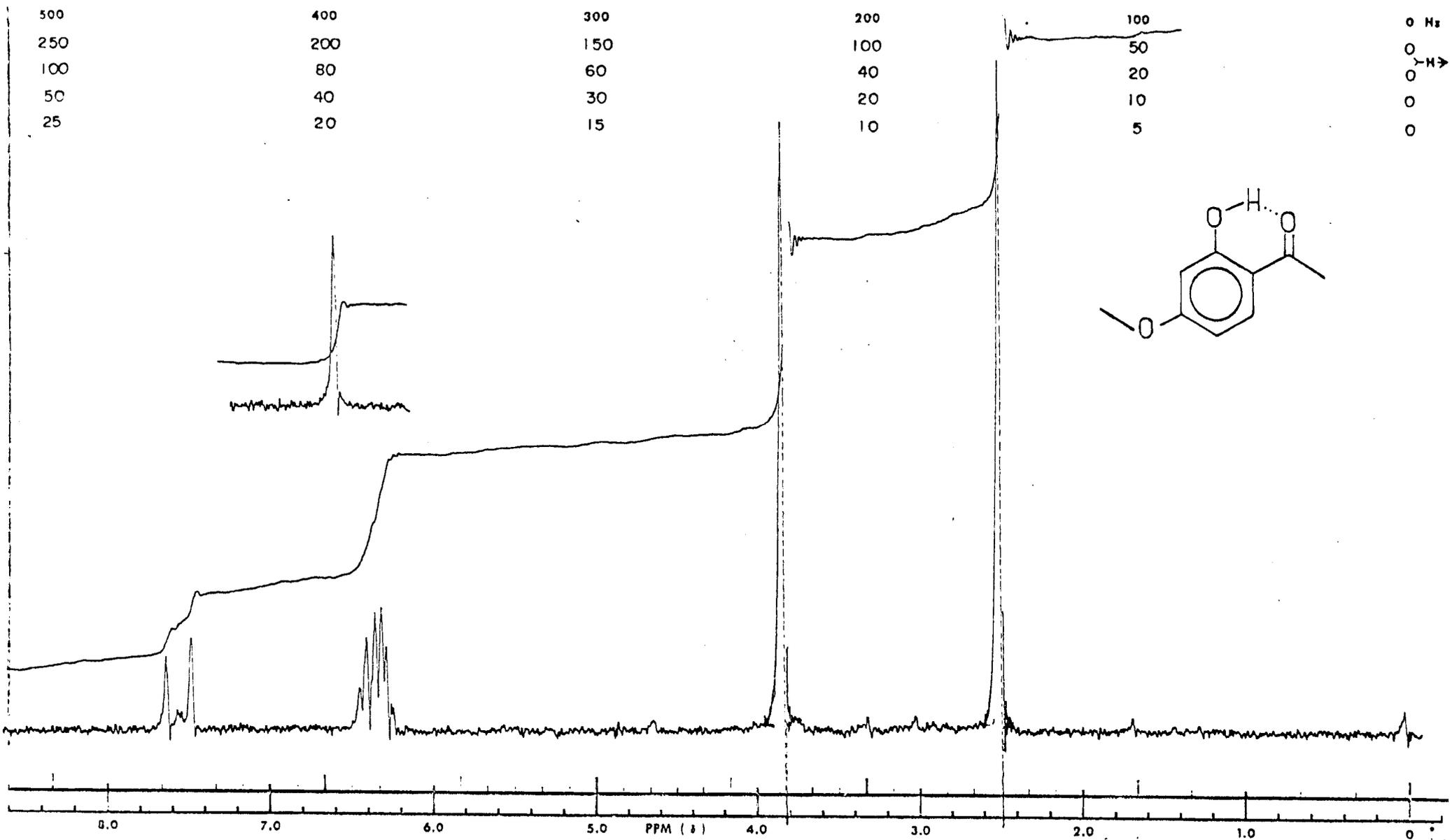


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona (10) em CCl_4 .

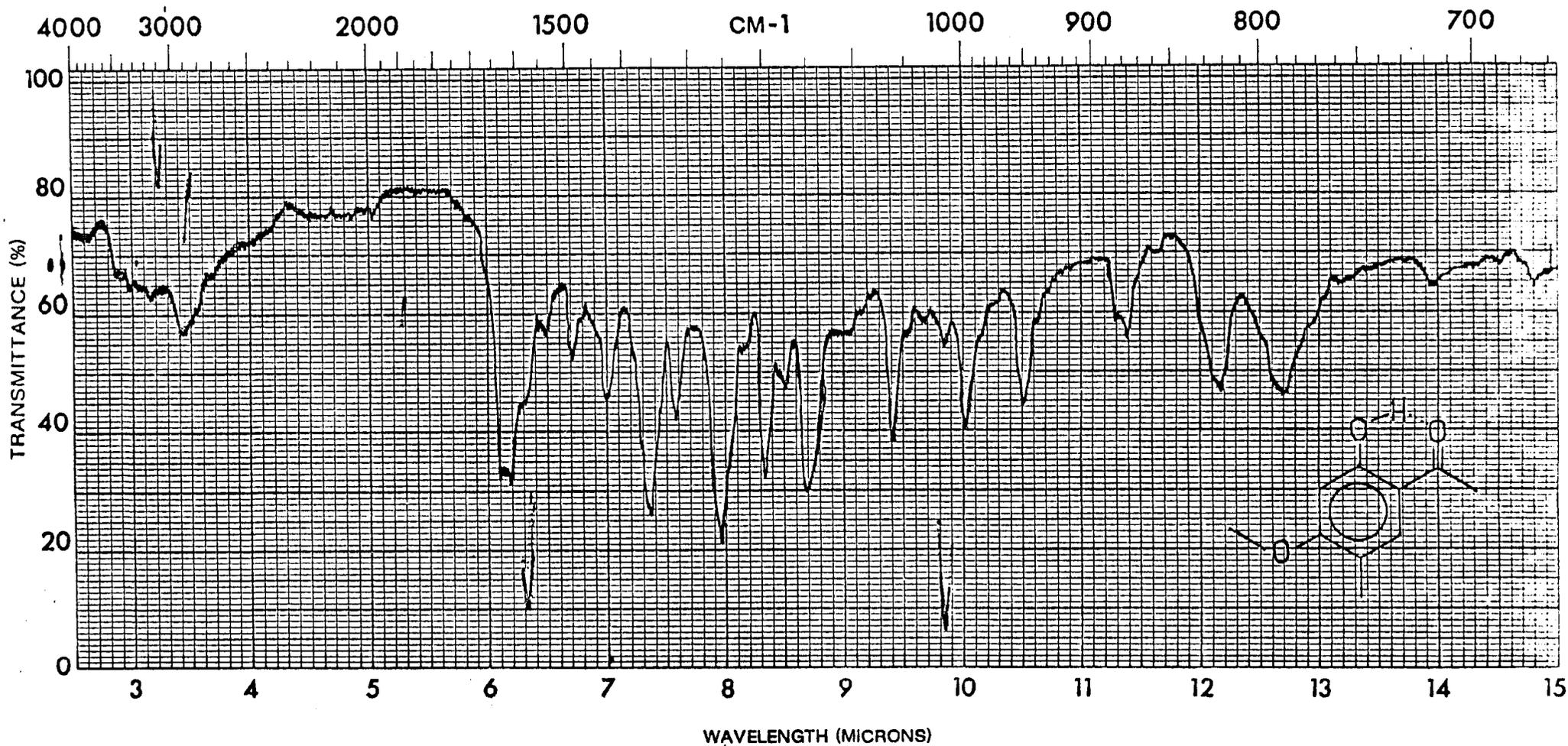


Figura 18 - Espectro de IV da 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12), em pastilha de KBr.

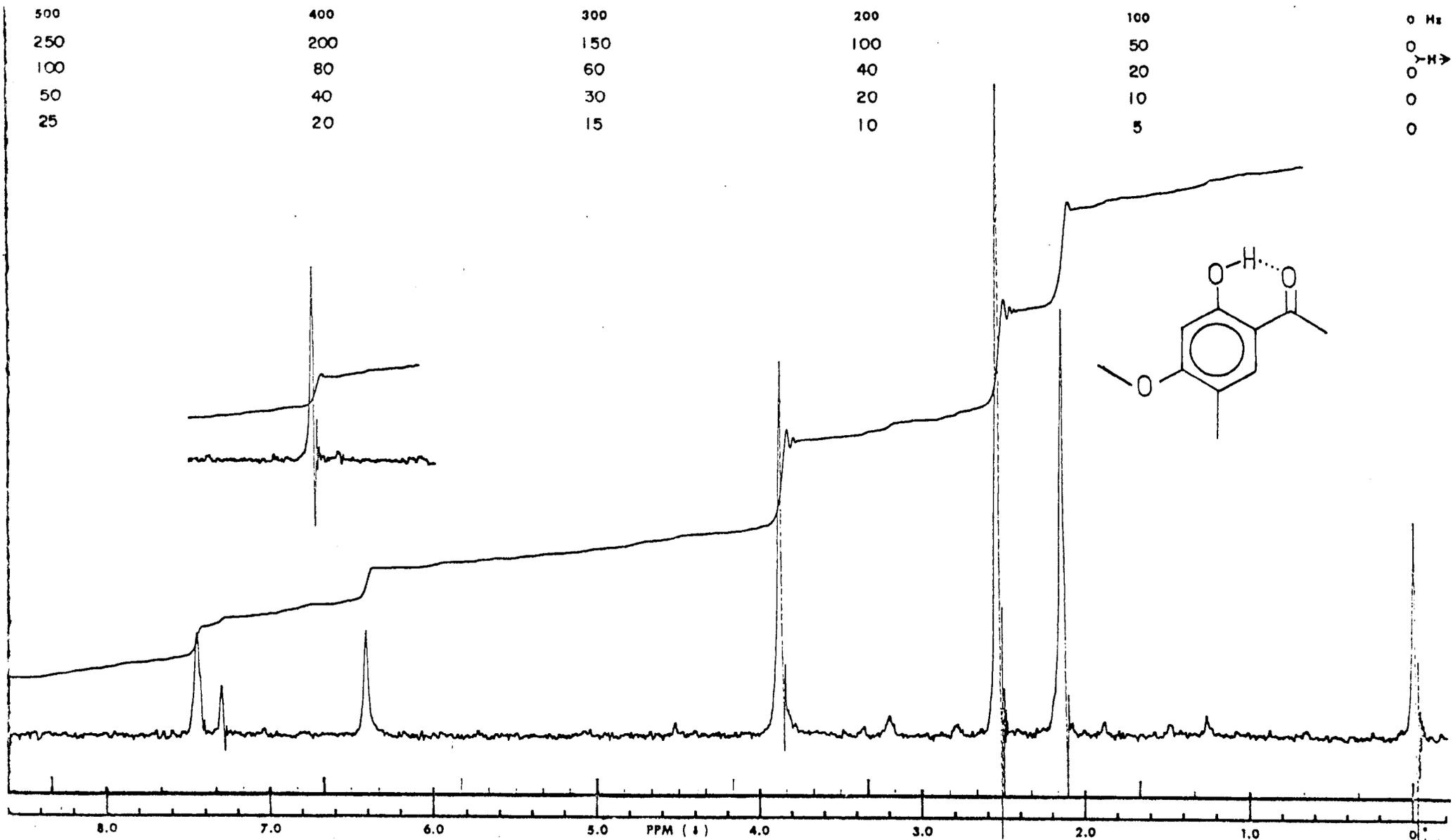


Figura 19 - Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-5-metil-4-metoxiacetofenona (12) em CDCl_3

0.110.

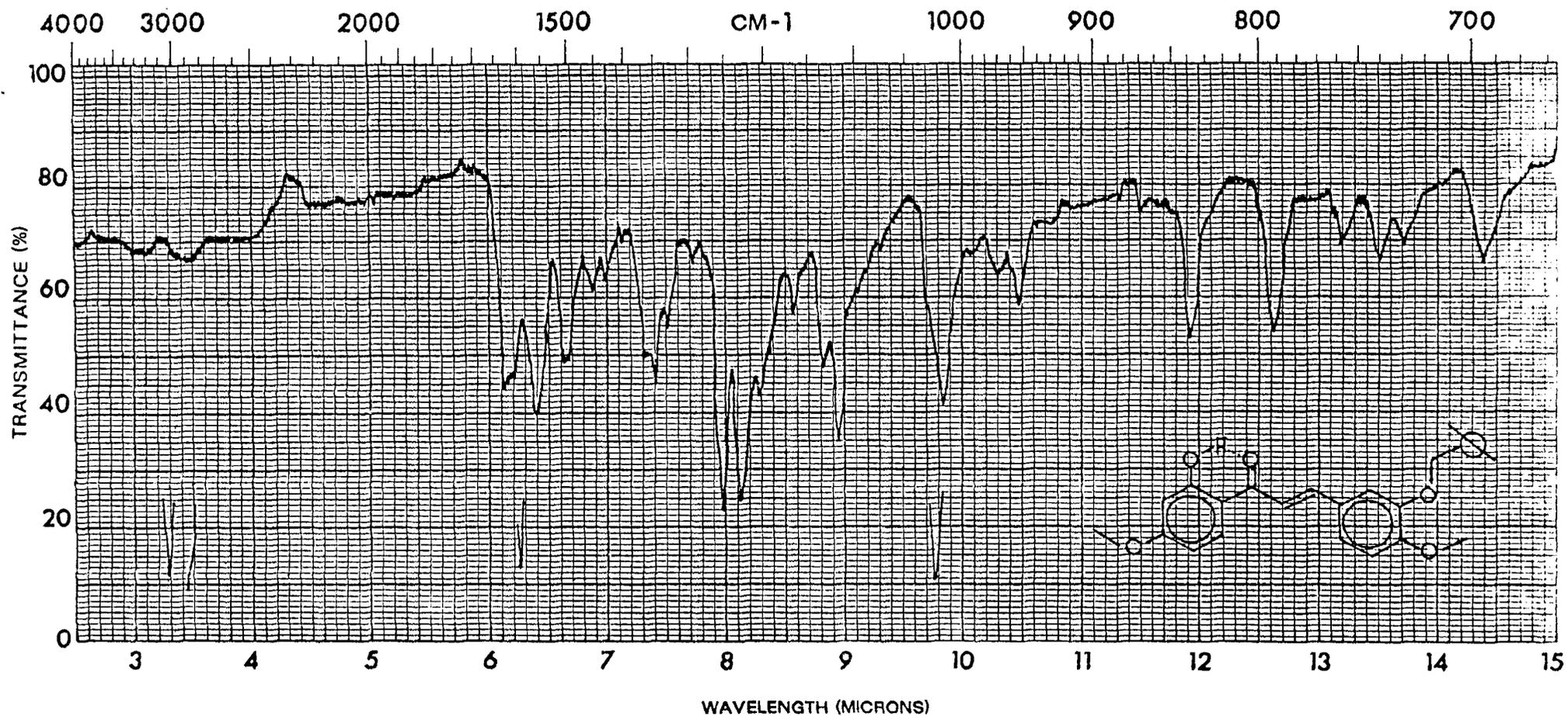


Figura 20 - Espectro de IV da 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28), em pastilha de KBr.

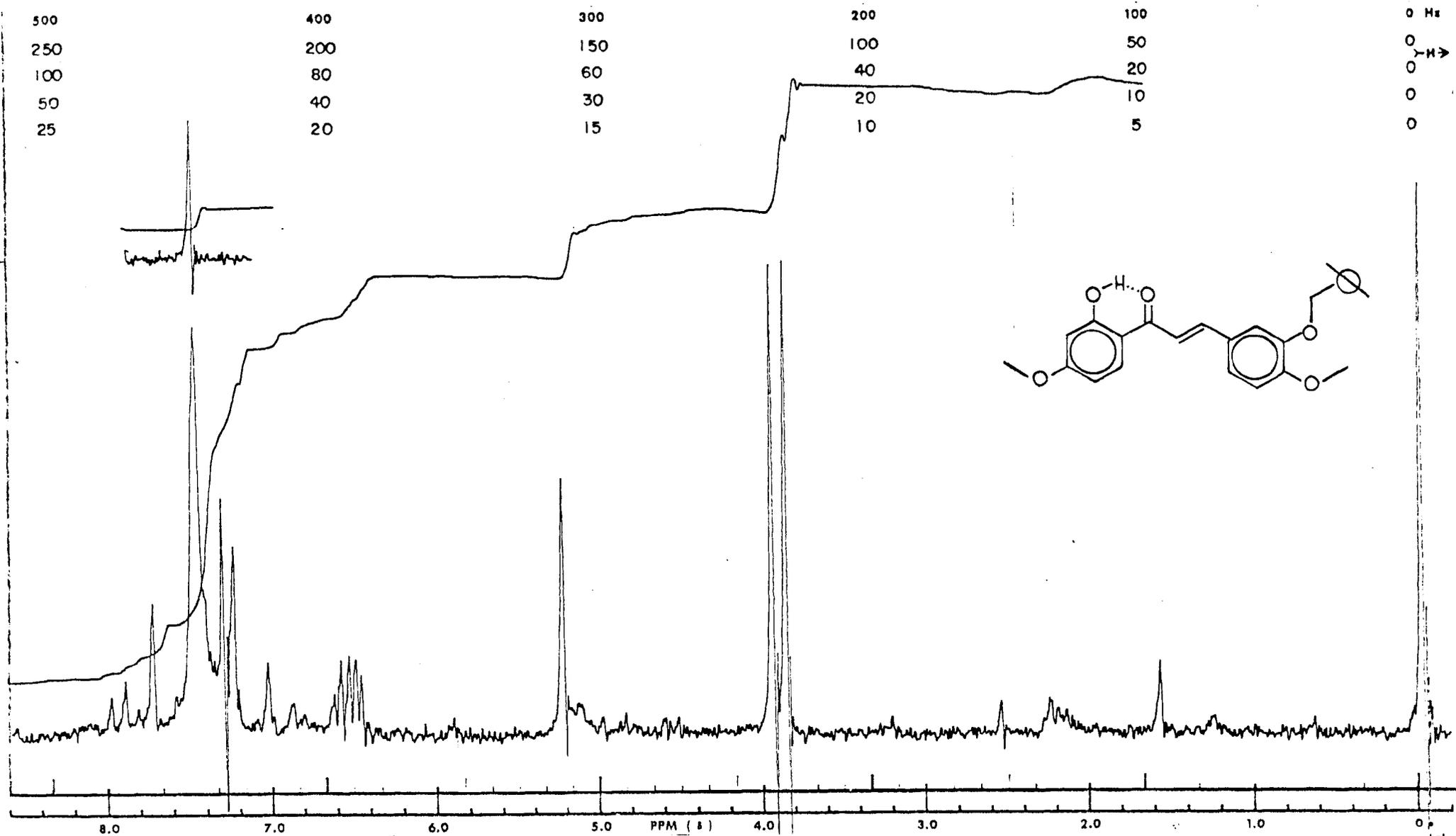


Figura 21 - Espectro de RMN de ^1H da 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28) em CDCl_3

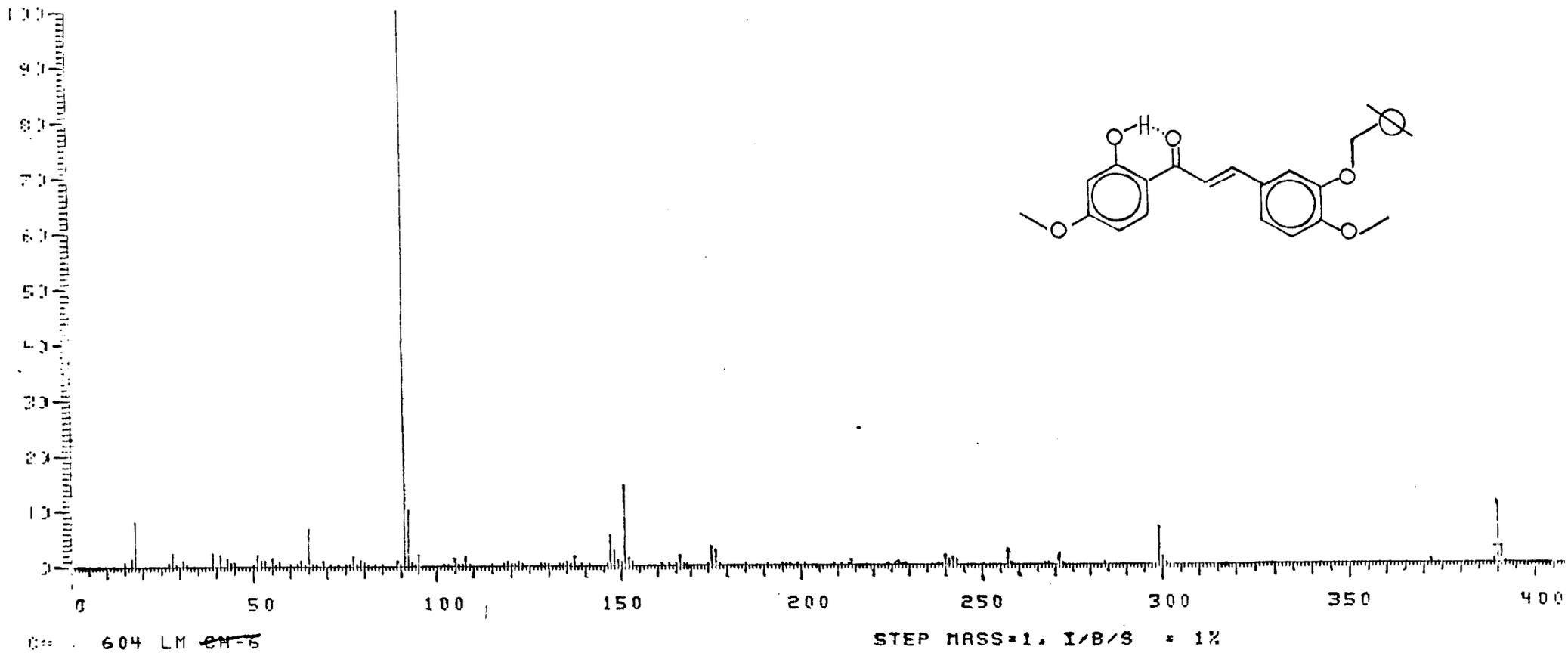


Figura 22 - Espectro de massas de 3-benziloxi-4,4'-dimetoxi-2'-hidroxichalcona (28)

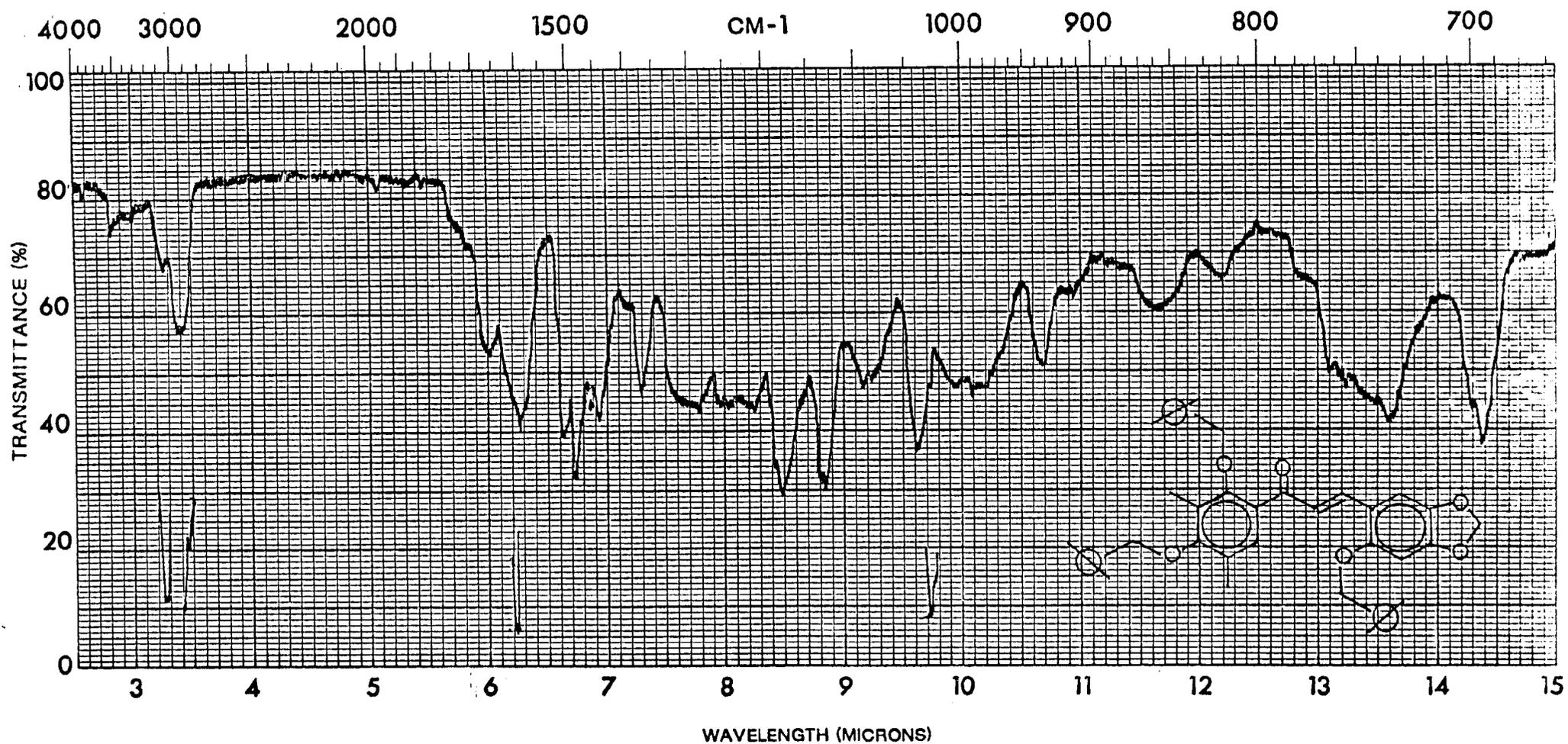


Figura 23 - Espectro de IV da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxo-2,2',4'-tribenziloxichalcona (29), em pastilha de KBr.

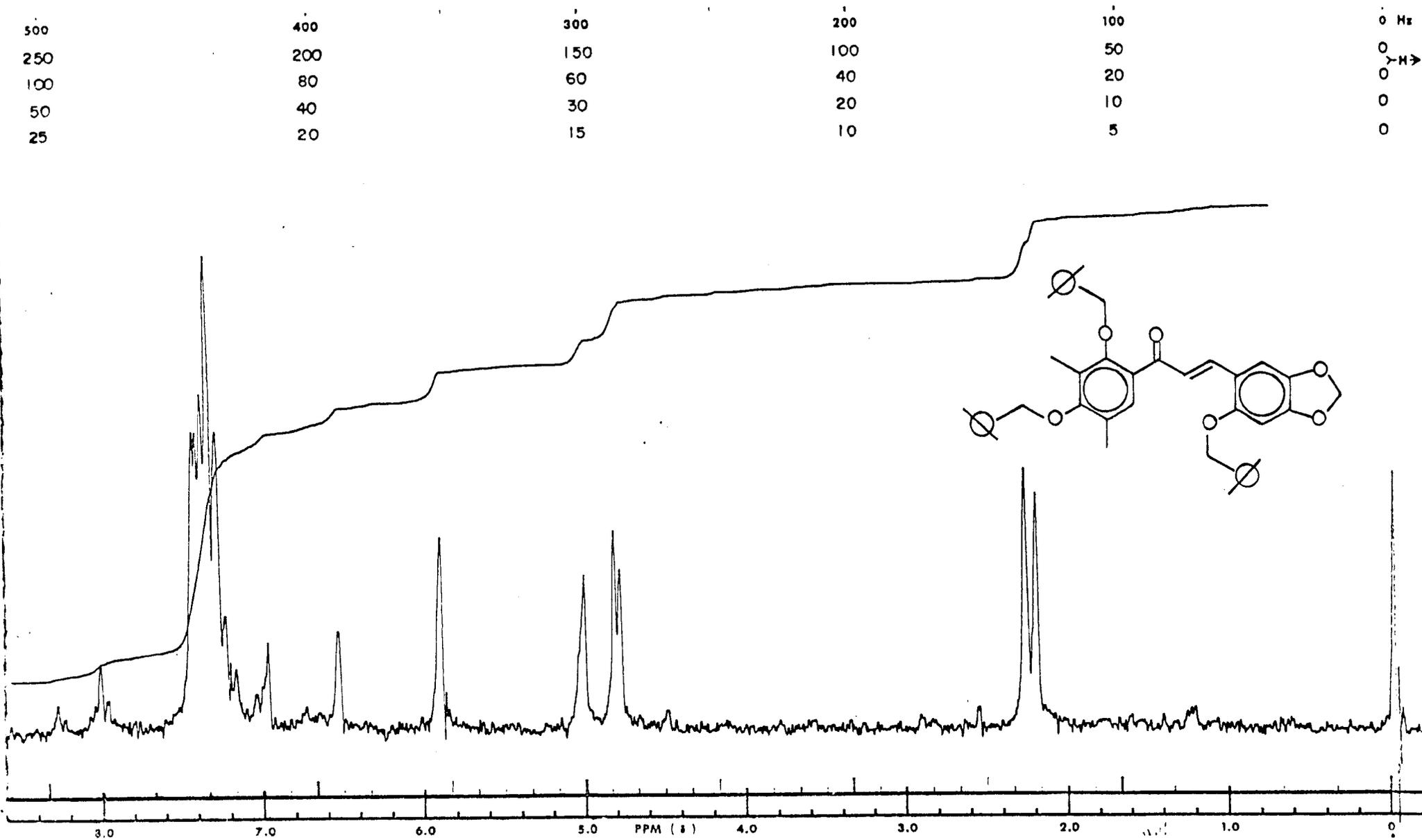


Figura 24 - Espectro de RMN de ^1H da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxo-2,2',4'-tribenziloxi chalcona (29) em CDCl_3 .

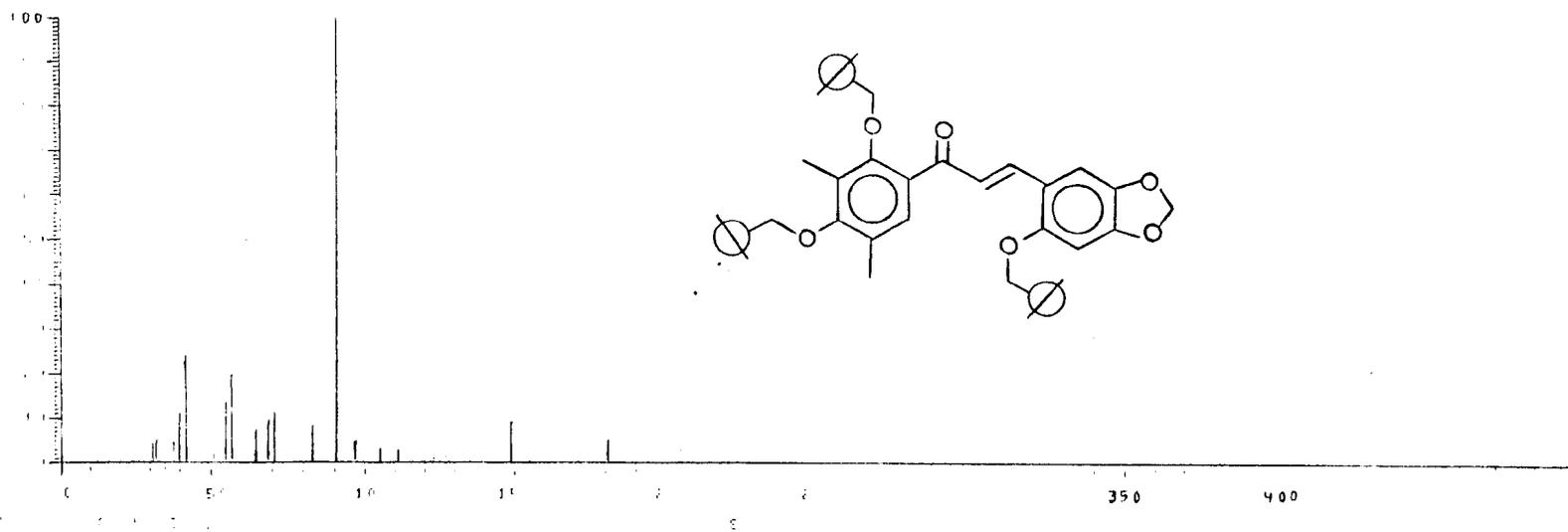


Figura 25 - Espectro de massas da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxi-2,2',4'-tribenziloxichalcona (29).

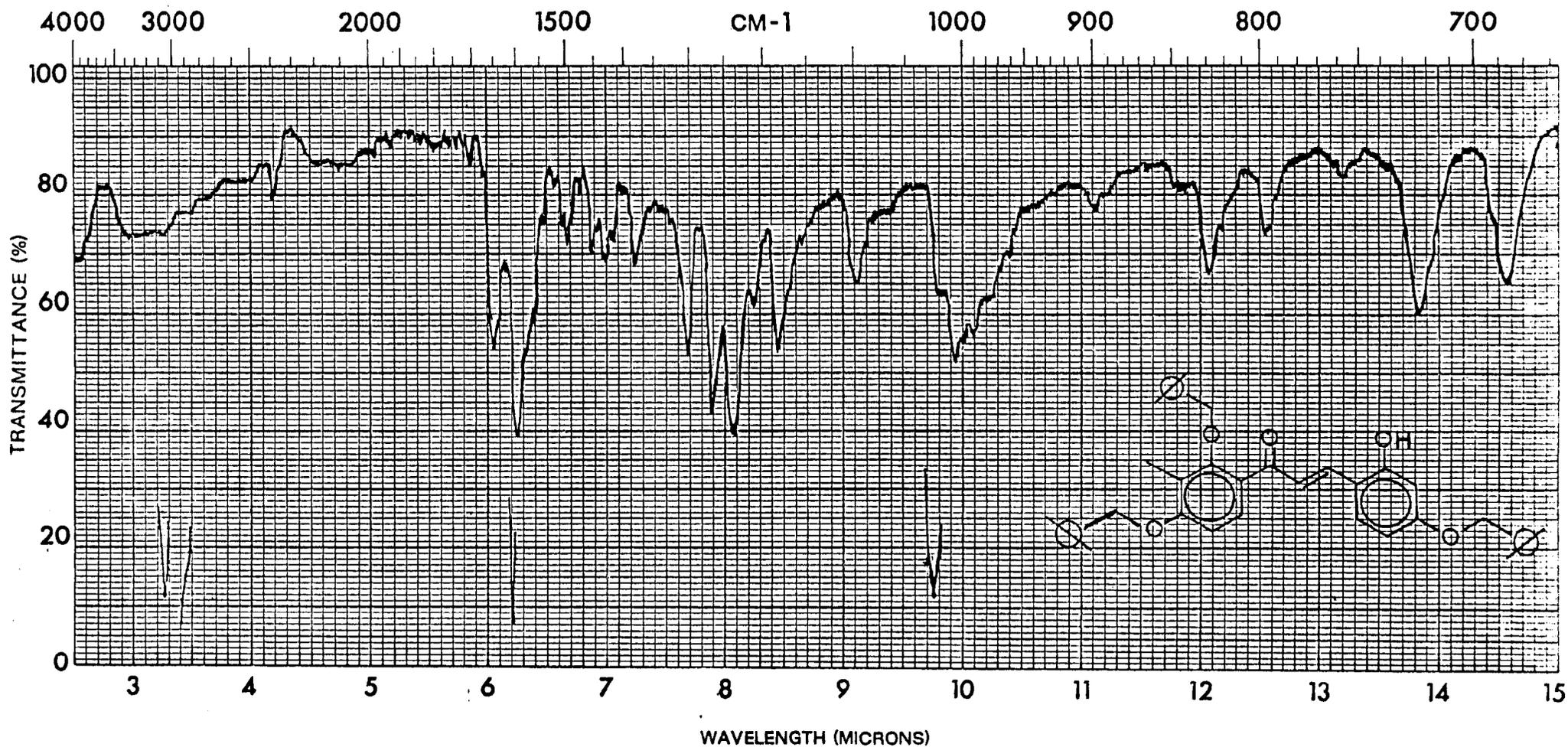


Figura 26 - Espectro de IV da 2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31), em pastilha de KBr.

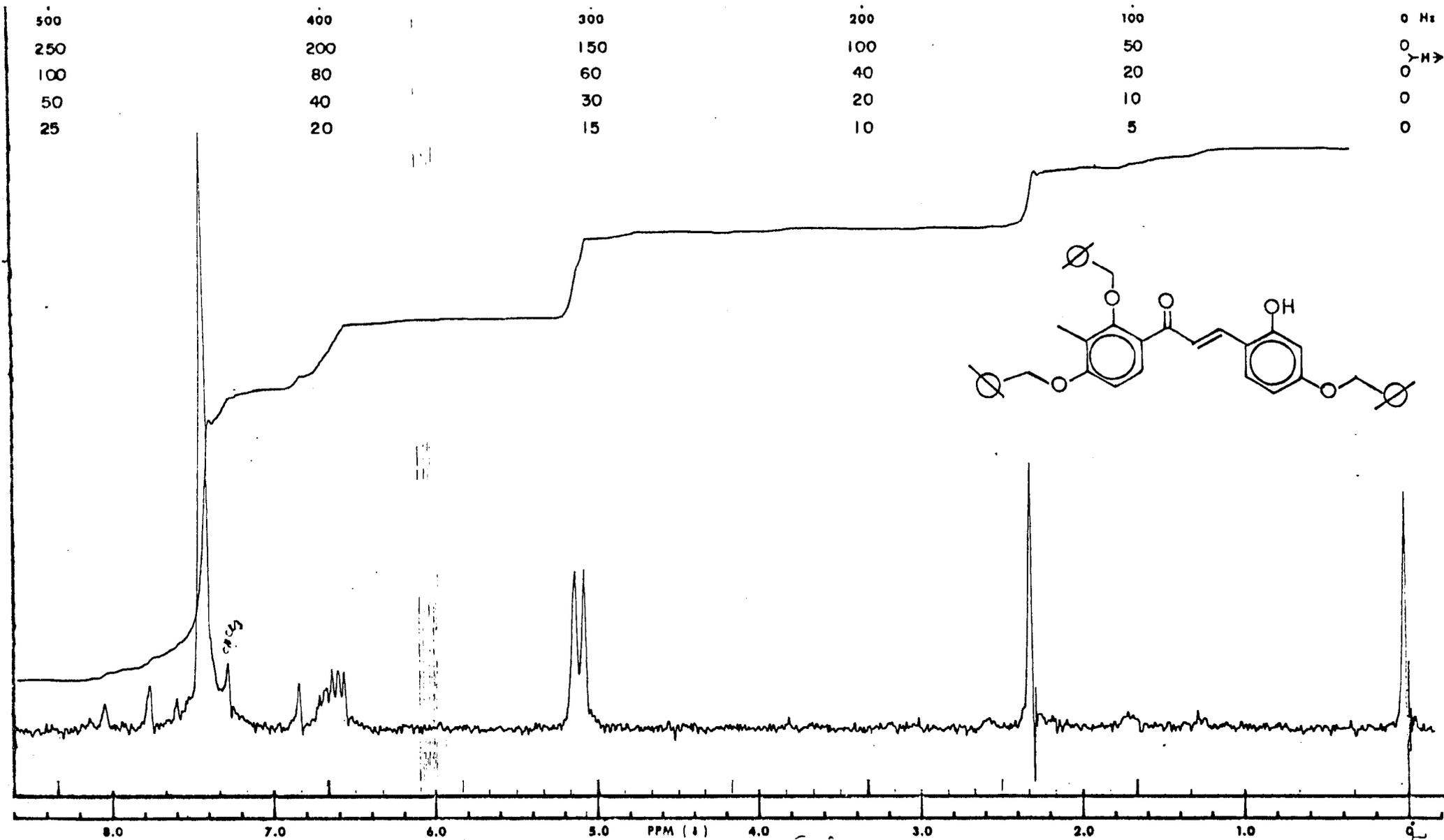


Figura 27 - Espectro de RMN de ^1H da 2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31) em CDCl_3 .

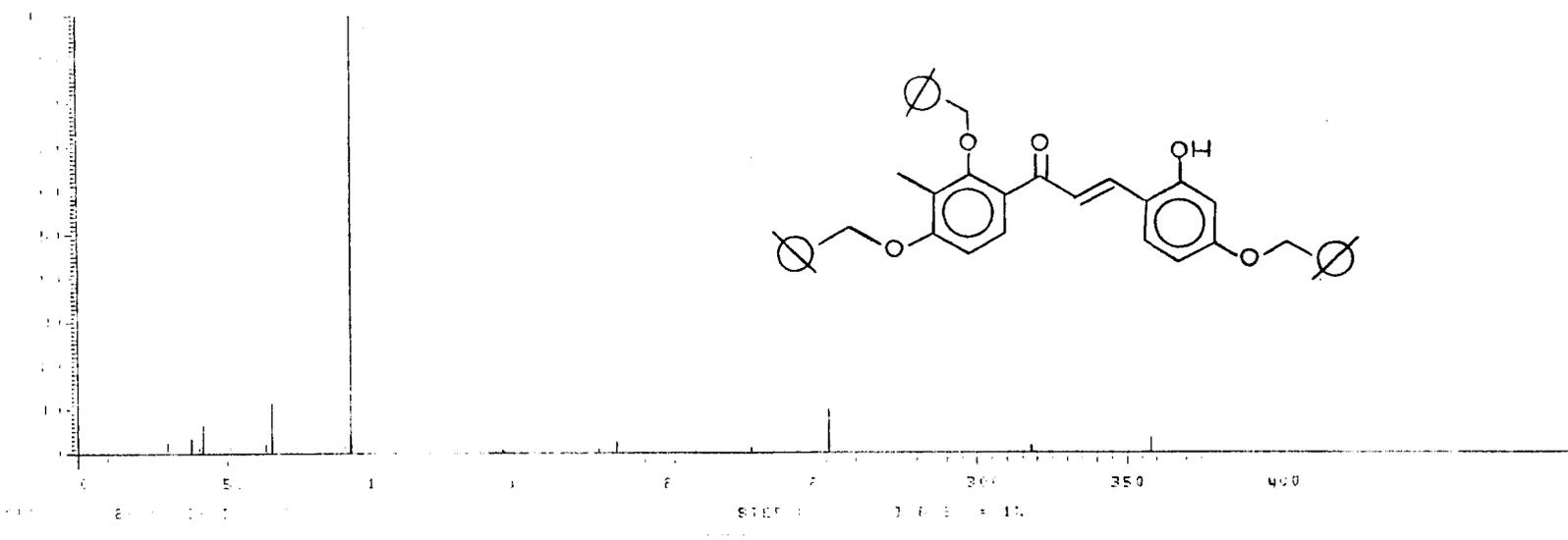


Figura 28 - Espectro de massas da 2-hidroxi-3'-metil-2',4,4'-tribenziloxichalcona (31)

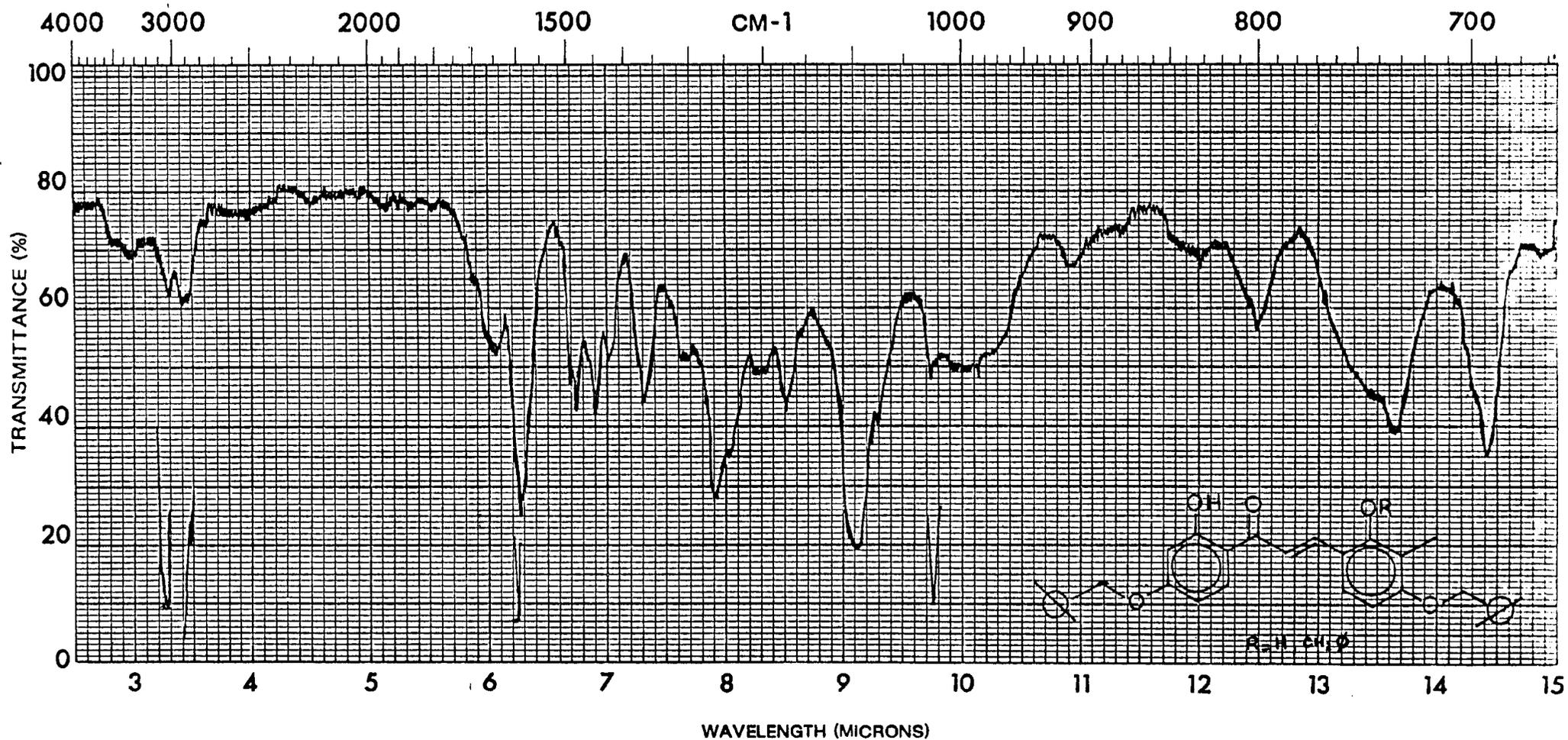


Figura 29 - Espectro de IV da 2,2'-diidroxio-4,4'-dibenziloxio-3-metilchalcona (32), em filme líquido.

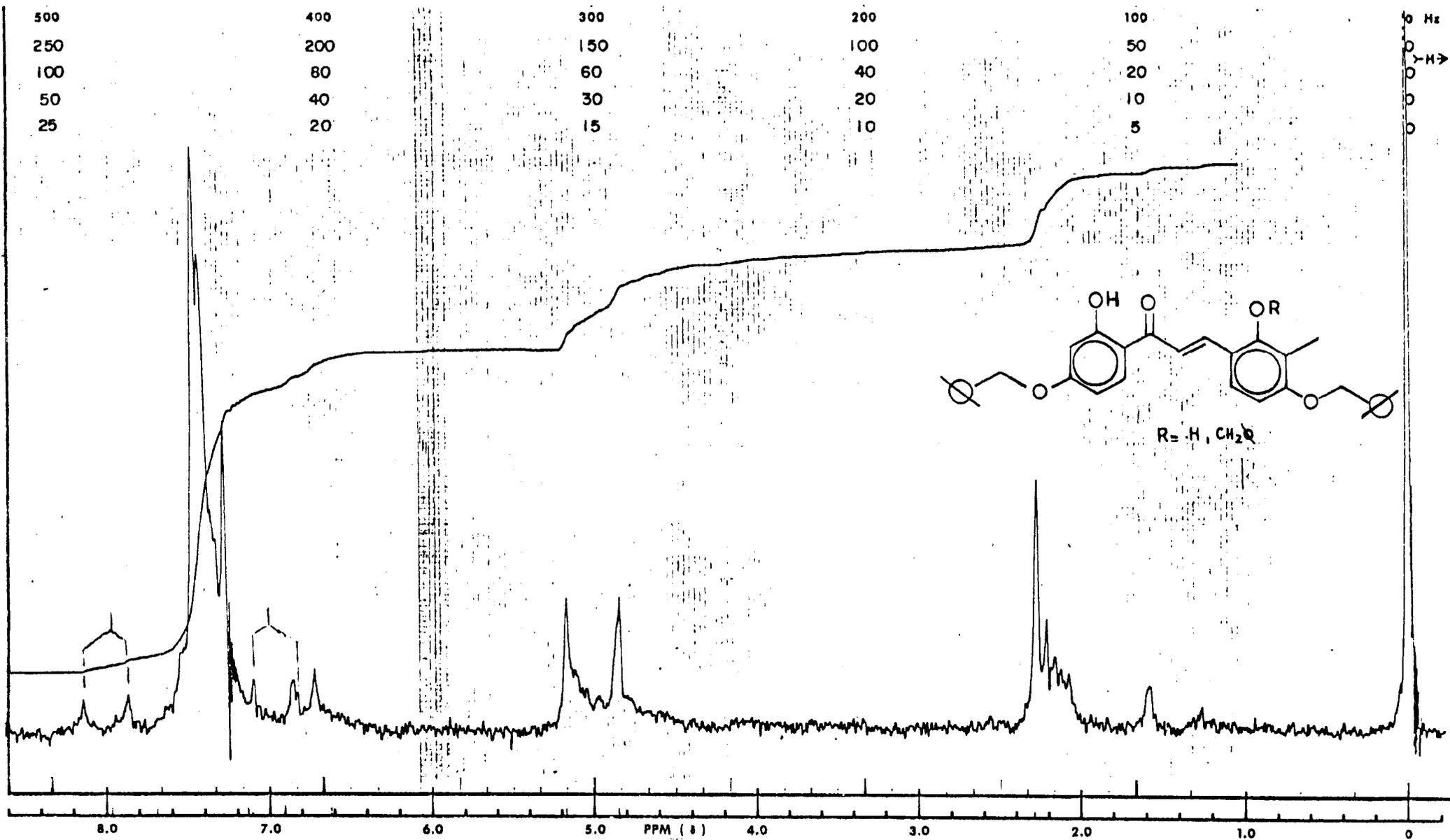


Figura 30 - Espectro de RMN de ¹H da 2,2'-dihidroxi-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32) em CDCl₃.

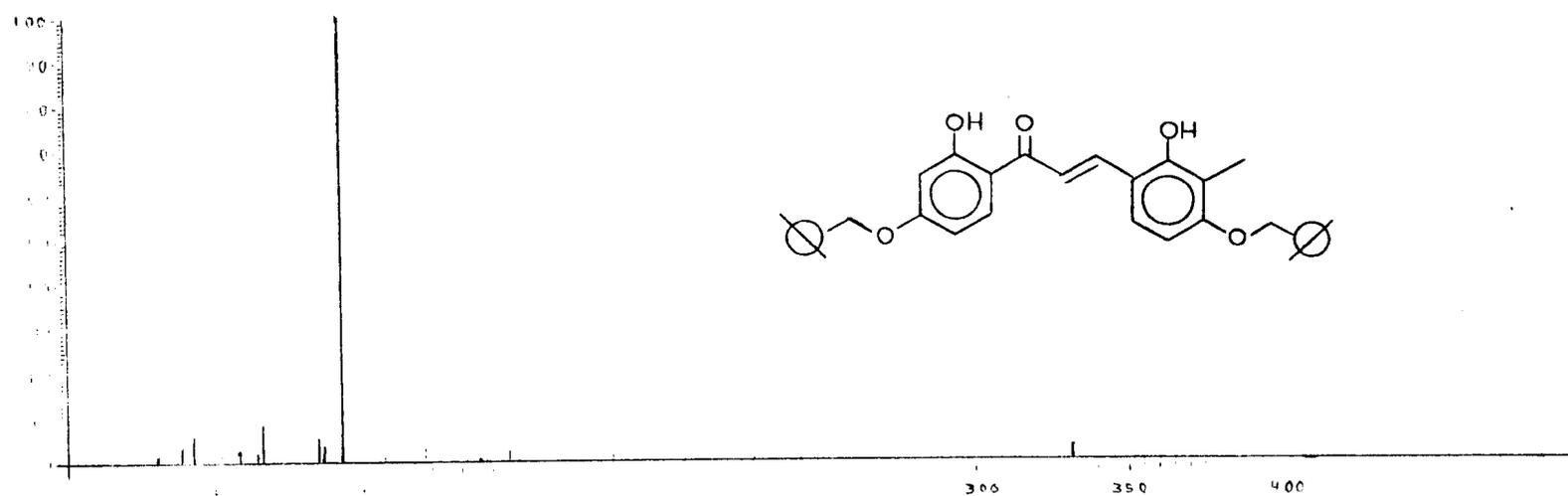


Figura 31 - Espectro de massas da 2,2'-diidroxi-4,4'-dibenziloxi-3-metilchalcona (32)

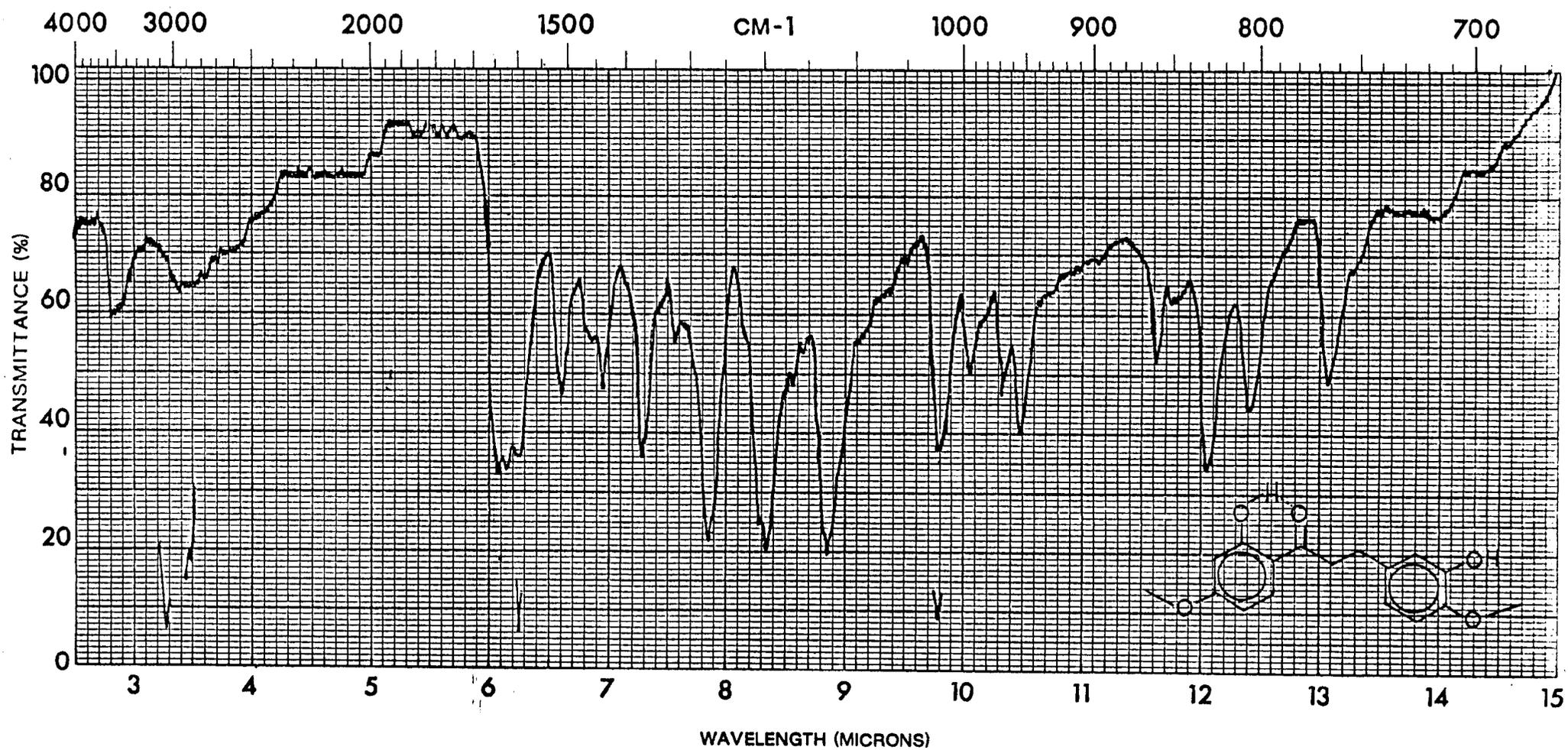


Figura 32 - Espectro de IV da 2',3-diidroxi-4,4'-dimetoxidihidrochalcona (33), em pastilha de KBr.

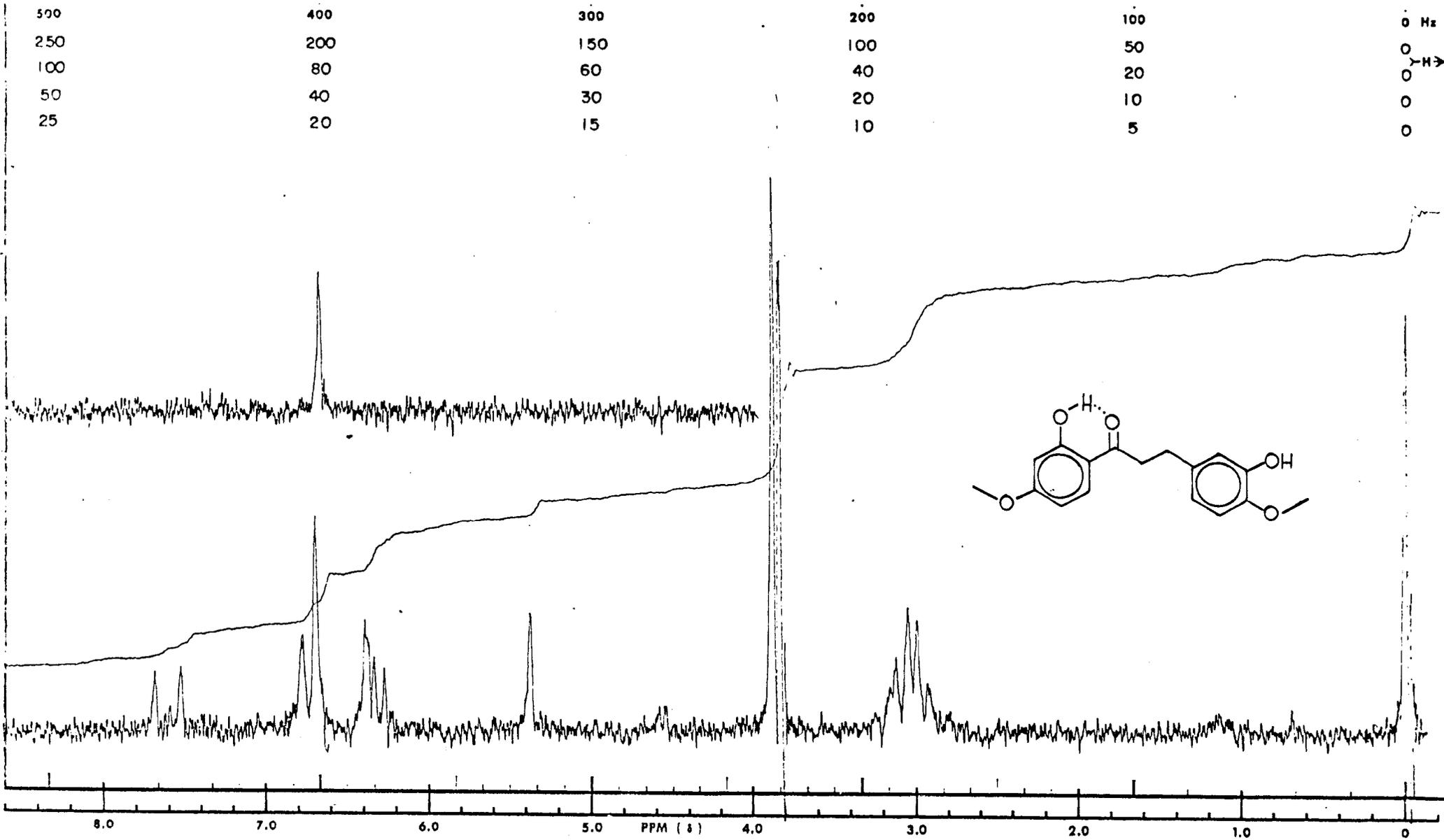


Figura 33 - Espectro de RMN de ^1H da 2',3-diidroxi-4,4'-dimetoxidihidrochalcona (33) em CCl_4 .

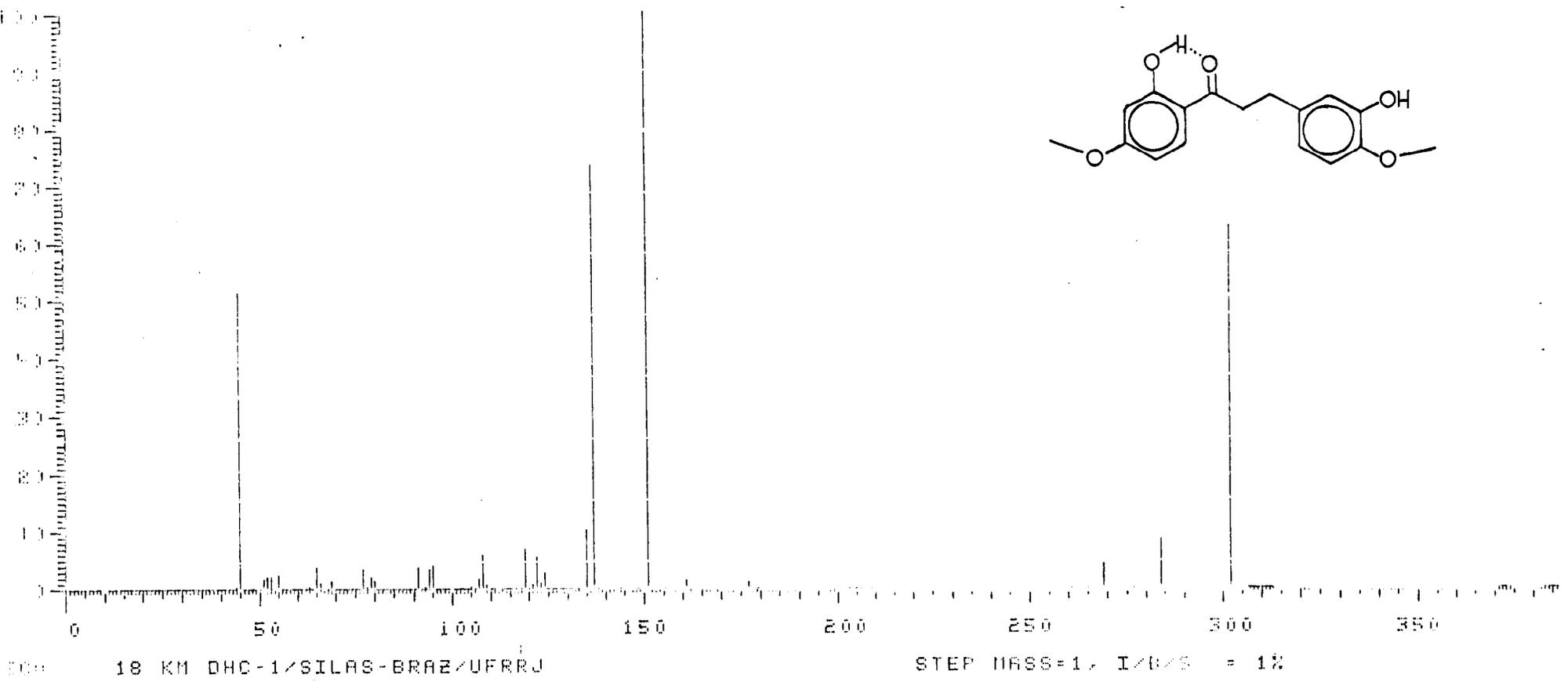


Figura 34 - Espectro de massas da 2',3-diidroxi-4,4'-dimetoxidihidrochalcona (33).

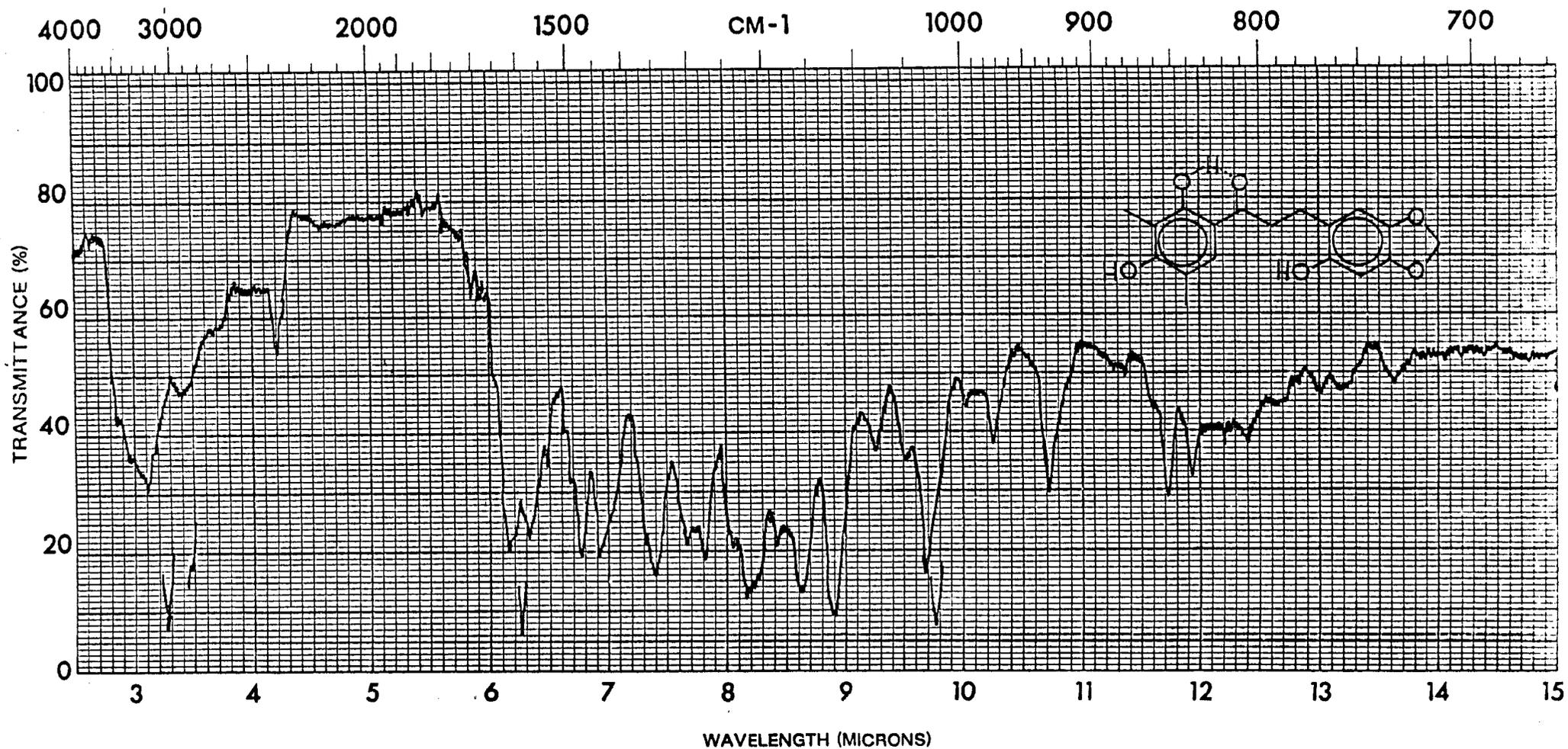


Figura 35 - Espectro de IV da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxo-2,2'-4'-trihidroxiidrochalcona (34), em pastilha de KBr.

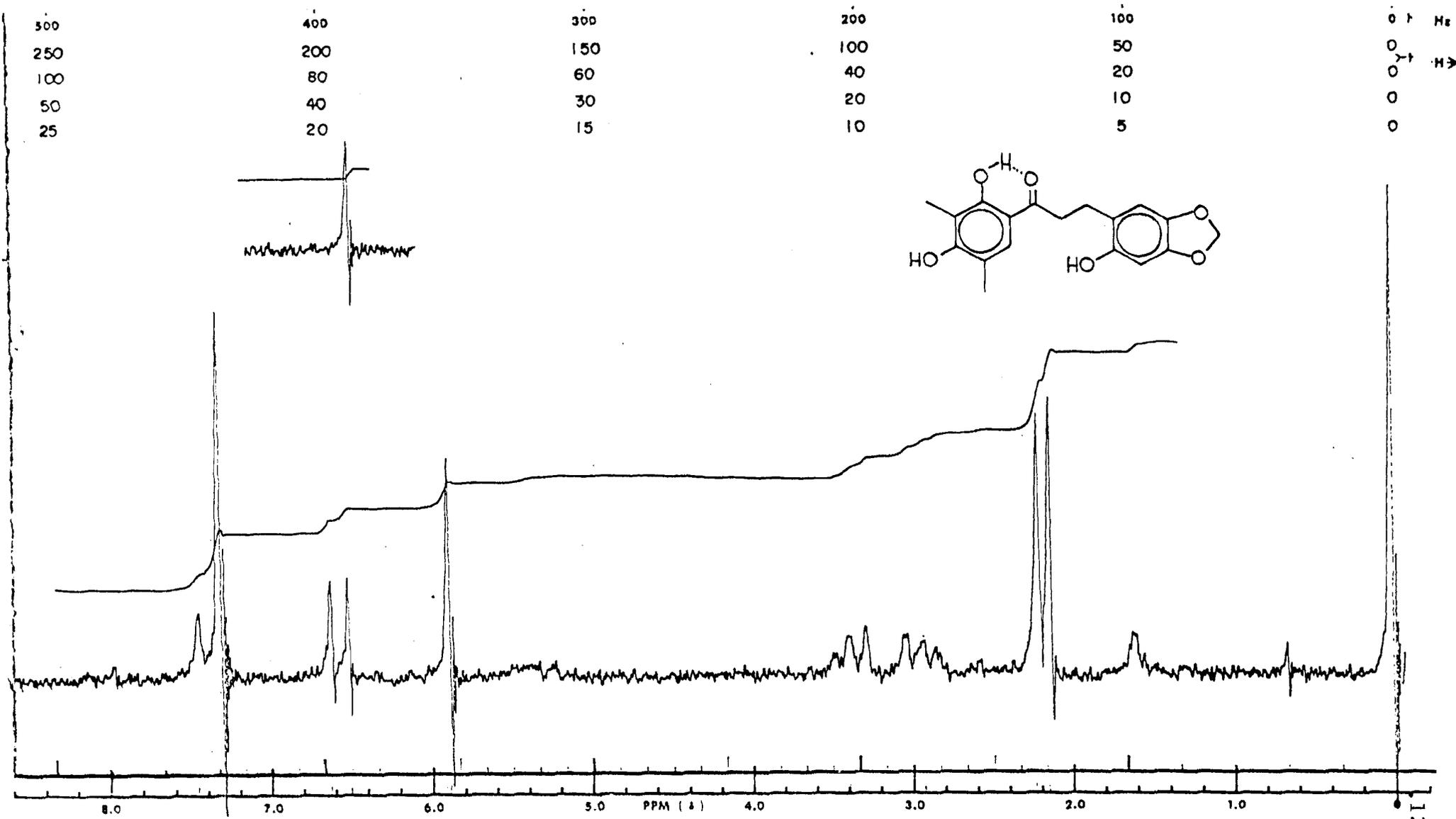


Figura 36 - Espectro de RMN de ^1H da 3',5'-dimetil-4,5-metilenodioxo-2,2',4'-trihidroxi-
 drochalcona (34) em CDCl_3

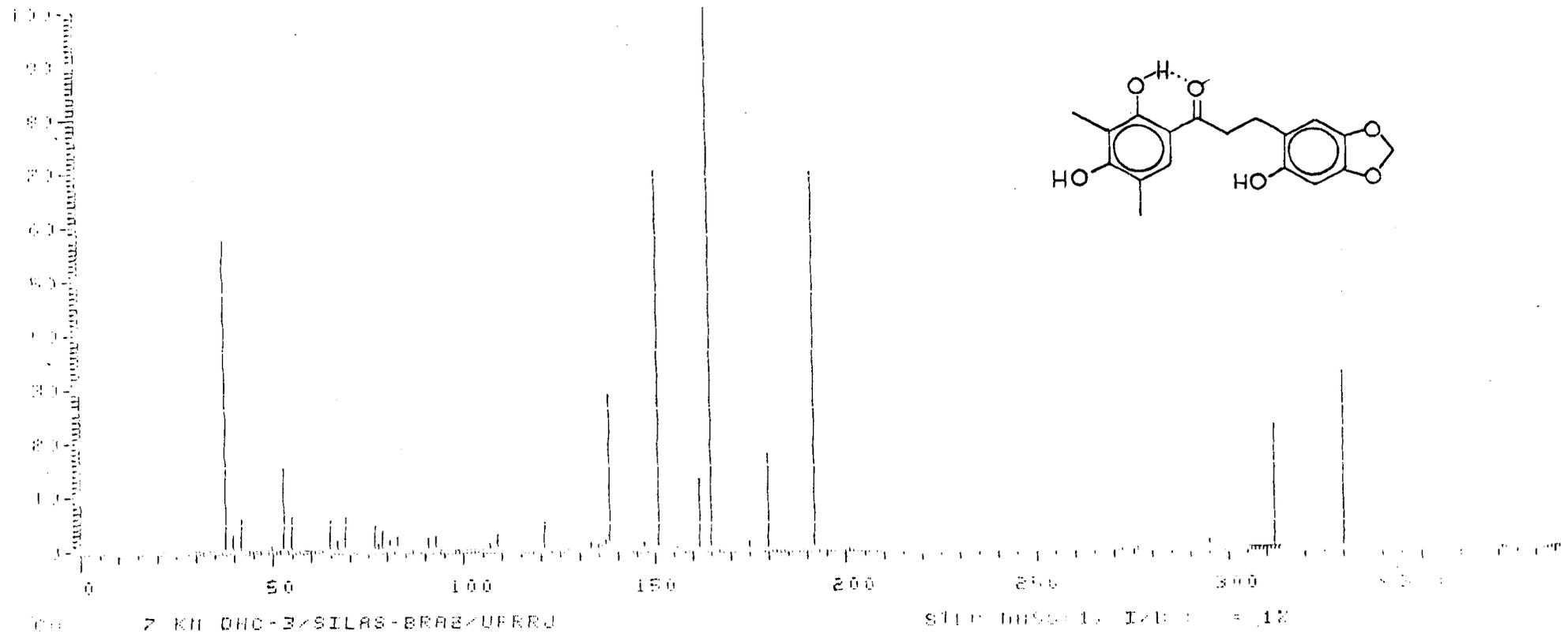


Figura 37 - Espectro de massas da 3',5'-dimetil-4,4-metilenodioxi-2,2',4'-triidroxiidrochalcona (34).

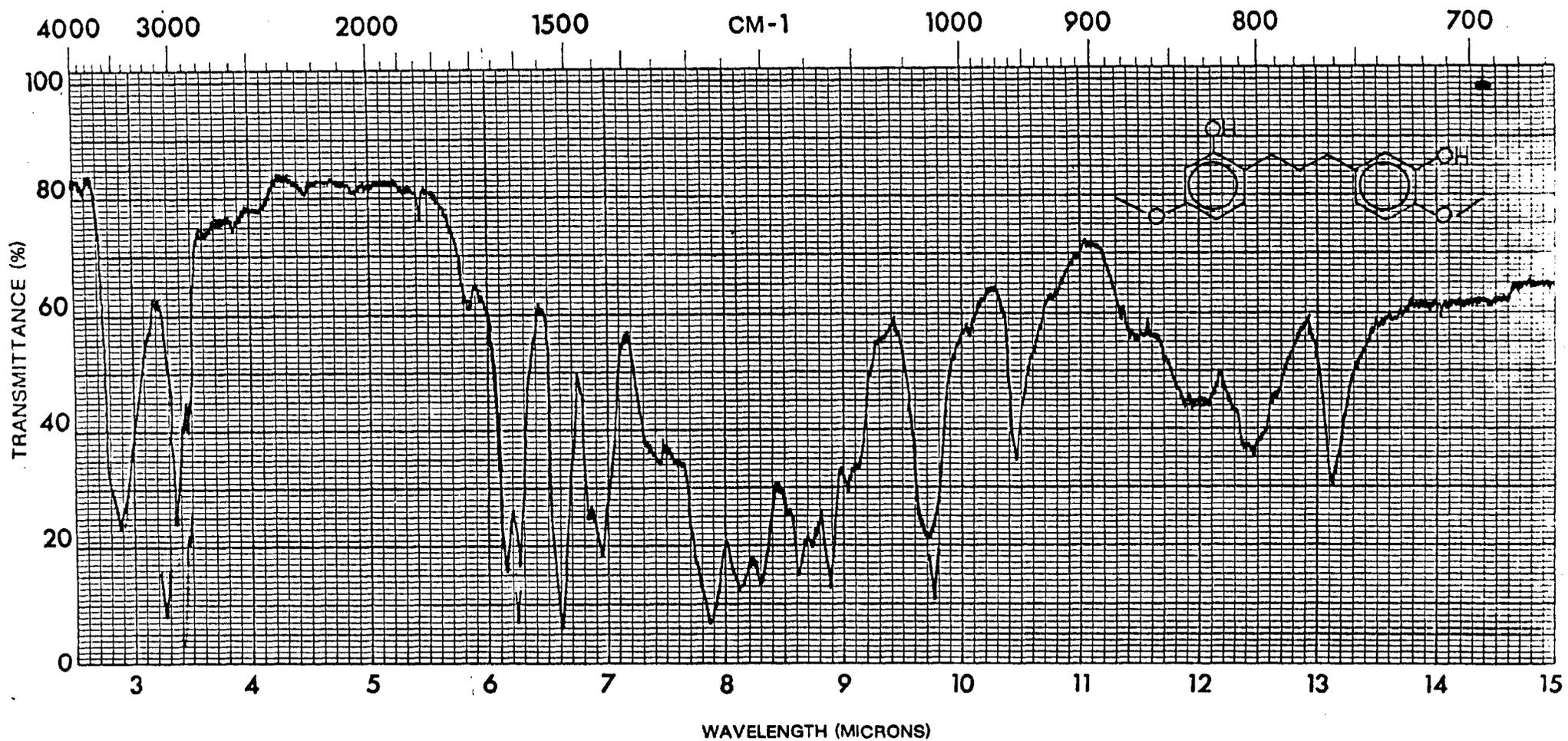


Figura 38 - Espectro de IV do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-propano (7), em filme líquido.

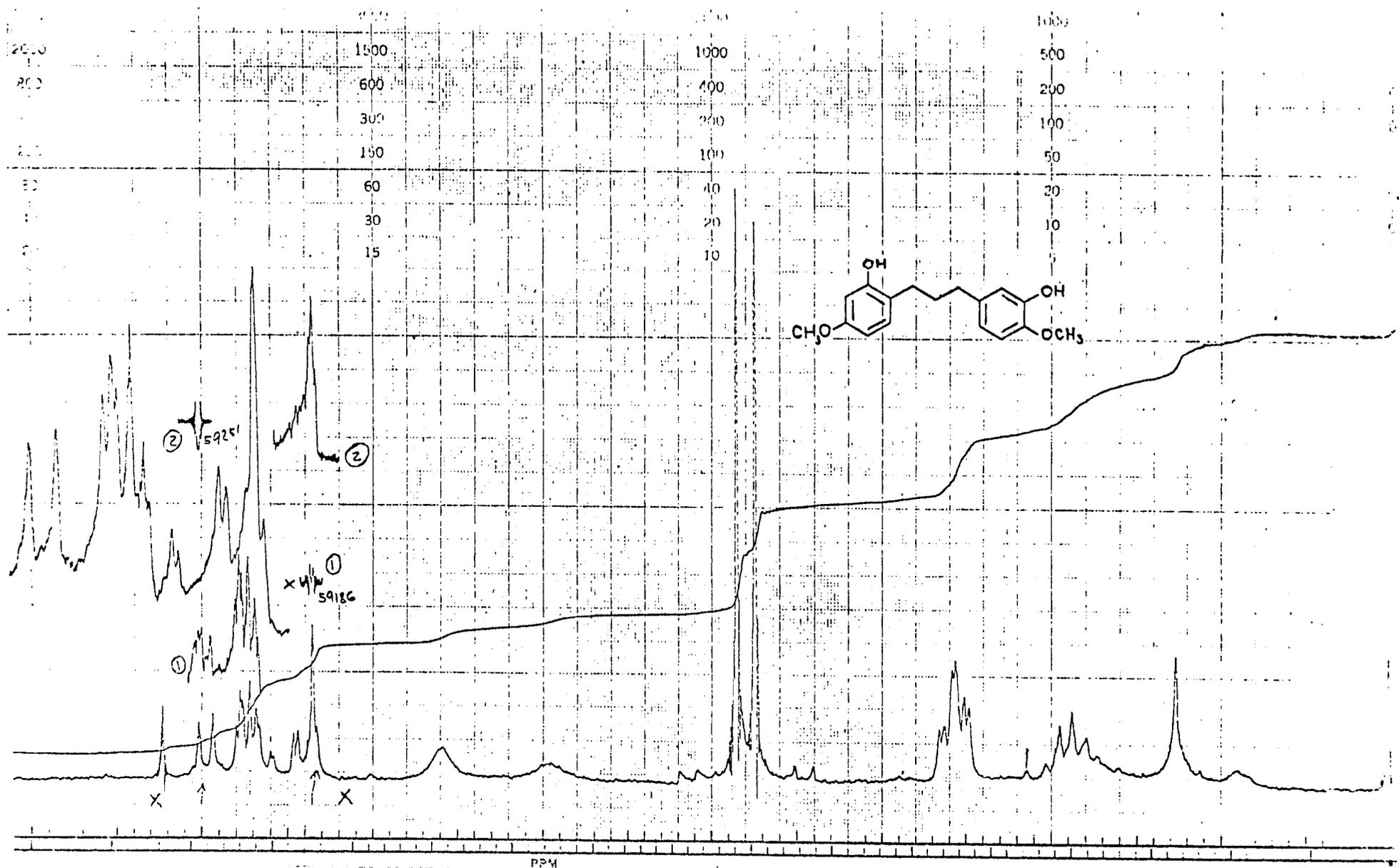


Figura 39 - Espectro de RMN de ^1H do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-propano (7) em CDCl_3 .

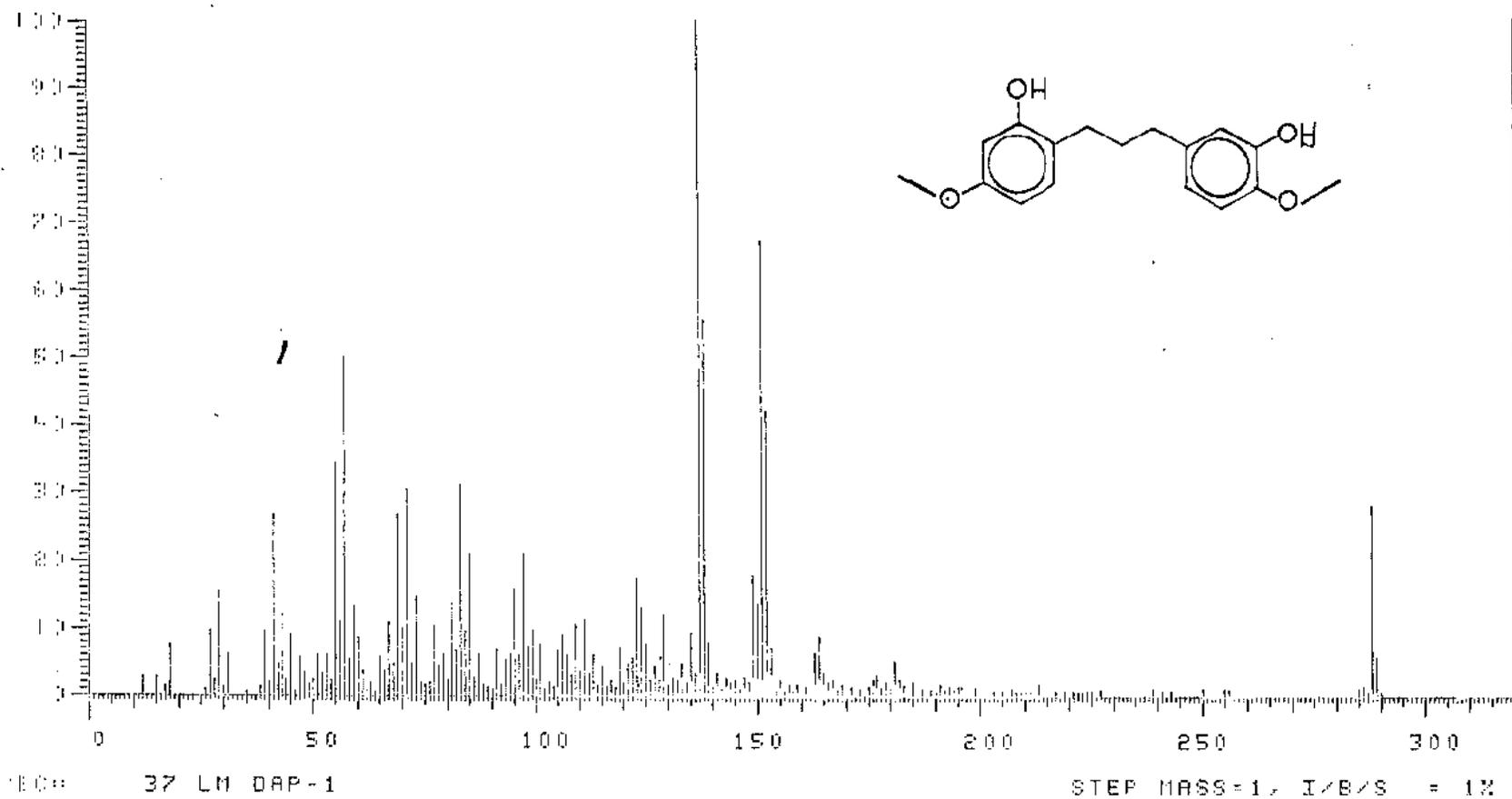


Figura 40 - Espectro de massas do 1-(2'-hidroxi-4'-metoxifenil)-3-(3''-hidroxi-4''-metoxifenil)-propano (7).

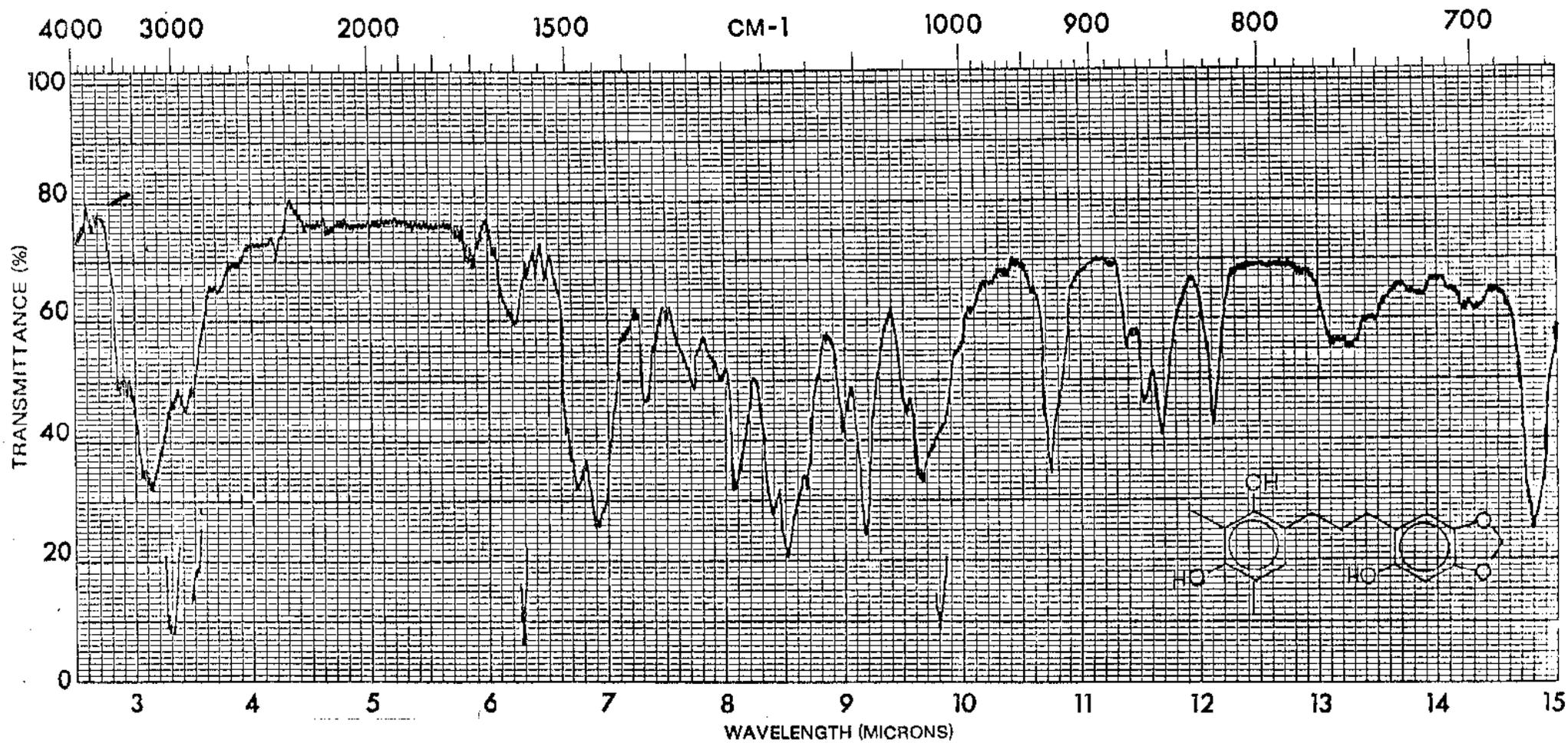


Figura 41 - Espectro de IV do 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenedioxifenil)-propano (8), em pastilha de KBr.

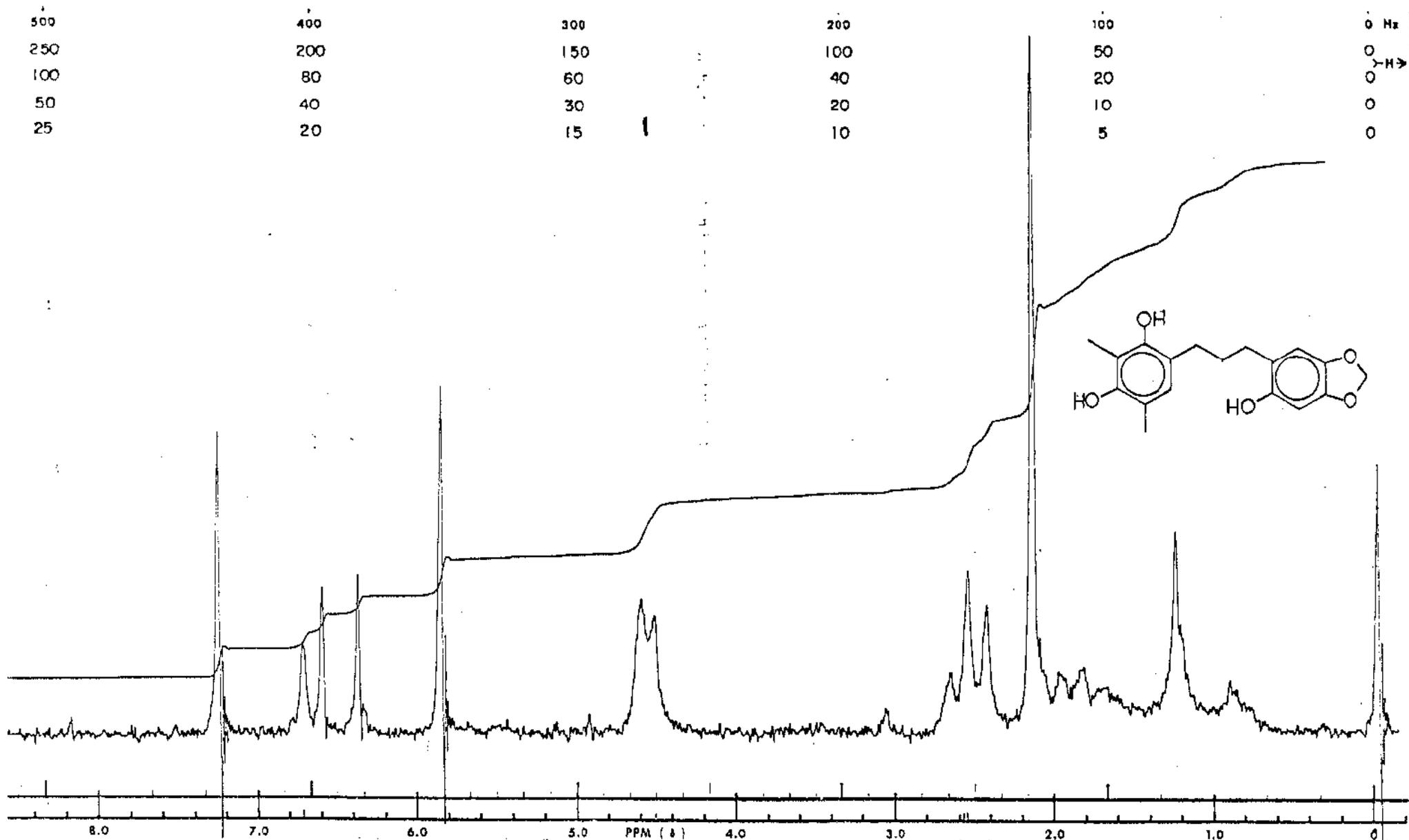


Figura 42 - Espectro de RMN de ¹H do 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano (8) em CDCl₃.

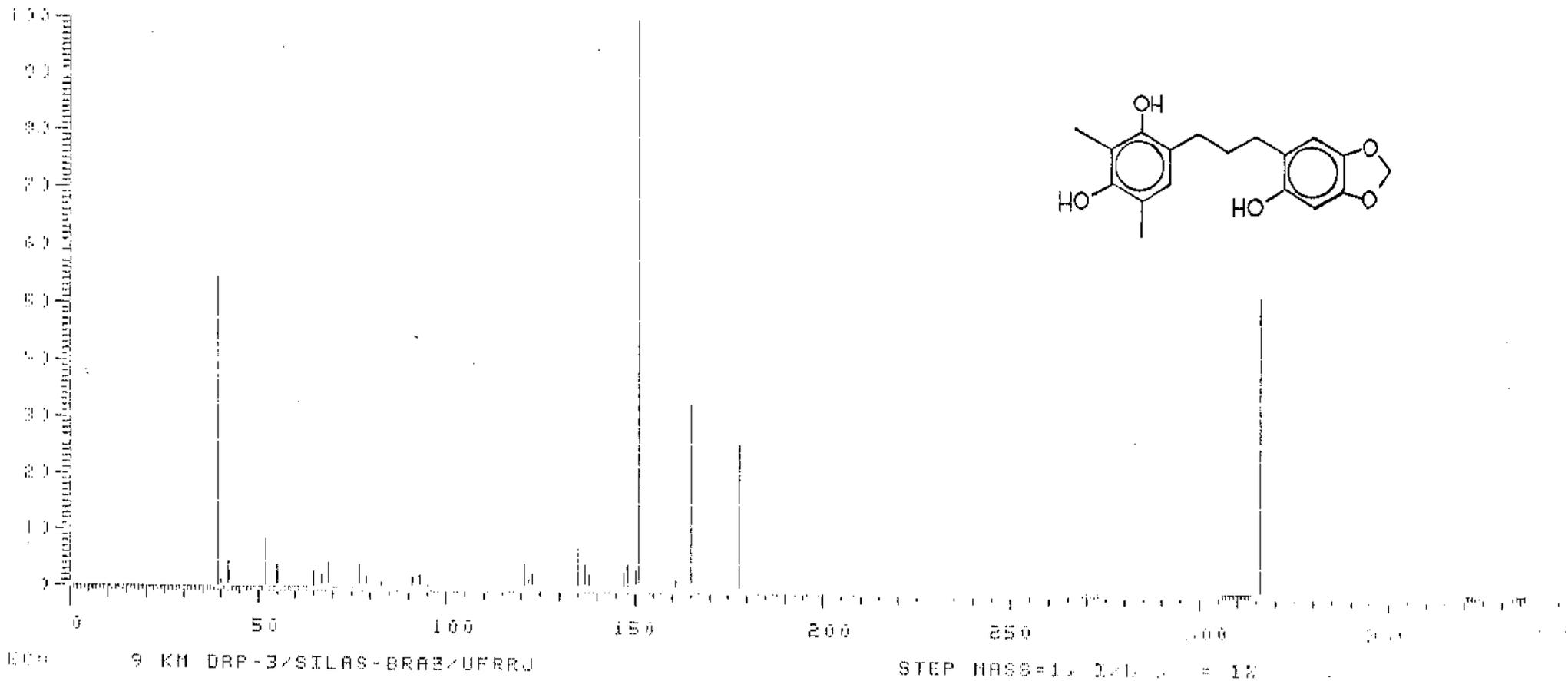


Figura 43 - Espectro de massas do 1-(2',4'-diidroxi-3',5'-dimetilfenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano (8).

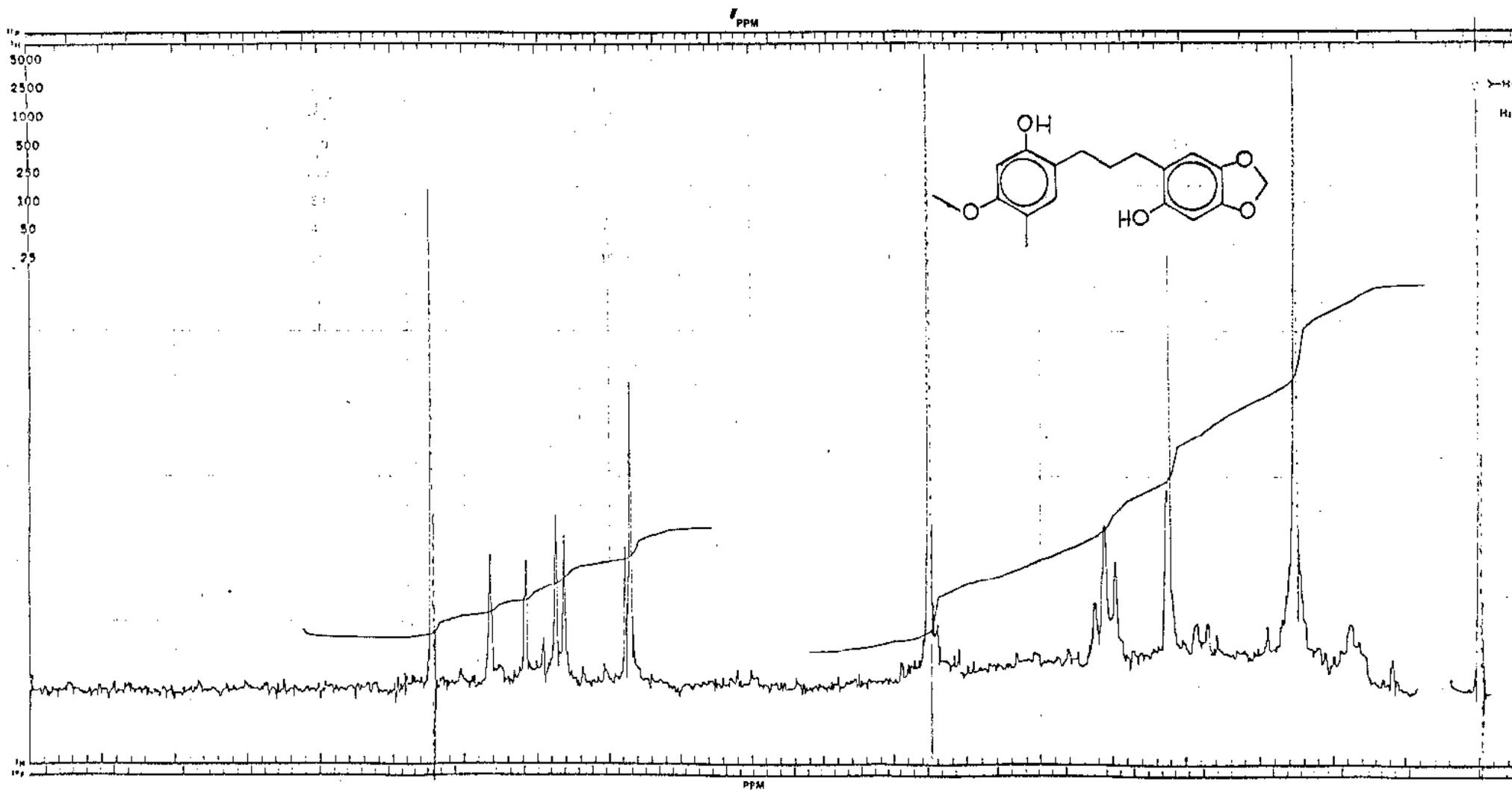


Figura 44 - Espectro de RMN de ¹H do 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano (9) em CDCl₃.

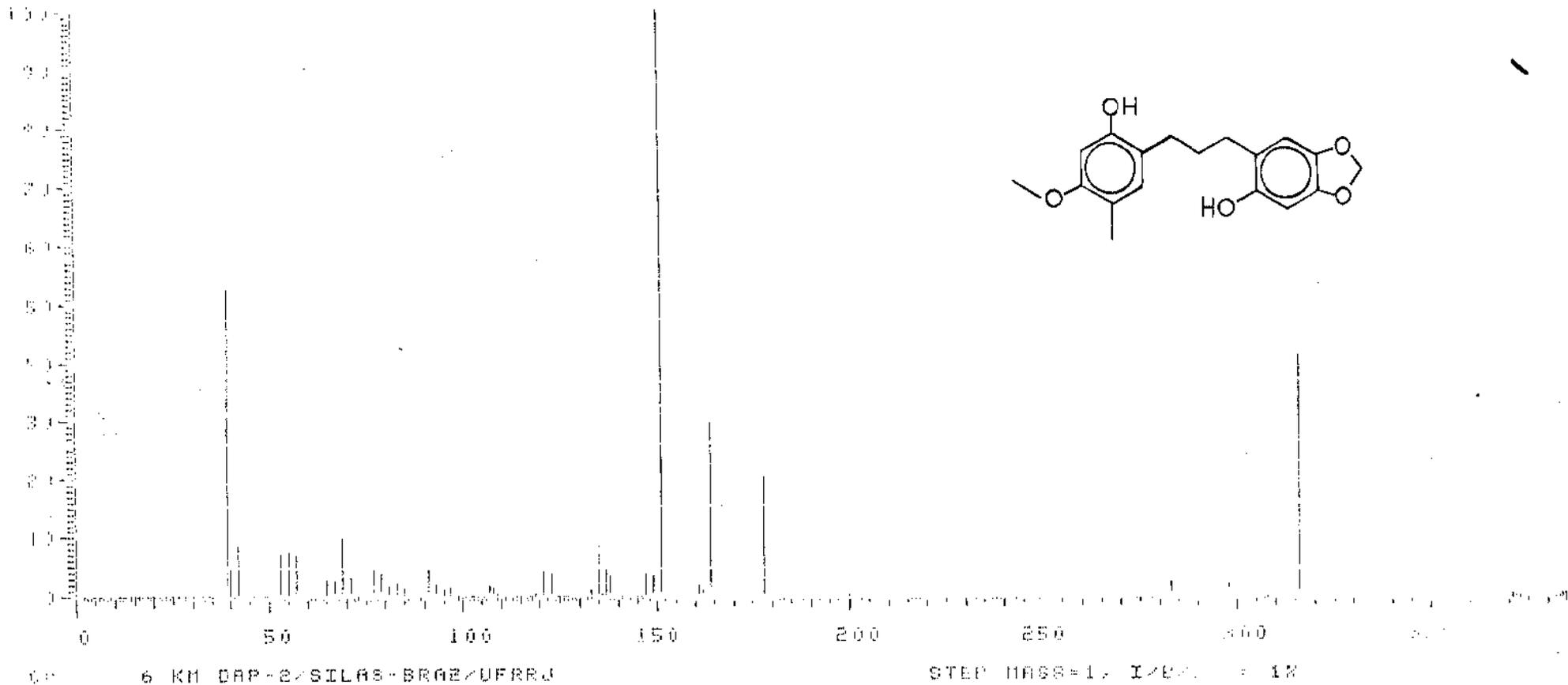


Figura 45 - Espectro de massas do 1-(2'-hidroxi-5'-metil-4'-metoxifenil)-3-(2''-hidroxi-4'',5''-metilenodioxifenil)-propano (9).

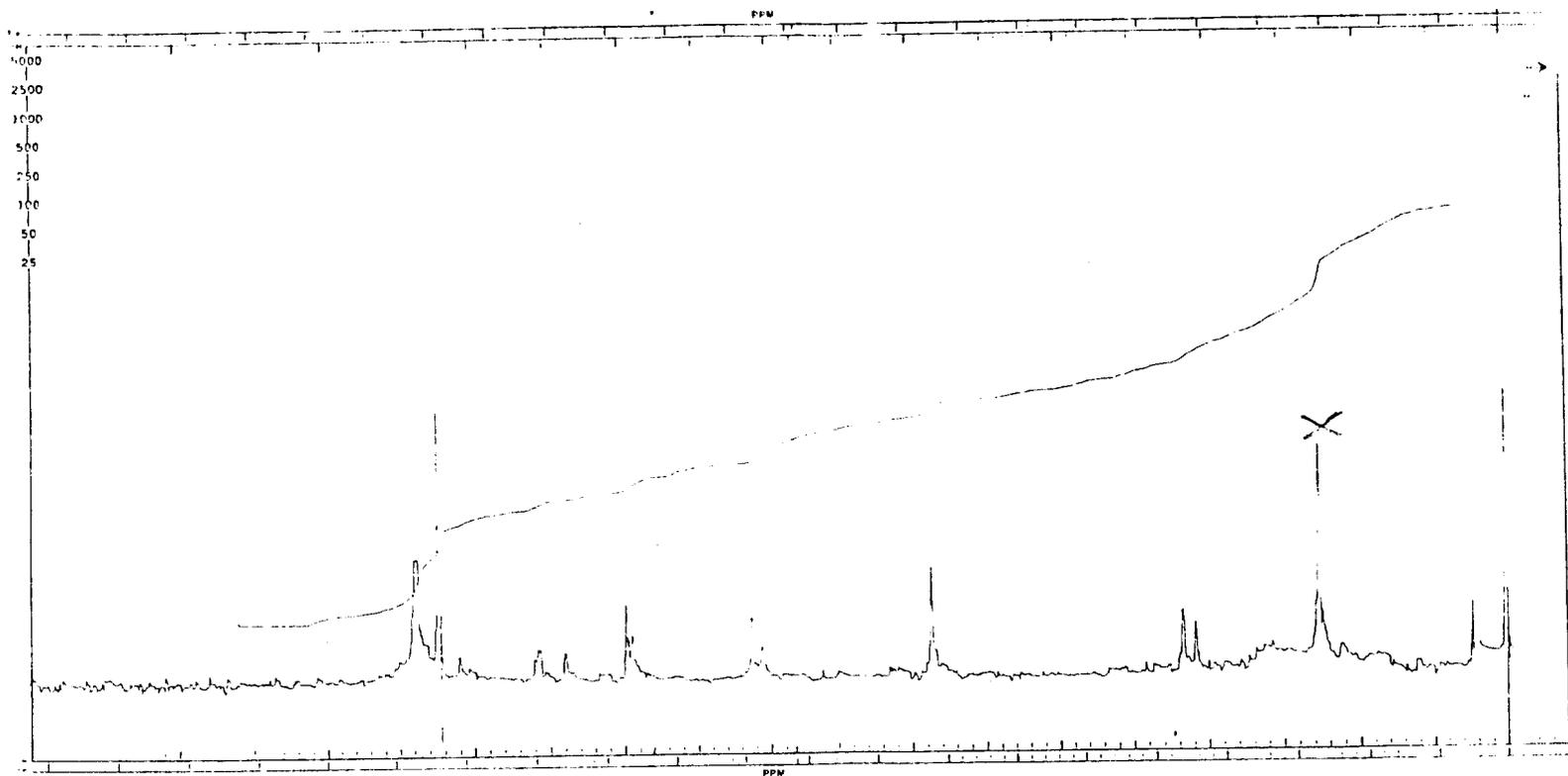


Figura 46 - Espectro de RMN de ^1H da 2-benziloxi-2'-hidroxi-5'metil-4,5-metilenodioxi-4'-metoxichalcona (30) em CDCl_3 .

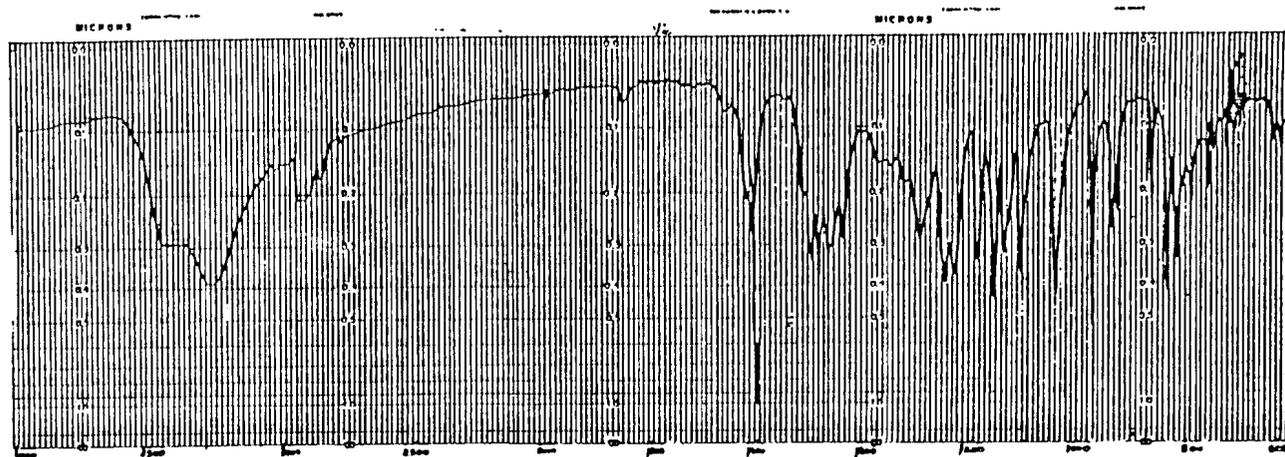


Figura 47 - Espectro de IV do 1,3 diarilpropano natural (VII) extraído de *V. multinervia*, em filme líquido.

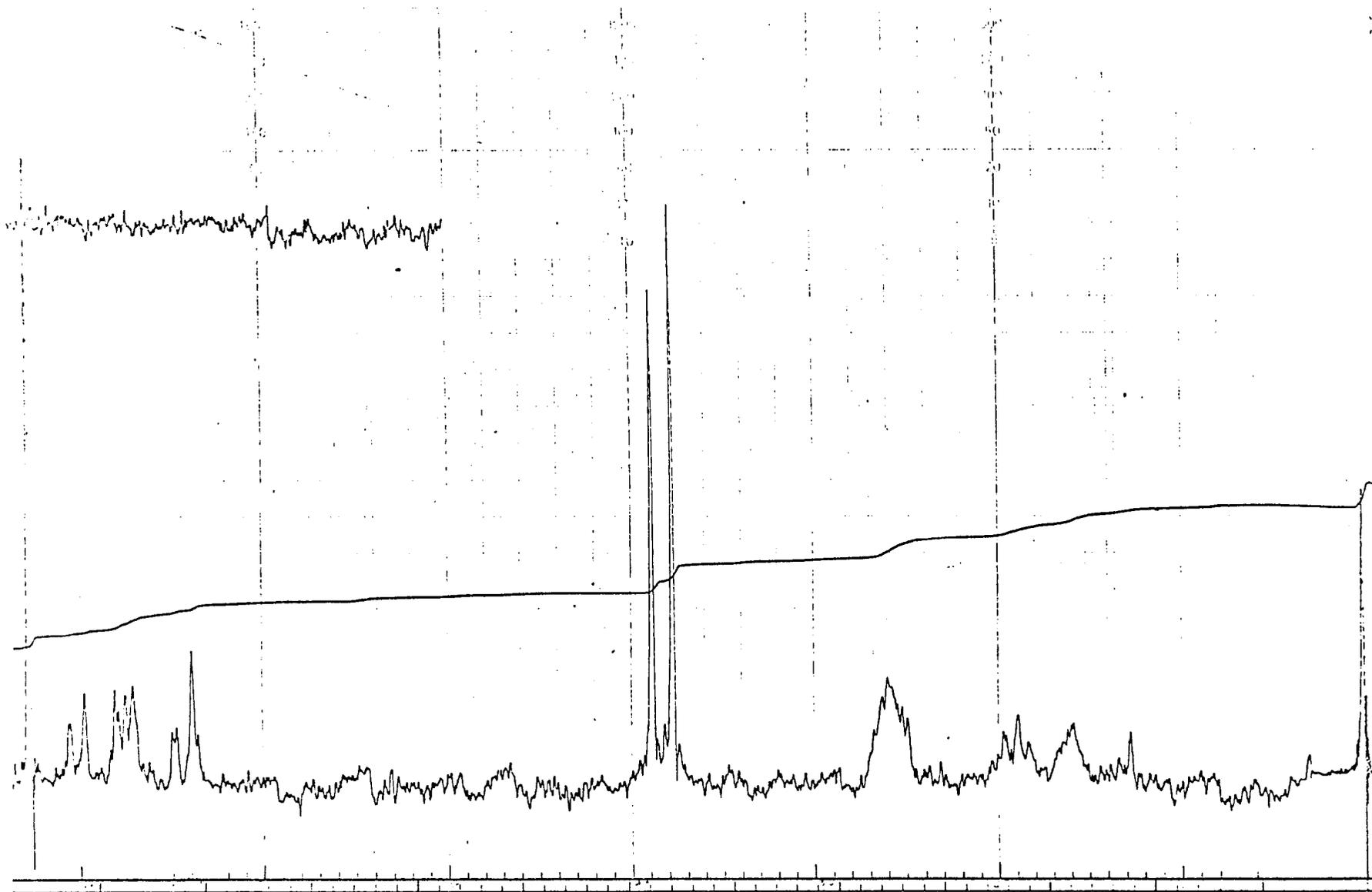


Figura 48 - Espectro de RMN de ^1H de 1,3-diarilpropano natural (VII) extraído de *V. multinervia* em CDCl_3 .

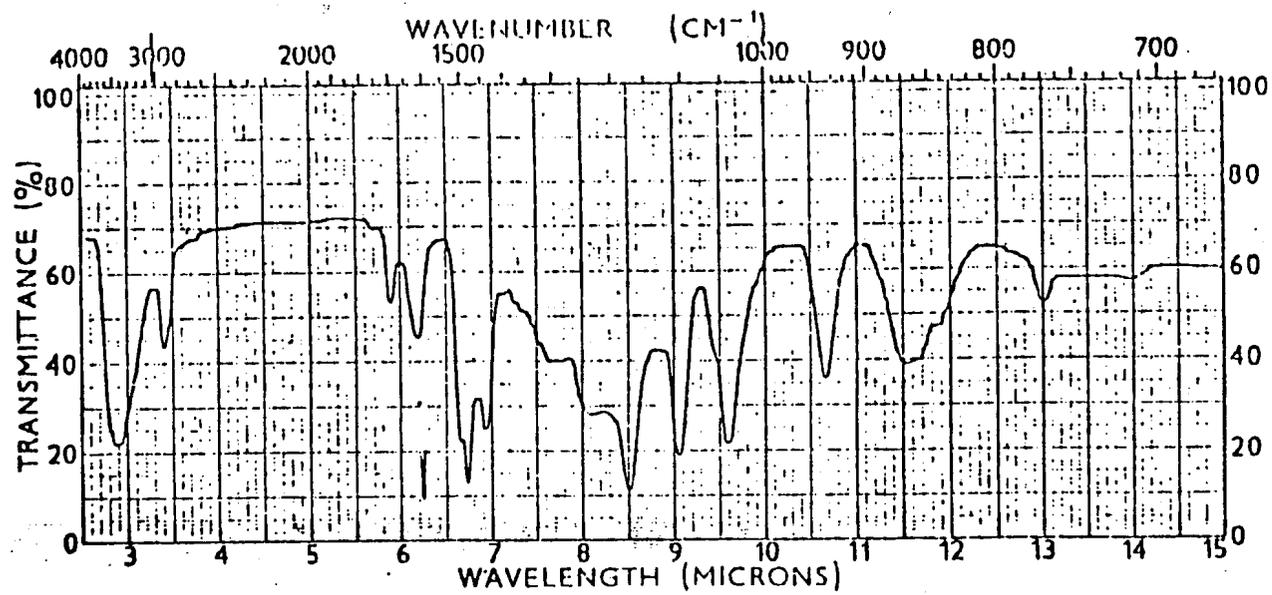


Figura 49 - Espectro de IV do 1,3-diarilpropano natural (VIII) extraído de *I. coriaceae*, em pastilha de KBr.

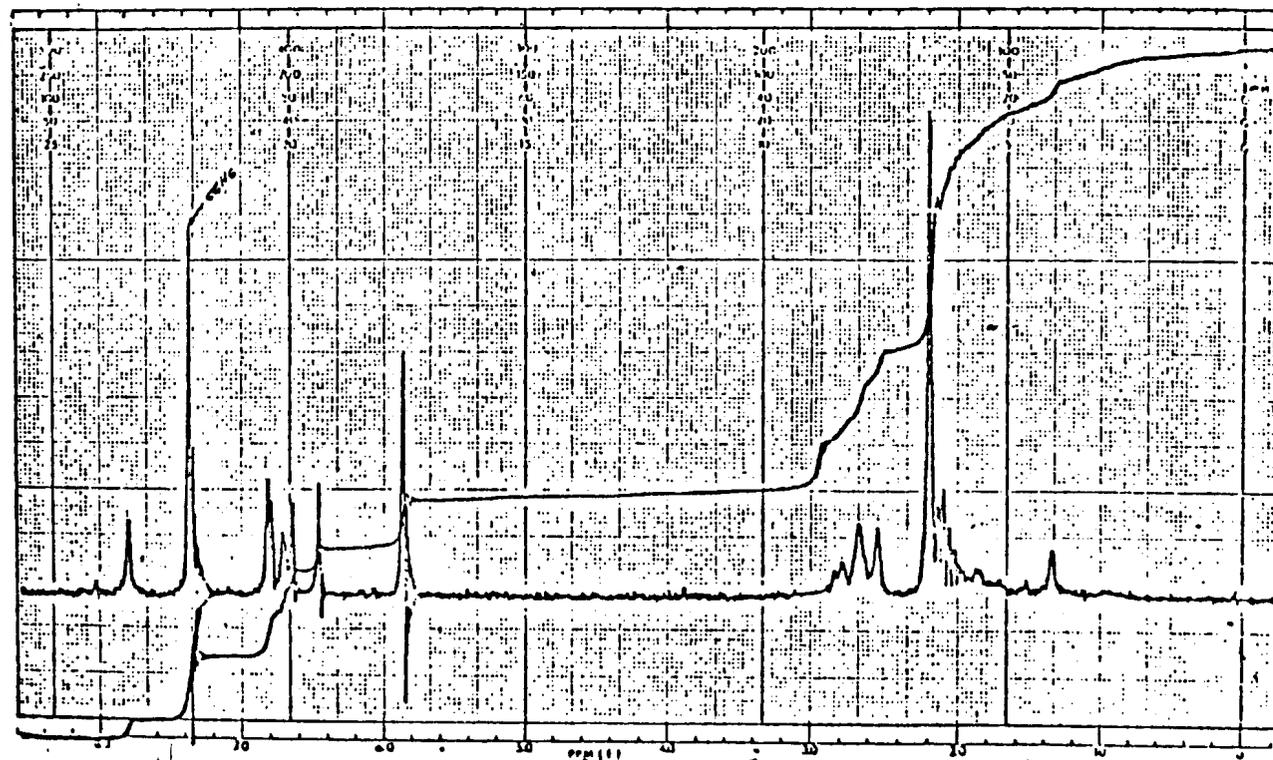


Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H do 1,3-diarilpropano natural (VIII), extraído de *I. coriacea*, em $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

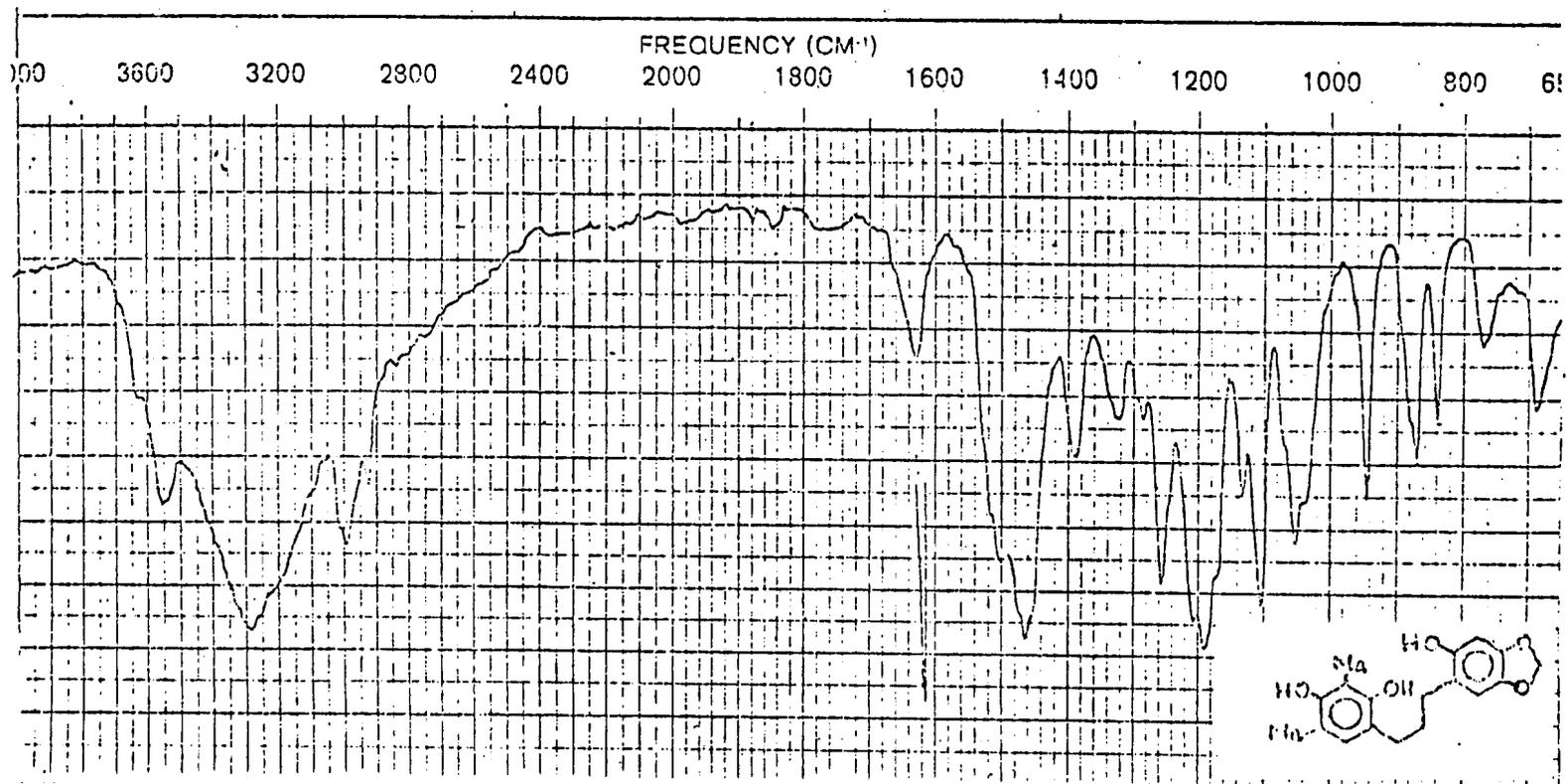


Figura 51 - Espectro de IV do 1,3-diarilpropano natural (VIII) extraído de *I. laevis*, em pastilha de KBr.

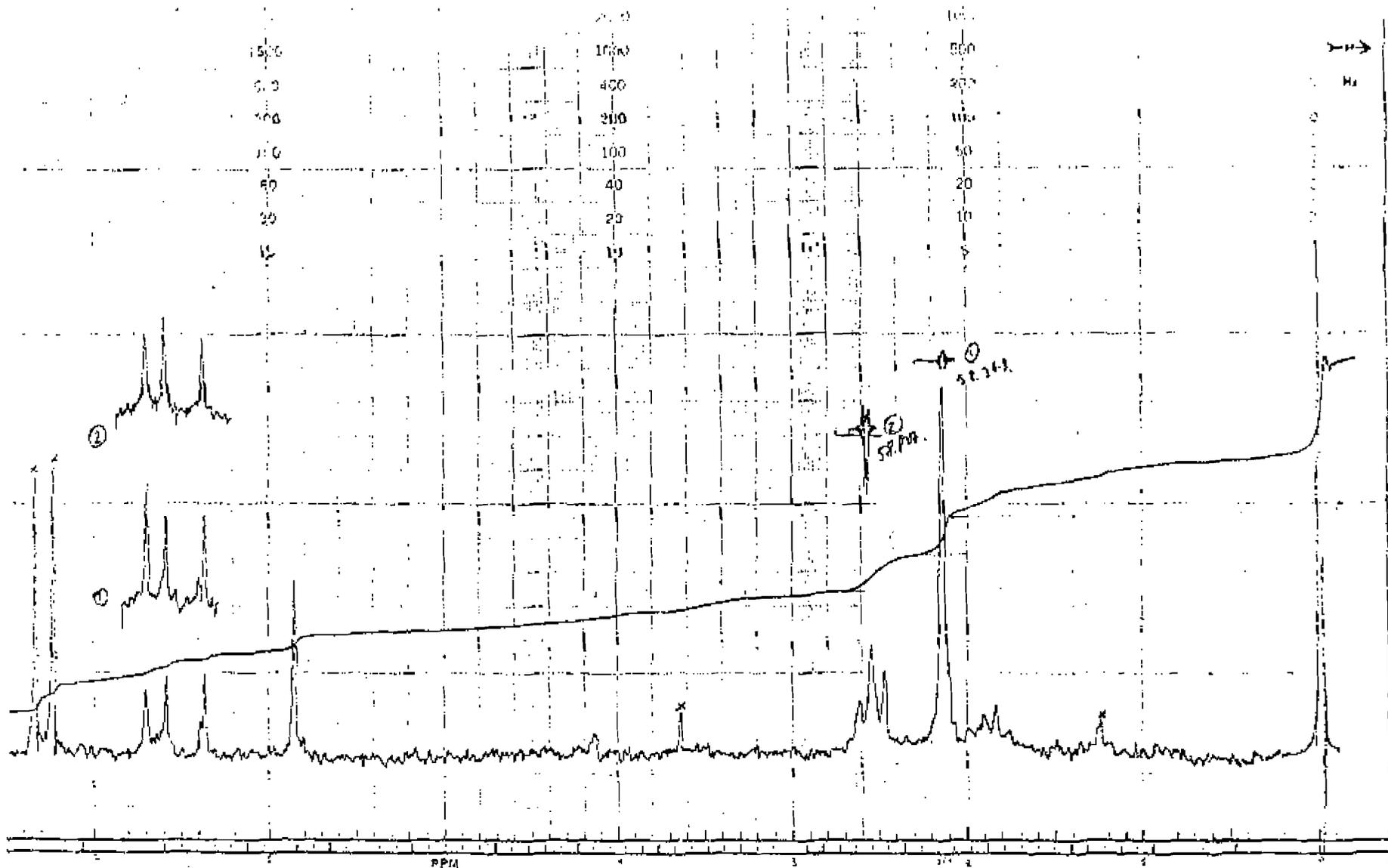


Figura 52 - Espectro de RMN de ^1H do 1,3-diarilpropano natural (VIII), extraído de *I. laevis*, em CDCl_3 .

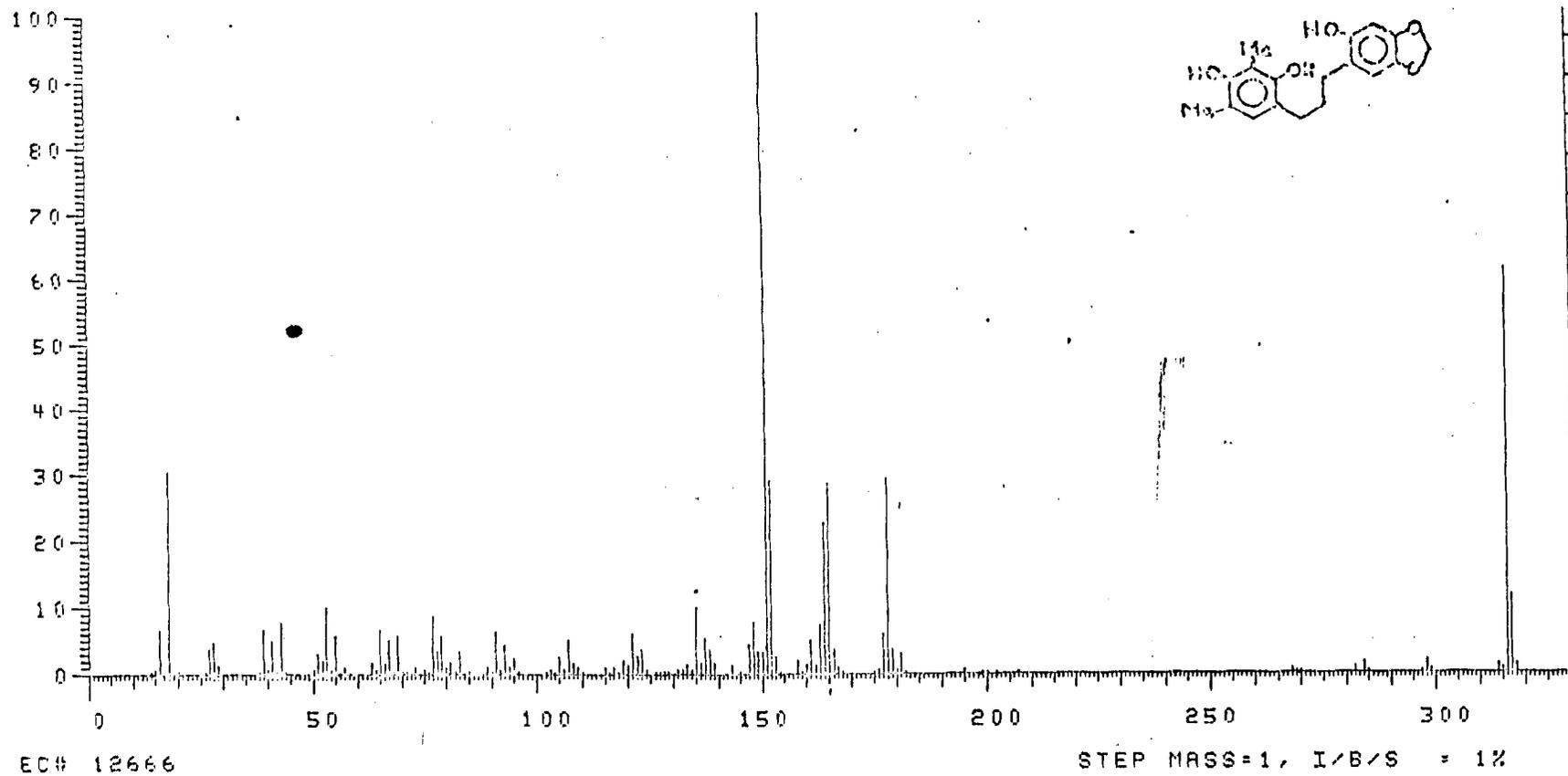


Figura 53 - Espectro de massas do 1,3-diarilpropano natural (VIII) extraído de *I. laevis*.

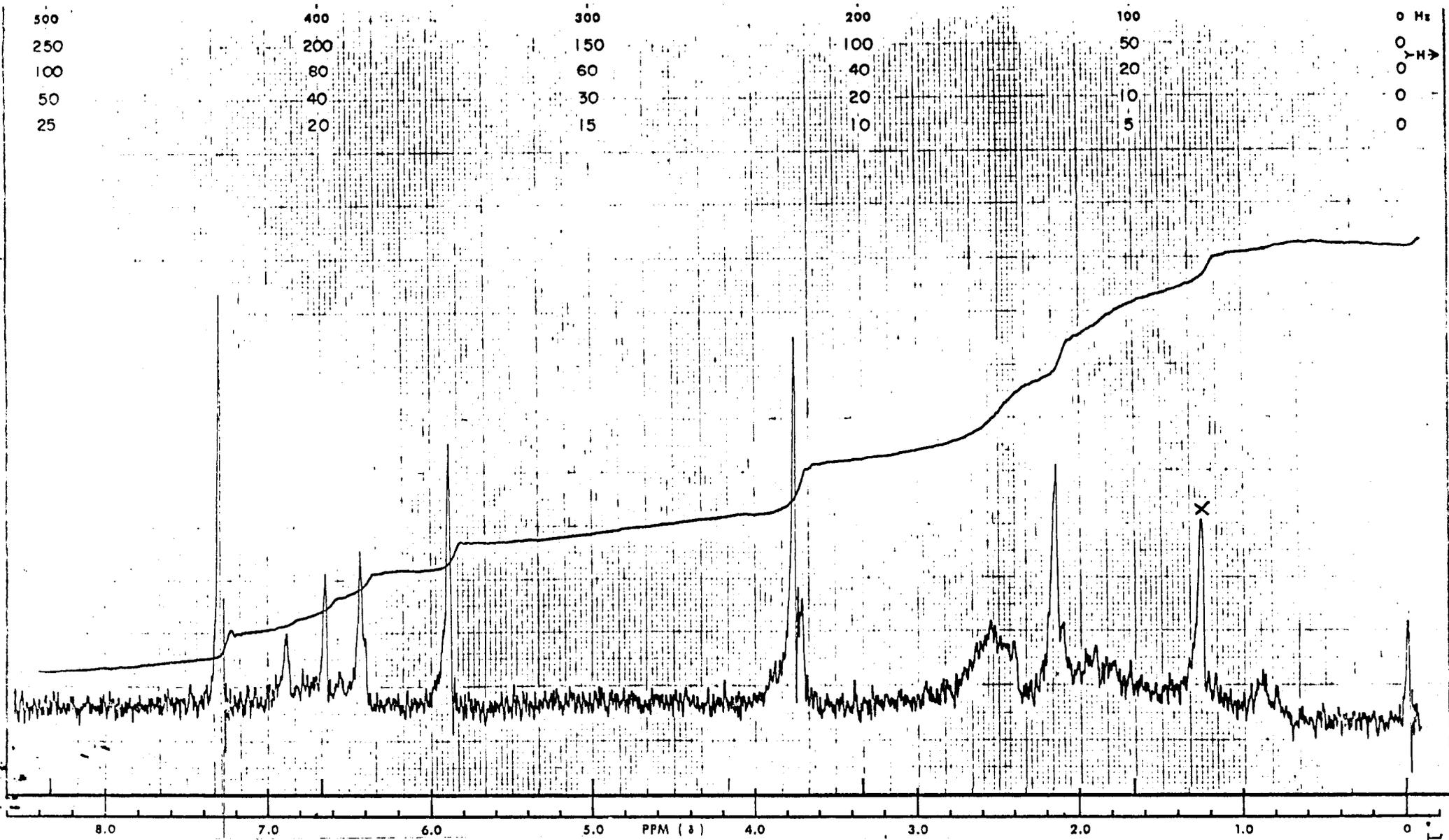


Figura 54 - Espectro de RMN de ^1H do 1,3-diarilpropano natural (IX) extraído de *I. laevis*, em CDCl_3 .

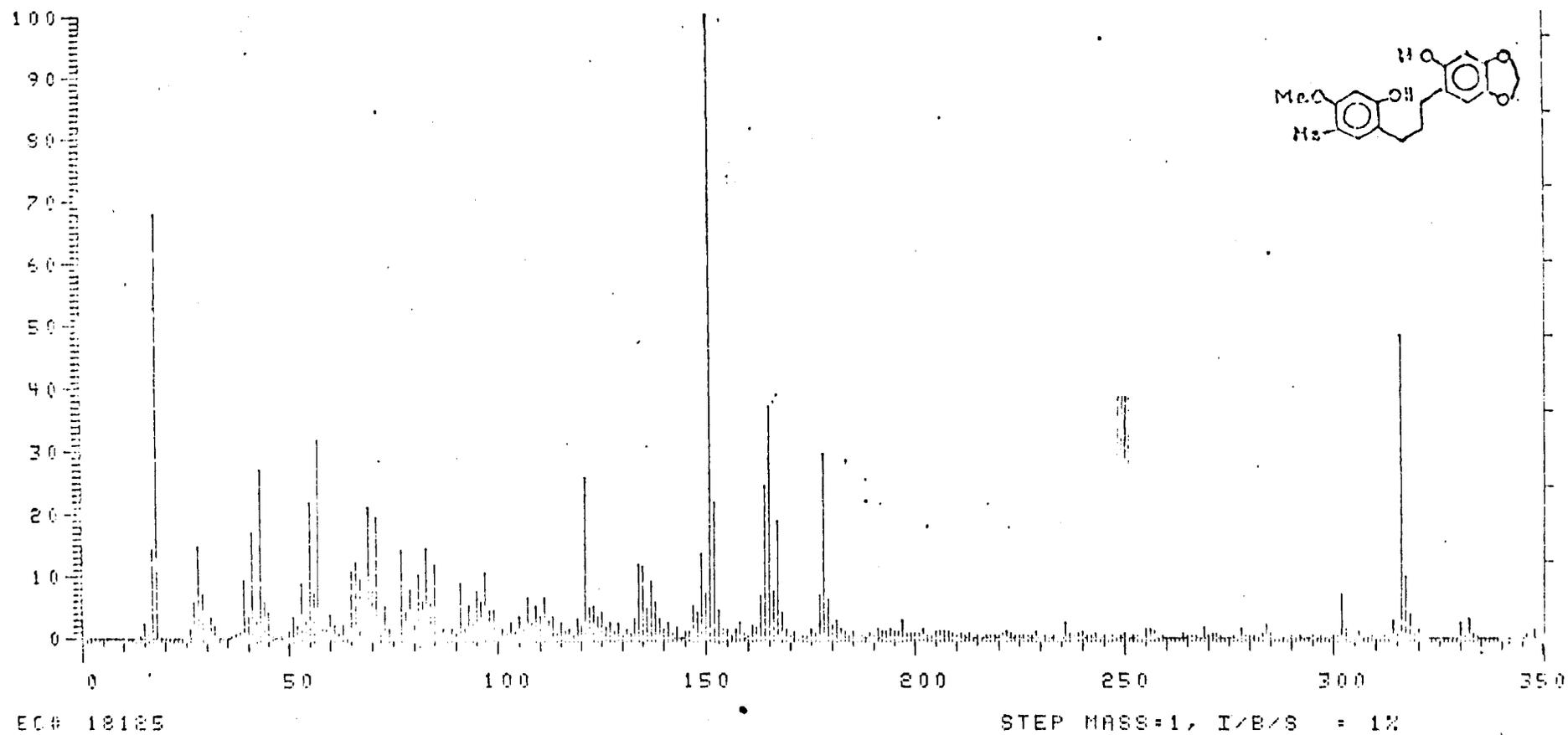
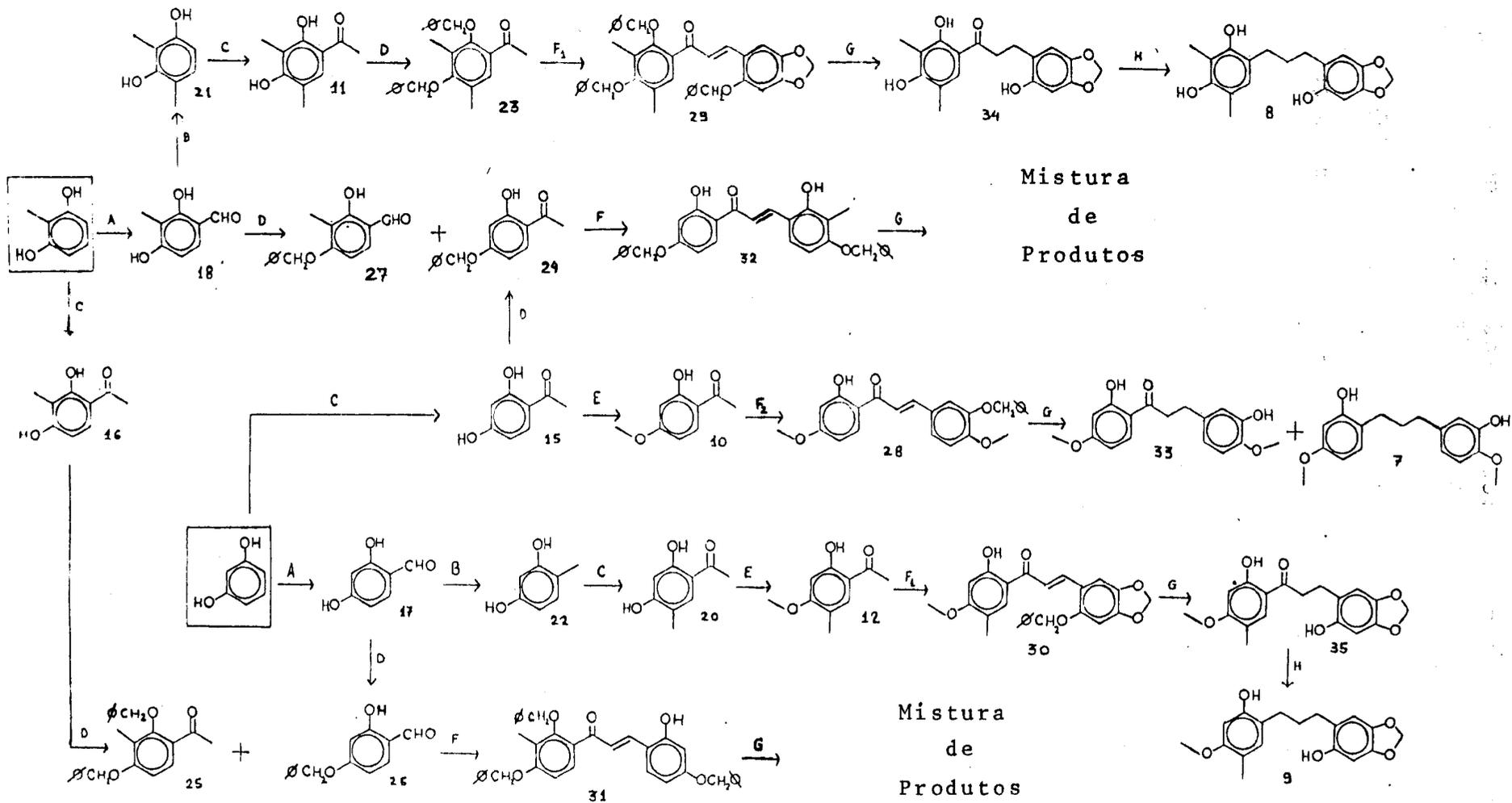


Figura 55 - Espectro de massas do 1,3-diarilpropano natural (IX), extraído de *I. laevis*.



A = 1) $Zn(CH_3)_2$, HCl (aq) / Éter seco ; 2) H_2O / Δ

B = Zn/Hg , HCl conc. / Etanol, Δ

C = 1) CH_3CN , $ZnCl_2$, HCl (aq) / Éter seco ; 2) H_2O / Δ

D = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, KI , K_2CO_3 / Acetona seca, Δ

E = CH_2N_2 (Éter seco) / Metanol seco

F = OH^- / Etanol, Δ $\begin{cases} F_1 \rightarrow + 2\text{-OCH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4,5\text{-OCH}_2\text{O-, benzaldeído} \\ F_2 \rightarrow + 3\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-OCH}_3, \text{benzaldeído} \end{cases}$

G = H_2 , $Pd-C$ (10%), Ac. Acético glacial / Etanol, 50 psi

H = Zn/Hg , HCl conc. / Etanol, Δ