



**Clementina Maria
Moreira dos Santos**

**síntese e avaliação da actividade antioxidante de
2-estirilcromonas**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química dos Produtos Naturais e Alimentos, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva; professor associado com agregação do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

o júri

presidente

Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro
Professor Catedrático do Departamento de Química da
Universidade de Aveiro

Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva
Professor Associado com Agregação do Departamento de
Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Maria Fernanda Martins Borges de
Mesquita**
Professora Auxiliar da Faculdade de Farmácia da
Universidade do Porto

**Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves
Pinto**
Professora Auxiliar do Departamento de Química da
Universidade de Aveiro

agradecimentos

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta tese, agradeço a valiosa orientação científica que me proporcionou como aluna de mestrado, agradeço ainda a disponibilidade e a amizade constantes com que sempre acompanhou este trabalho.

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica, do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, desejo agradecer pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Diana Pinto agradeço a imprescindível colaboração, a disponibilidade e as sugestões que contribuíram, de forma inequívoca para o meu enriquecimento científico, bem como a amizade que dela sempre pude receber.

Ao Lic. Hilário Tavares e à Lic. Cristina Barros, agradeço a disponibilidade que revelaram na obtenção de espectros de RMN e de massa, respectivamente.

À Lic. Lúcia Almeida agradeço o valioso contributo prestado na obtenção das análises elementares.

Aos colegas e amigos do laboratório, agradeço a ajuda e a amizade demonstrada durante este período de convivência.

À Judite e à Diana, pelo apoio, sugestões e conhecimentos de carácter científico prestados ao longo da realização deste trabalho, e ainda pela amizade e bons momentos que com elas tive o prazer de passar no laboratório de investigação de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Agradeço especialmente ao Ricardo, o apoio e dedicação que me foram transmitidos com a dose mesmo certa de paciência e amor.

À Universidade de Aveiro agradeço o apoio financeiro que tornou possível a realização deste trabalho, designadamente através da concessão de uma Bolsa de Mestrado.

Finalmente, desejo agradecer aos meus pais e familiares que sempre me apoiaram e estimularam no sentido de levar a cabo a concretização deste trabalho.

resumo

Na primeira parte desta dissertação reporta-se a síntese de novos derivados de hidroxil-2-estirilcromonas. A síntese destes compostos foi feita recorrendo ao método de Baker-Venkataraman, partindo de 2'-hidroxiacetofenonas e derivados de ácidos cinâmicos, ambos adequadamente substituídos.

Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas analíticas actuais, em especial através de estudos de espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) [espectros de ^1H , de ^{13}C e de INEPT selectivo, estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear e de efeito nuclear de Overhauser (NOE)].

Na segunda parte desta dissertação aborda-se a actividade antioxidante de compostos fenólicos e os métodos para avaliar essa actividade antioxidante. Estudou-se a acção das hidroxil-2-estirilcromonas sintetizadas na primeira parte na redução do radical DPPH*. Verificou-se que a presença de grupos *orto*-di-hidroxilo no anel B destes compostos é essencial para a actividade antirradicalar apresentada por eles.

abstract

In the first part of this dissertation is reported the synthesis of some new hydroxy-2-styrylchromones. The synthesis of these compounds were carried out by a Baker-Venkataraman transformation, starting from 2'-hydroxyacetophenones and cinnamic acid derivatives.

All synthesised compounds were characterised using modern analytical techniques, especially through nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies. The NMR studies include ^1H , ^{13}C , selective INEPT, two dimensional homo and heteronuclear correlated spectroscopy and nuclear Overhauser effect (NOE) experiments.

The second part of this dissertation deal with the antioxidant activity of phenolic compounds. We report the influence of hydroxy-2-styrylchromones, synthesised in the first part, in the reduction of DPPH $^{\bullet}$ radical. The presence of *ortho*-di-hydroxyl groups in the B ring of these compounds are essential for the antiradical activity presented by them.

ABREVIATURAS

Bn – Benzilo

COSY – Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN

δ - Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)

$\Delta\delta$ - Diferença de desvios químicos (em ppm)

d – Duplete

dd – Duplo duplete

DMF – N, N - dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DP – Desvio padrão

EM – Espectrometria de massa

FAB – Ionização por bombardeamento com átomos rápidos

HETCOR – Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN

IE – Impacto electrónico

INEPT – “Insensitive nuclei enhanced by polarization transfer”

Int. rel. – Intensidade relativa

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada

J – Constante de acoplamento (em Hz)

lit. – Literatura

M^+ – Ião molecular

m – Multiplete

m/z – Relação massa/carga (espectrometria de massa)

NOE – Efeito nuclear de Overhauser

OBn – Benziloxilo

$O_2^{\cdot-}$ - Radical superóxido

DPPH \cdot – Radical 2,2-difenil-1-picrilidrazilo

p.f. – Ponto de fusão

Py - Piridina

ppm – Partes por milhão

Rf – Factor de retardo

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono-13

RMN de ^1H – Ressonância magnética nuclear de próton

s – Singuleto

t – Tripleto

tlc – Cromatografia de camada fina

TMS – Tetrametilsilano

ÍNDICE

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Abreviaturas	vi
Índice	viii

PARTE I – Síntese de 2-estirilcromonas

CAPÍTULO 1 – Introdução	3
1.1 – 2-Estirilcromonas: diversidade e versatilidade	5
1.2 – Nomenclatura	6
1.2.1 – Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de 2-estirilcromonas.....	6
1.2.1.1 – 2'-Cinamoíloxiacetofenonas	6
1.2.1.2 – 1,5-Diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas.....	7
1.2.1.3 – Outros compostos intermediários.....	8
1.2.2 – Nomenclatura de 2-estirilcromonas	9
1.3 – Métodos de síntese de 2-estirilcromonas	9
1.3.1 – Condensação de Allan-Robinson	10
1.3.2 – Condensação aldólica / ciclização oxidativa	10
1.3.3 – Reacção de Wittig intramolecular	11
1.3.4 – Condensação de 2-metilcromonas com benzaldeídos	12
1.3.5 – Rearranjo de Baker-Venkataraman	12

CAPÍTULO 2 – Preparação dos reagentes de partida na síntese de 2-estirilcromonas	15
2.1 - Monobenzilação da 2',4'- e da 2',6'-di-hidroxiacetofenonas	17
2.2 - Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona	18
2.3 - Benzilação de ácidos hidroxicinâmicos	20
CAPÍTULO 3 – Síntese de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman	23
3.1 – Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas	25
3.2 – Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas	27
3.3 – Síntese de benziloxi-2-estirilcromonas	29
3.4 – Desbenzilação de benziloxi-2-estirilcromonas	33
CAPÍTULO 4 – Caracterização estrutural dos compostos sintetizados	35
4.1 – Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)	37
4.1.1 - Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas	37
4.1.2 - Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas	42
4.1.3 - Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas	46
4.1.4 - Caracterização de hidroxiloxi-2-estirilcromonas	51
4.1.5 – Caracterização de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas	56
4.2 – Caracterização por espectrometria de massa (MS)	62
4.2.1 - Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas	62
4.2.2 - Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas	64
4.2.3 - Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas	66
4.2.4 - Caracterização de hidroxiloxi-2-estirilcromonas	68
4.2.5 - Caracterização de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas	70

CAPÍTULO 5 – Parte experimental	73
5.1 – Solventes, sílicas e equipamento utilizado	75
5.2 – Síntese dos reagentes de partida na síntese de 2-estirilcromonas	76
5.2.1 – Síntese da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona	76
5.2.2 – Síntese da 2',4'-di-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona	77
5.2.3 – Protecção dos grupos hidroxilo de ácidos hidroxicinâmicos	79
5.2.3.1 – Benzilação de ácidos hidroxicinâmicos	79
5.2.3.2 – Hidrólise de benziloxicinamatos de benzilo	81
5.3 – Síntese de benziloxi-2-estirilcromonas pelo método de Baker–Venkataramann	82
5.3.1 – Cinamoilação da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e das 2'-benziloxi- e 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenonas	82
5.3.1.1 – Utilizando o cloreto de cinamoílo	82
5.3.1.2 – Utilizando os ácidos cinâmicos	85
5.3.2 – Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas	89
5.3.3 – Síntese de benziloxi-2-estirilcromonas	97
5.3.3.1 – Método 1	97
5.3.3.2 – Método 2	98
5.3.4 – Síntese de hidroxi-2-estirilcromonas	110
CAPÍTULO 6 – Bibliografia	117

PARTE II – Avaliação da actividade antioxidante

CAPÍTULO 1 – Introdução	123
1.1 – Flavonóides: origem e funções	125
1.2. – Antioxidantes	125

1.3 – Acção antioxidante dos flavonóides	126
1.3.1 – Actividade antirradicalar	127
1.3.1.1 – Radical hidroxilo	127
1.3.1.2 – Radical superóxido	130
1.3.2 – Actividade antilipoperoxidante	132
1.3.3 – Actividade quelante	136
1.4 – Métodos para a avaliação da actividade antirradicalar	138
1.4.1 – Sistema hipoxantina/xantina oxidase	139
1.4.2 – Radical peróxilo	140
1.4.3 – Radical DPPH	140
CAPÍTULO 2 – Apresentação e discussão de resultados	143
2.1 – Influência do solvente no método do radical DPPH*	145
2.2 – Aplicação do método do radical DPPH* em 2-estirilcromonas. e alguns compostos comerciais	147
2.2.1 – Utilizando soluções de 10% DMSO e 90% etanol	147
2.2.2 – Utilizando soluções de 100% DMSO	151
2.3 – Influência da concentração das 2-estirilcromonas e ácidos cinâmicos na captação do radical DPPH*	153
CAPÍTULO 3 – Materiais e metodologia experimental	159
3.1 – Reagentes e equipamento	161
3.2 – Procedimento experimental	161
3.2.1 – Protocolo experimental	161
3.2.2 – Cálculos	162
CAPÍTULO 4 – Bibliografia	163

Parte I

SÍNTESE DE 2-ESTIRILCROMONAS

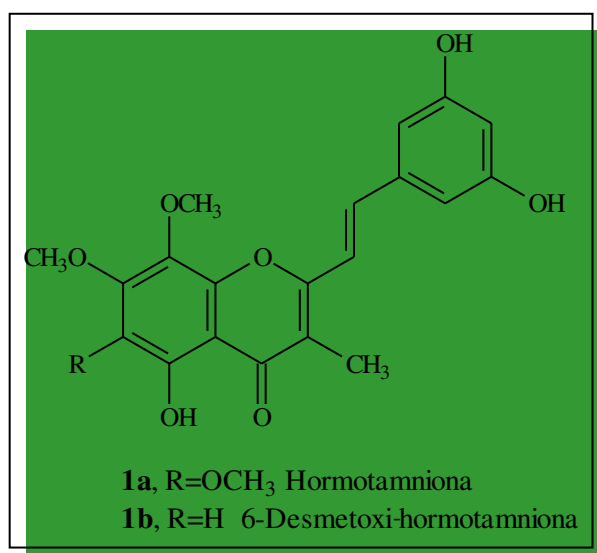
CAPÍTULO 1 – Introdução

1.1– 2-Estirilcromonas: diversidade e versatilidade

*A*s cromonas pertencem à família dos compostos heterocíclicos e encontram-se amplamente distribuídas no Reino Vegetal.^{1,2} A descoberta de que muitos destes compostos eram os responsáveis pela actividade medicinal de algumas plantas, levou a um crescente interesse tanto no isolamento como na síntese deste tipo de compostos.^{1,3}

Certos derivados de cromonas, naturais e/ou sintéticos, desempenham variadíssimas funções biológicas entre as quais se salientam a actividade citotóxica contra células cancerosas, actividade antialérgica, anti-inflamatória, antitumoral e antioxidante. Possuem ainda a capacidade de inibir a actividade de algumas enzimas, como a ATPase mitocondrial, oxidorreductases e cinases.^{4,5,6}

Apesar da abundância relativa das cromonas, há classes de compostos desta família que são pouco abundantes na natureza, como é o caso das 2-estirilcromonas. Até ao momento, são conhecidas somente duas 2-estirilcromonas naturais: a hormotamniona (**1a**, caracterizada em 1986) e a 6-desmetoxi-hormotamniona (**1b**, caracterizada em 1991), as quais foram isoladas de extractos da alga *Chrysophaeum taylori* existente na costa nordeste de Porto Rico.⁷





As 2-estirilcromonas têm sido alvo de intensas pesquisas científicas, devido essencialmente à sua possível utilização na indústria farmacêutica. Estudos de actividade biológica revelaram que a hormotamniona (**1a**) apresenta actividade citotóxica contra algumas células cancerosas humanas, nomeadamente contra células leucémicas P388.⁶ A actividade antialérgica, antitumoral e anticancerígena de algumas 2-estirilcromonas sintéticas também já foi comprovada.⁸

Apesar da literatura não referir especificamente a actividade antioxidante de 2-estirilcromonas, considerou-se pertinente a síntese deste tipo de compostos tendo em vista a avaliação da actividade antioxidante. Se tivermos em atenção que estes compostos possuem uma parte de cromona e outra de um derivado cinâmico e que diversos compostos destas duas famílias apresentam actividade antioxidante significativa, considerou-se que as 2-estirilcromonas são compostos com elevado potencial para poderem apresentar actividade antioxidante. Assim sendo, assentamos este estudo na síntese de mono- e de poli-hidroxi-2-estirilcromonas.

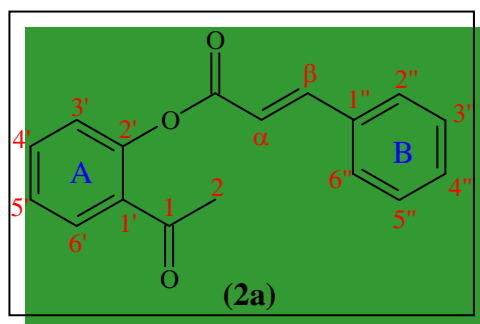
1.2 – Nomenclatura

Ao longo deste estudo sintetizaram-se uma diversidade de compostos, pelo que torna-se necessário indicar o sistema de numeração usado para uma fácil identificação e caracterização dos mesmos.

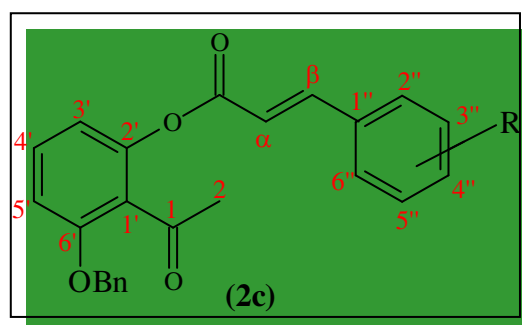
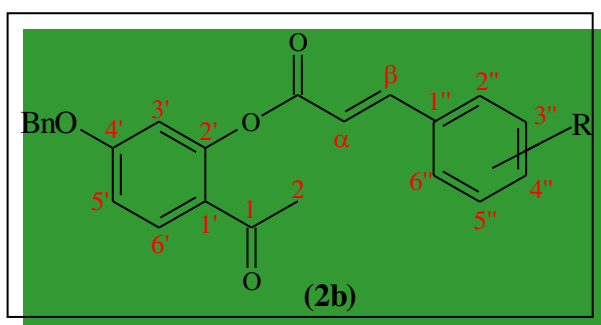
1.2.1 – Nomenclatura de compostos intermediários na síntese de 2-estirilcromonas

1.2.1.1 – 2'-Cinamófloxiacetofenonas

As acetofenonas monocinamoiladas são compostos intermediários na síntese de 2-estirilcromonas, pelo método de Baker-Venkataraman. O sistema de numeração é o indicado pela estrutura (**2a**),^{8,9} o qual é recomendado pela IUPAC.¹⁰

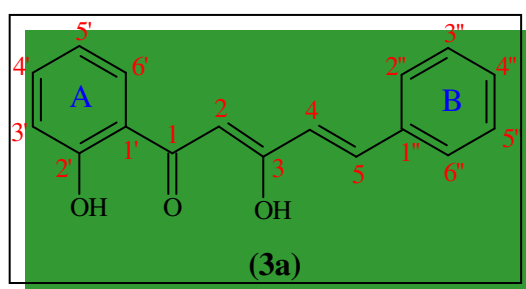


No entanto, por uma questão de simplicidade, introduziu-se uma alteração no sistema de numeração desta estrutura com vista a facilitar a comparação da caracterização estrutural dos diversos derivados por RMN e EM. Assim, ao carbono ao qual está ligado o grupo cinamoíloxilo atribui-se-lhe a posição 2', independentemente do tipo de substituição presente (**2b** e **2c**).

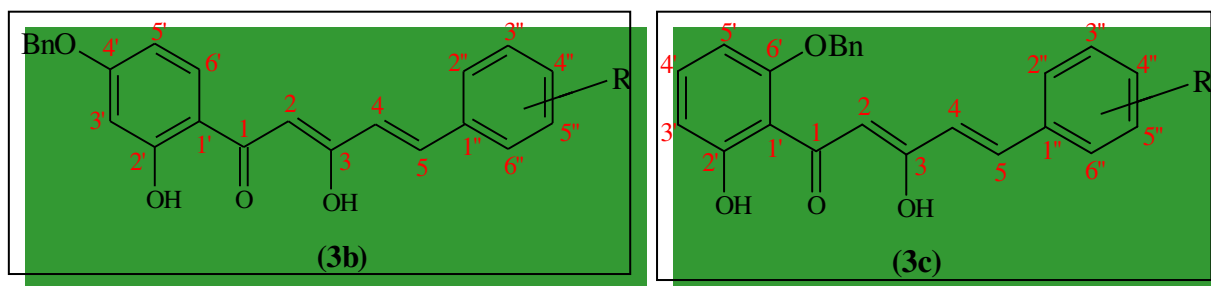


1.2.1.2 – 1,5-Diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas

As 5-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (**3a**) também são compostos intermediários na síntese de 2-estirilcromonas e foram considerados como compostos de cadeia alifática insaturada com uma função cetónica.^{8,10}

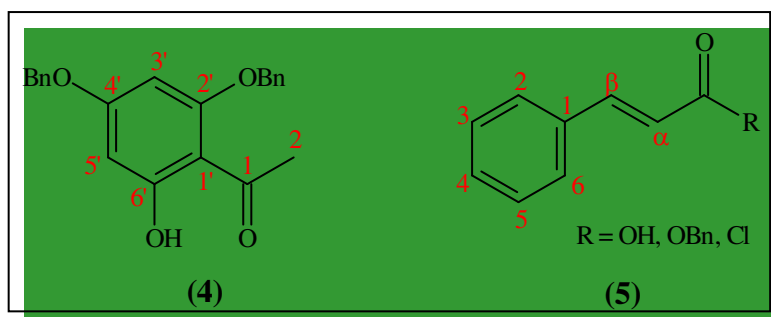


Também neste caso foi necessário efectuar uma alteração similar à referida para as 2'-cinamóloxiacetofenonas e tendo o mesmo objectivo. Neste caso, ao carbono do grupo 1-fenilo ao qual está ligado o grupo hidroxilo atribui-se-lhe a posição 2', independentemente do tipo de substituinte presente (**3b** e **3c**).



1.2.1.3 – Outros compostos intermediários

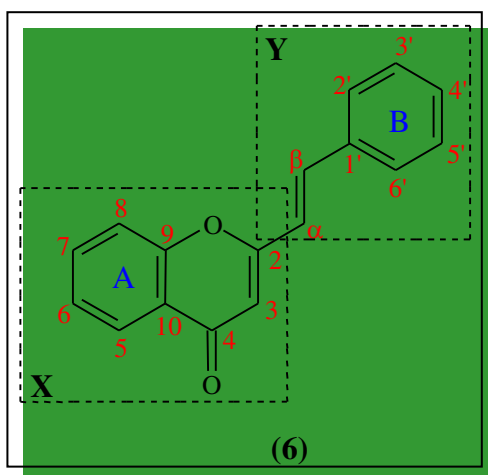
Ao longo deste trabalho foram sintetizados outros tipos de compostos como sejam a 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona, a 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e também a 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**4**) e os compostos cujo esqueleto estrutural é representado pela estrutura (**5**), que são os ácidos cinâmicos, os cinamatos de benzilo e o cloreto de cinamóilo. A nomenclatura e sistemas de numeração são os recomendados pela IUPAC.^{8,10}



1.2.2 – Nomenclatura de 2-estirilcromonas

As cromonas cuja síntese e caracterização estrutural será descrita ao longo deste trabalho, são compostos com esqueleto estrutural do tipo (6).^{8,9}

A designação de 2-estirilcromonas resulta de serem cromonas [parte X da estrutura (6)], e de terem no carbono C-2 um grupo estirilo [parte Y da estrutura (6)]. O sistema de numeração que será usado neste trabalho é o que está apresentado na figura (6).

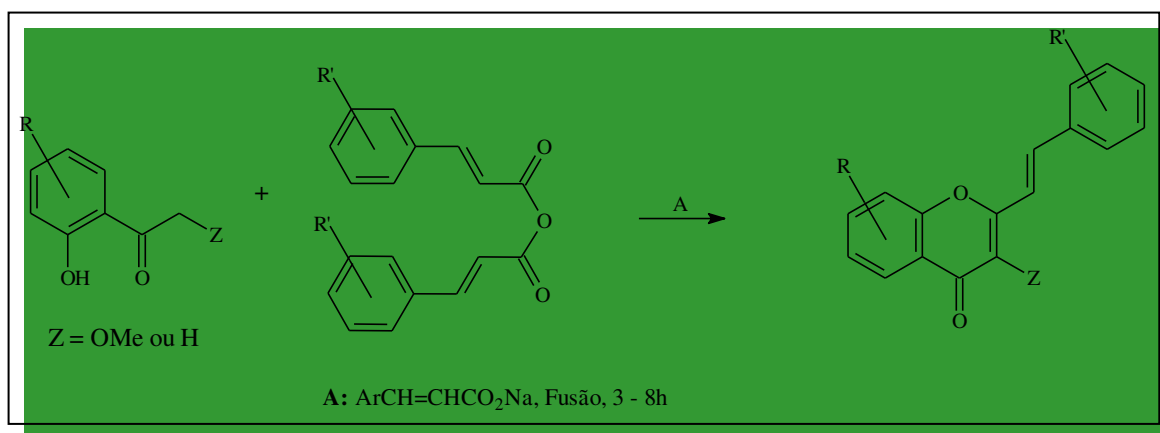


1.3 - Métodos de síntese de 2-estirilcromonas

O elevado interesse nas aplicações potenciais de 2-estirilcromonas levou ao aparecimento de várias rotas de síntese para estes compostos. Faz-se em seguida uma ligeira abordagem aos seus principais métodos de síntese, dando especial ênfase aquele que será usado neste trabalho. Assim, pode-se classificar os métodos de síntese de 2-estirilcromonas em cinco tipos,^{7,8} dos quais se faz uma descrição sucinta em seguida.

1.3.1 - Condensação de Allan – Robinson

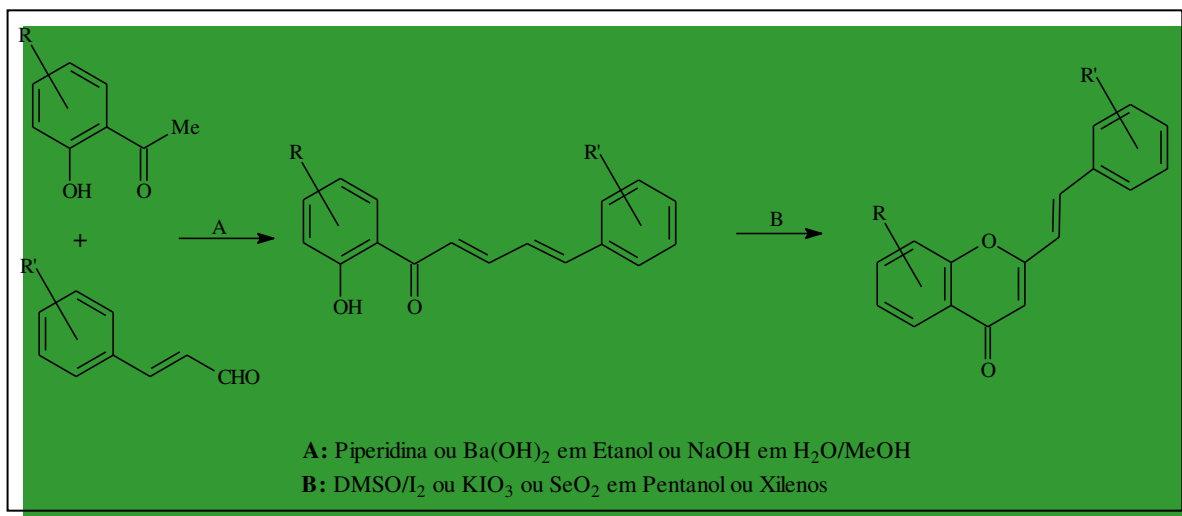
É um dos métodos mais antigos^{7,11} e envolve a condensação de um anidrido cinâmico com uma 2'-hidroxiacetofenona poli-oxigenada (grupos hidroxilo e/ou metoxilo), na presença do correspondente cinamato de sódio ou de potássio (Esquema I). As condições severas (~180 °C, sem solvente) impõem limites na aplicabilidade deste método.¹²



ESQUEMA I

1.3.2 - Condensação aldólica / ciclização oxidativa

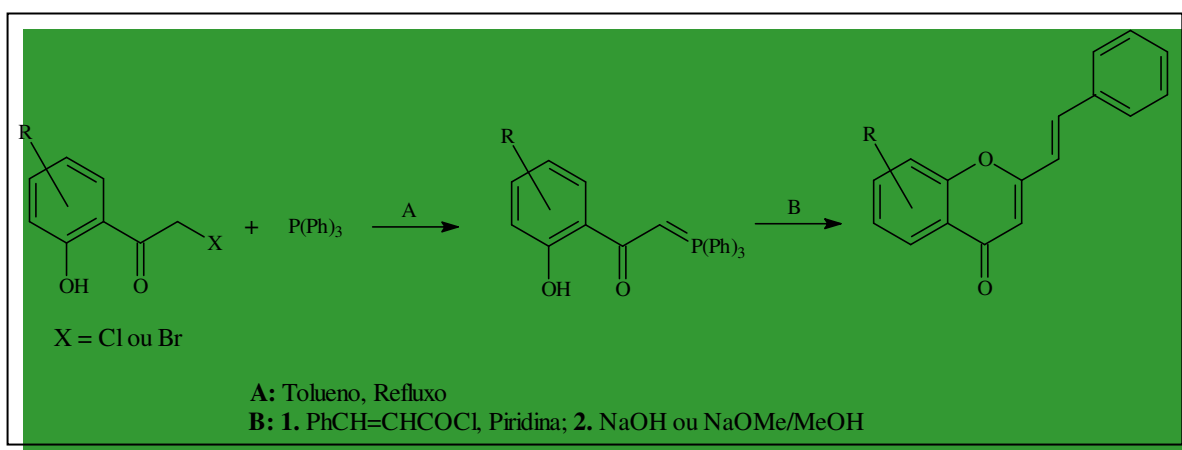
A condensação de cinaldeídos com 2'-hidroxiacetofenonas em meio fortemente alcalino origina 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas. A ciclização oxidativa destes compostos com DMSO e na presença de iodo como catalizador, dióxido de selênio ou iodato de potássio, dá origem a 2-estirilcromonas (Esquema II).^{7,8}



ESQUEMA II

1.3.3 - Reacção de Wittig intramolecular

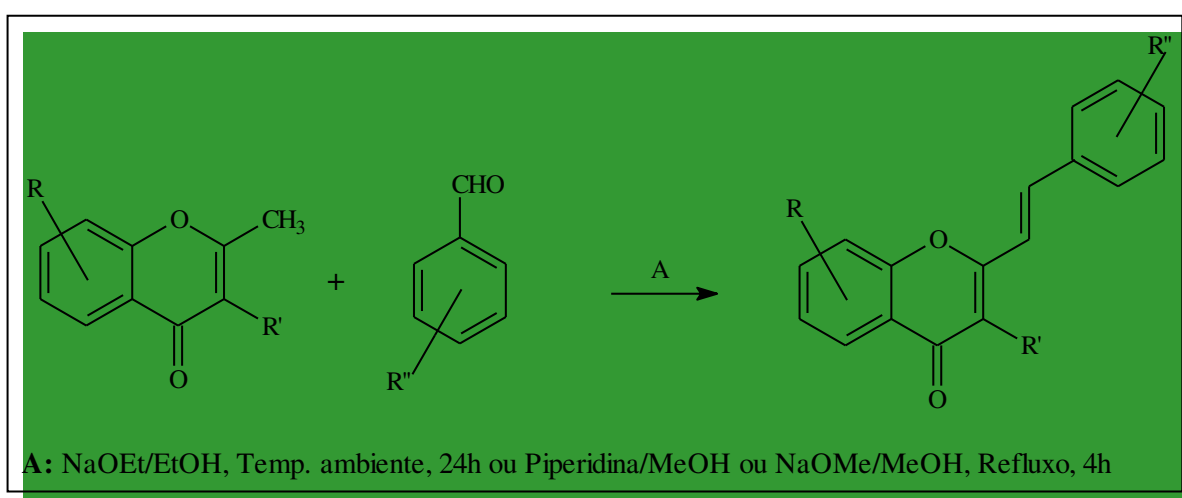
Um dos métodos mais recentes de síntese de 2-estirilcromonas envolve a reacção de Wittig intramolecular de cloretos de cinamoílo com [1-(2-hidroxibenzoíl)alquilideno]trifenilfosforanos (Esquema III).^{7,13,14}



ESQUEMA III

1.3.4 - Condensação de 2-metilcromonas com benzaldeídos

Este método de síntese de 2-estirilcromonas remonta aos anos 20 e 30^{12,15,16} e consiste na condensação de 2-metilcromonas com benzaldeídos na presença de uma base forte (Esquema IV). Usando este método, Alonso¹⁷ e Ayyangar¹⁸ sintetizaram nos anos 80 várias 2-estirilcromonas, incluindo a 2-estirilcromona natural (**1a**).



ESQUEMA IV

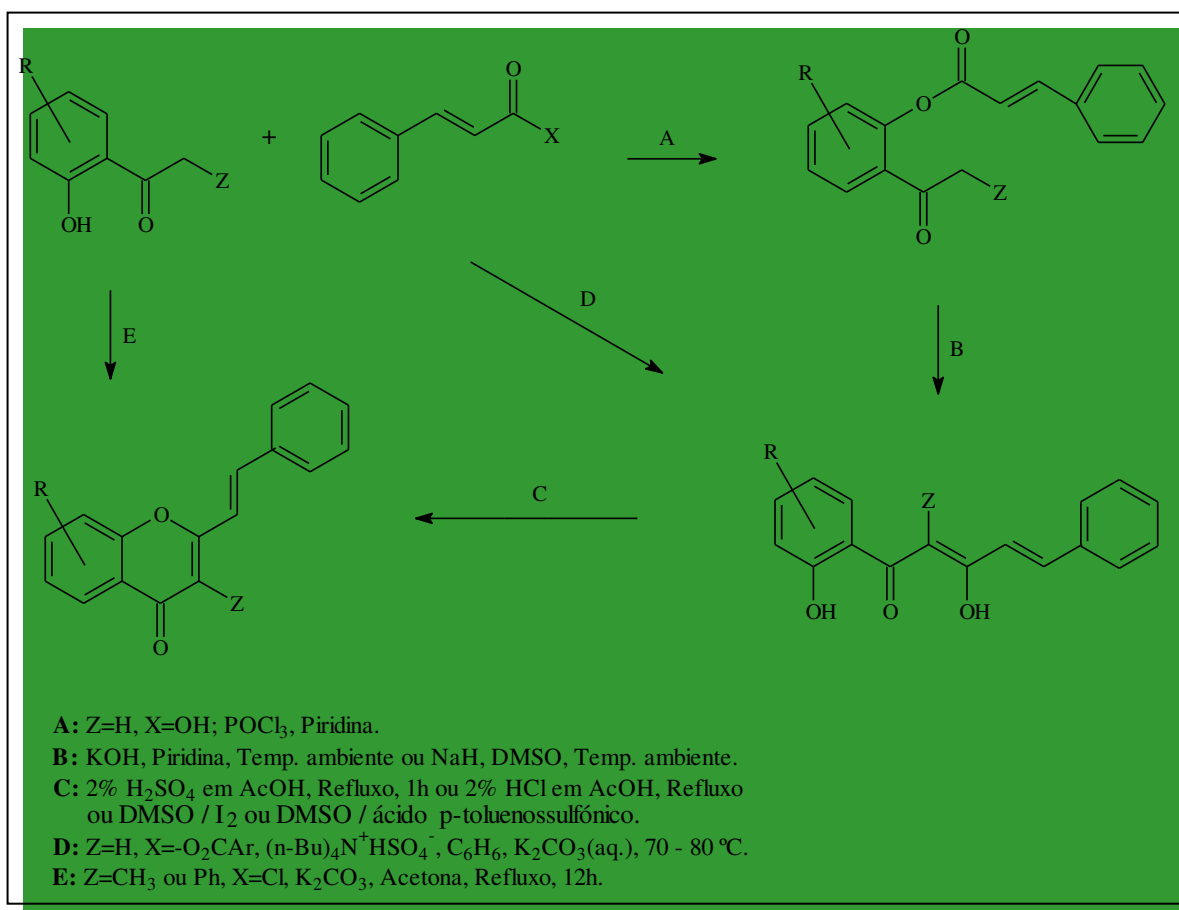
1.3.5 Rearranjo de Baker-Venkataraman

Este é o método mais usado na síntese de 2-estirilcromonas.¹⁹ Existem também numerosas modificações do mesmo.^{20,21} Estas têm como objectivo proporcionar as melhores condições de reacção visto este ser um método que envolve vários passos e que pode ser aplicado a uma grande variedade de compostos.

O método consiste no tratamento de uma 2'-hidroxiacetofenona com um ácido cinâmico ou com um seu derivado, originando a 2'-cinamoíloxiacetofenona correspondente. Esta por seu turno, sofre uma transposição do grupo cinamoílo em meio básico, dando origem a 2-cinamoíl-2'-hidroxiacetofenonas. Por fim, efectua-se a ciclização

para a obtenção de 2-estirilcromonas (Esquema V). A ciclização pode ocorrer utilizando vários métodos, sendo os mais comuns aqueles que usam meio ácido forte, com misturas de ácido acético com ácido clorídrico ou ácido acético e ácido sulfúrico, e também com ácido p-toluenossulfónico ou I_2 em DMSO.^{8,20}

Este é o método utilizado para a síntese das 2-estirilcromonas descritas neste trabalho. Dado que o estudo de rotas de síntese não era o objectivo principal deste trabalho e o facto do método de Baker-Venkataraman ter vindo a ser utilizado em grande escala e com sucesso na síntese de diversas 2-estirilcromonas no grupo de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro, então não foi feito nenhum estudo sobre a aplicação dos diferentes métodos na síntese das 2-estirilcromonas aqui descritas.



ESQUEMA V

CAPÍTULO 2- Preparação dos
reagentes de partida na síntese
de 2-esirilcromonas

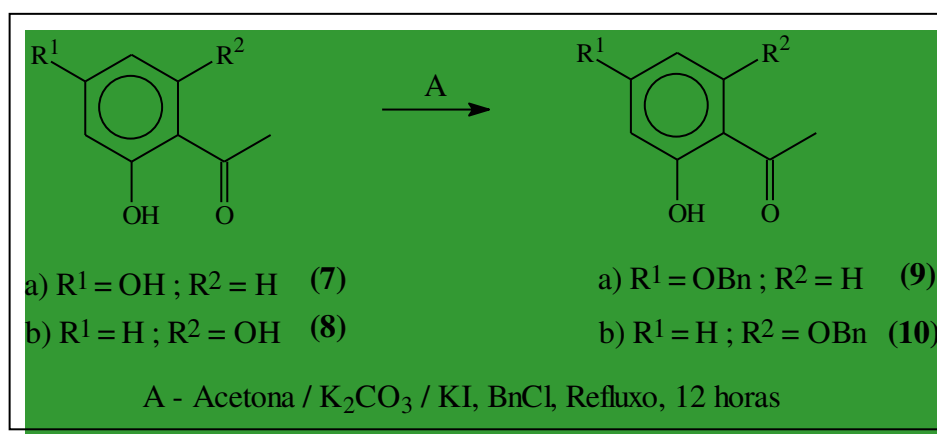
Na síntese das 2-estirilcromonas descritas neste trabalho usaram-se reagentes de partida que contêm dois ou mais grupos hidroxilo. Para evitar reacções colaterais levando ao aparecimento de produtos secundários e consequente diminuição no rendimento das transformações efectuadas, tornou-se necessário proteger esses mesmos grupos hidroxilo.

Os grupos protectores normalmente utilizados para a protecção de grupos hidroxilo fenólicos são diversos. Deve-se ter em conta que esse grupo protector deve ser quimicamente estável, resistente às condições de reacção a que está sujeito e finalmente que seja removido facilmente. O grupo benzilo satisfaz a maioria dos critérios sendo considerado um dos melhores.⁹

Os grupos hidroxilos fenólicos reagem facilmente e em bons rendimentos com haletos de benzilo (normalmente cloreto de benzilo) e o produto benzilado é facilmente isolado e purificado.

2.1 – Monobenzilação da 2',4'- (7) e da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (8)

Jain e colaboradores,²² propuseram um método simples e com bons rendimentos para a monobenzilação da 2',6'-di-hidroxiacetofenona (8). O método consiste em refluxar a hidroxiacetofenona com cloreto de benzilo, em acetona e na presença de carbonato e iodeto de potássio, durante cerca de doze horas (Esquema VI).



ESQUEMA VI



Este mesmo método foi aplicado para a monobenzilação da 2',4'-di-hidroxiacetofenona (**7**) e com sucesso, sendo o rendimento superior a 80 % (Tabela 1).

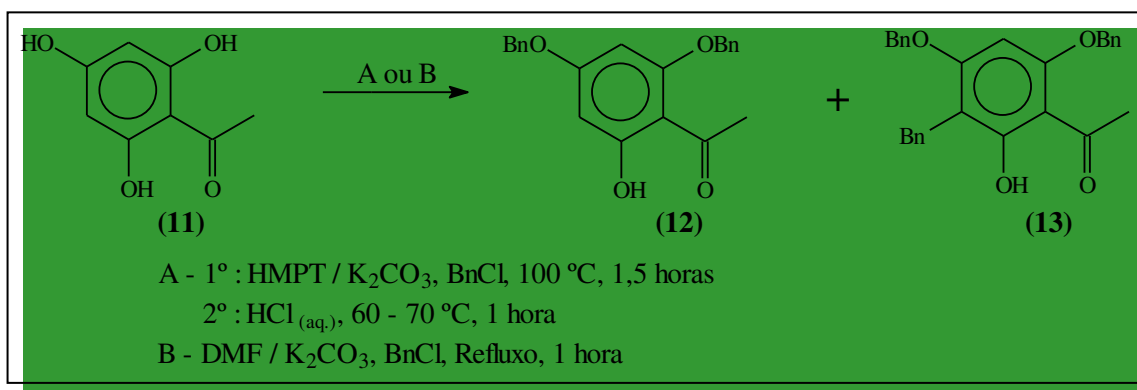
Reagentes	Produtos	Rendimento (%)
(7)	(9)	85
(8)	(10)	87

Tabela 1 – Rendimentos obtidos na benzilação das hidroxiacetofenonas (**7**) e (**8**)

2.2 – Dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**11**)

Para efectuar a dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (**11**) utilizou-se o método referido por Tsukayama e colaboradores.²³ Este método (método A) consiste no tratamento da referida acetofenona com cloreto de benzilo e carbonato de potássio em hexametilfosforotriamida (HMPT), à temperatura de 100°C durante uma hora e meia (Esquema VII).

A pretendida dibenzilação foi conseguida mas não de um modo selectivo. Verificou-se a existência de uma mistura de compostos com Rf muito próximos. A caracterização estrutural destes revelou que o composto de maior Rf era a 3'-benzil-4',6'-dibenzilox-2'-hidroxiacetofenona (**13**) e o de menor Rf era a pretendida 2',4'-di-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**12**).^{24,25}



ESQUEMA VII

Apesar do rendimento desta reacção ser satisfatório (Tabela 2), tornou-se necessário o estudo de um método alternativo devido ao elevado custo da HMPT. Para isso utilizou-se a modificação dos métodos de Jonhstone e Rose²⁶ e de Huang²⁷ (método B) para obter a dibenzilação da acetofenona **(11)**. Assim sendo, tratou-se a 2',4',6'-trihidroxiacetofenona **(11)** com cloreto de benzilo e carbonato de potássio em N,N-dimetilformamida, refluxando a mistura durante cerca de uma hora (Esquema VII). Neste processo obteve-se também uma mistura das acetofenonas embora com um rendimento inferior (Tabela 2).

Método A		Método B	
Produtos	Rendimento (%)	Produtos	Rendimento (%)
(12)	56	(12)	31
(13)	20	(13)	22

Tabela 2 – Rendimentos obtidos na benzilação da 2',4',6'-trihidroxiacetofenona **(11)** pelos métodos A e B.

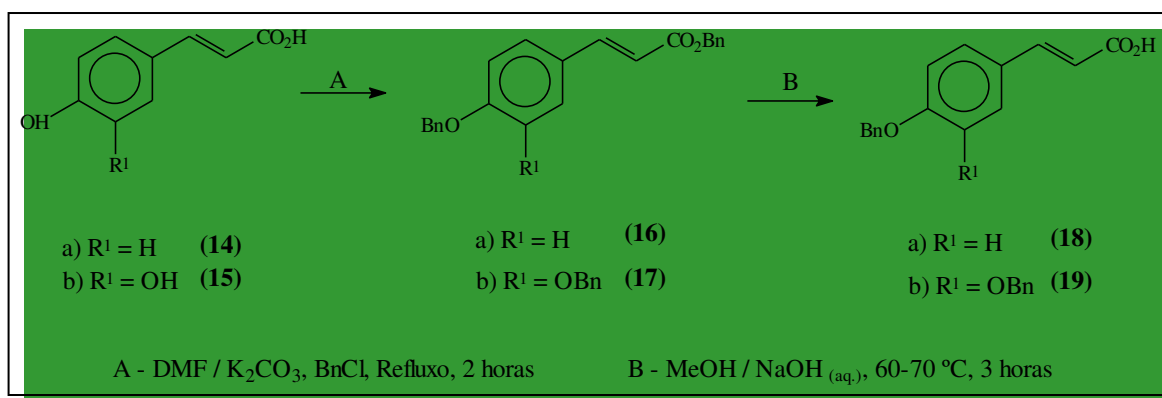
Tendo em conta os processos de síntese, de purificação e de rentabilidade dos dois métodos utilizados, optamos pelo segundo visto ser aquele que apresenta um balanço mais positivo destes três factores.

2.3- Benzilação de ácidos hidroxicinâmicos

No presente trabalho foi necessário proceder à derivatização dos ácidos 4-hidroxicinâmico (**14**) e 3,4-di-hidroxicinâmico (**15**) antes de serem usados na cinamoilação das acetofenonas (**9,10 e 12**) anteriormente mencionadas.

O método aplicado na benzilação dos ácidos cinâmicos consistiu no refluxo do ácido cinâmico adequado com cloreto de benzilo e carbonato de potássio em DMF, durante cerca de duas horas²⁸ (Esquema VIII). De salientar que é necessário utilizar um excesso de carbonato de potássio e de cloreto de benzilo, de modo a que a benzilação ocorra em todos os grupos hidroxilo presentes. Assim sendo, foram utilizados, por cada grupo hidroxilo presente, três equivalentes de base e 1,2 equivalentes de cloreto de benzilo. Desta forma, sintetizaram-se os dois cinamatos de benzilo [4-benziloxicinamato de benzilo (**16**) e o 3,4-dibenziloxicinamato de benzilo (**17**)] em bons rendimentos (Tabela 3).

Seguidamente procedeu-se à hidrólise dos ésteres cinâmicos em meio alcalino²⁷ (Esquema VIII). Após três horas de reacção, os ácidos benziloxicinâmicos (**18 e 19**) foram obtidos em bons rendimentos (>85%) (Tabela 3).



ESQUEMA VIII



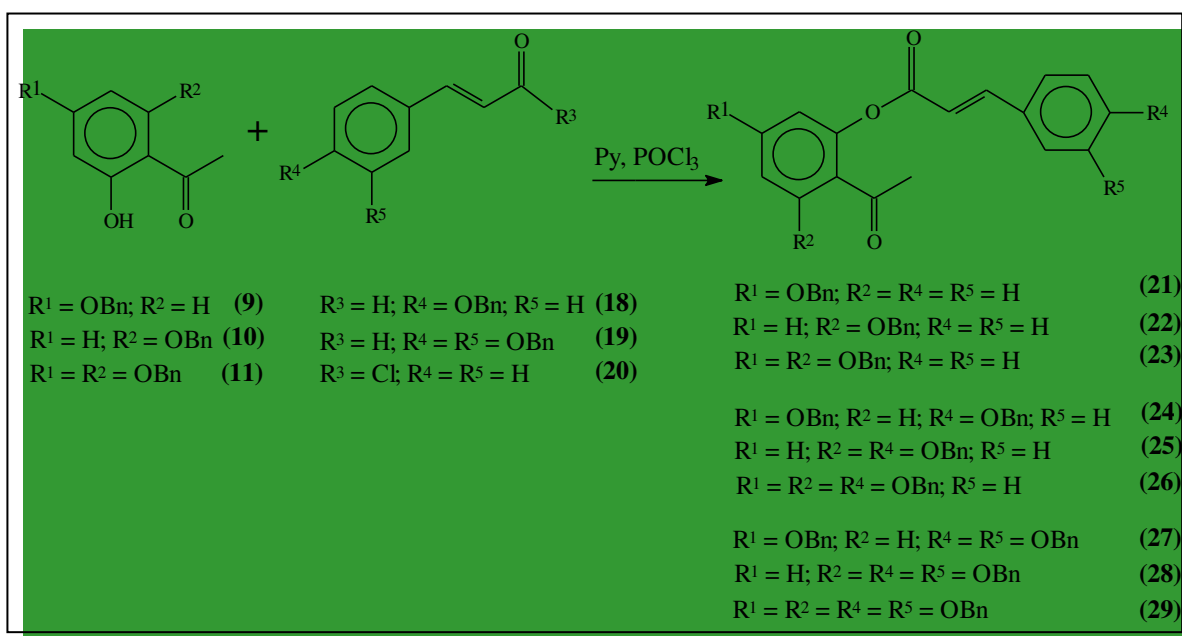
Reagentes	Produtos	Rendimento (%)
(14)	(16)	82
(15)	(17)	76
(16)	(18)	88
(17)	(19)	87

Tabela 3 – Rendimentos obtidos na benzilação/desesterificação de ácidos cinâmicos.

CAPÍTULO 3 – Síntese de 2-estirilcromonas
pelo método de Baker-Venkataraman

3.1 – Síntese de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**21-29**)

A síntese de 2-estirilcromonas pelo método de Baker-Venkataraman começa pela cinamoilação de 2'-hidroxiacetofenonas. Para o efeito, utilizam-se os cloretos de cinamoílo comerciais ou então preparados in situ através da adição de cloreto de fosforilo, POCl_3 (Esquema IX). Nesta reacção de esterificação das acetofenonas foi utilizado o método desenvolvido por Wadodkar e Ghiga,²¹ tendo sido oportunamente modificado consoante o padrão de substituição das acetofenona e dos ácidos cinâmicos utilizados.



ESQUEMA IX

Começamos a optimização desta transformação na síntese da 2'-cinamoíloxi-6'-benziloxiacetofenona (**22**). Assim sendo, fez-se reagir a 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**10**) com cloreto de cinamoílo (**20**), usando a piridina como solvente, a 60°C, com agitação magnética e controlando a evolução da reacção por tlc. Verificámos que esta tinha terminado ao fim de 12 horas, tendo-se obtido o éster pretendido (**22**) com um rendimento inferior a 40 %.

Na tentativa de melhorar o rendimento desta síntese, efectuou-se a reacção a uma temperatura de 100°C, mas os resultados foram igualmente insatisfatórios. Decidiu-se



então voltar a alterar a temperatura da reacção, tendo-se efectuado a reacção de esterificação à temperatura ambiente. A evolução da reacção foi seguida por tlc e ao fim das 12 horas terminou-se a reacção, obtendo-se o composto desejado (**22**) em bom rendimento (85 %).

As restantes 2'-cinamofloxiacetofenonas (**21**), (**23-29**) foram obtidas por rotas de síntese semelhantes, em que as condições de tempo e de temperatura estão discutidas na tabela 4.

De salientar os seguintes aspectos:

- ✓ Apenas foi necessário fornecer temperatura às reacções em que apenas exista um grupo benziloxilo no anel A e simultaneamente substituintes benziloxilo no anel aromático do grupo cinamofloxilo.
- ✓ As reacções mais rápidas em termos de tempo são aquelas que apresentam substituintes benziloxilo em 3'',4'', sendo as mais lentas aquelas que apresentam substituintes benziloxilo somente em 4''.

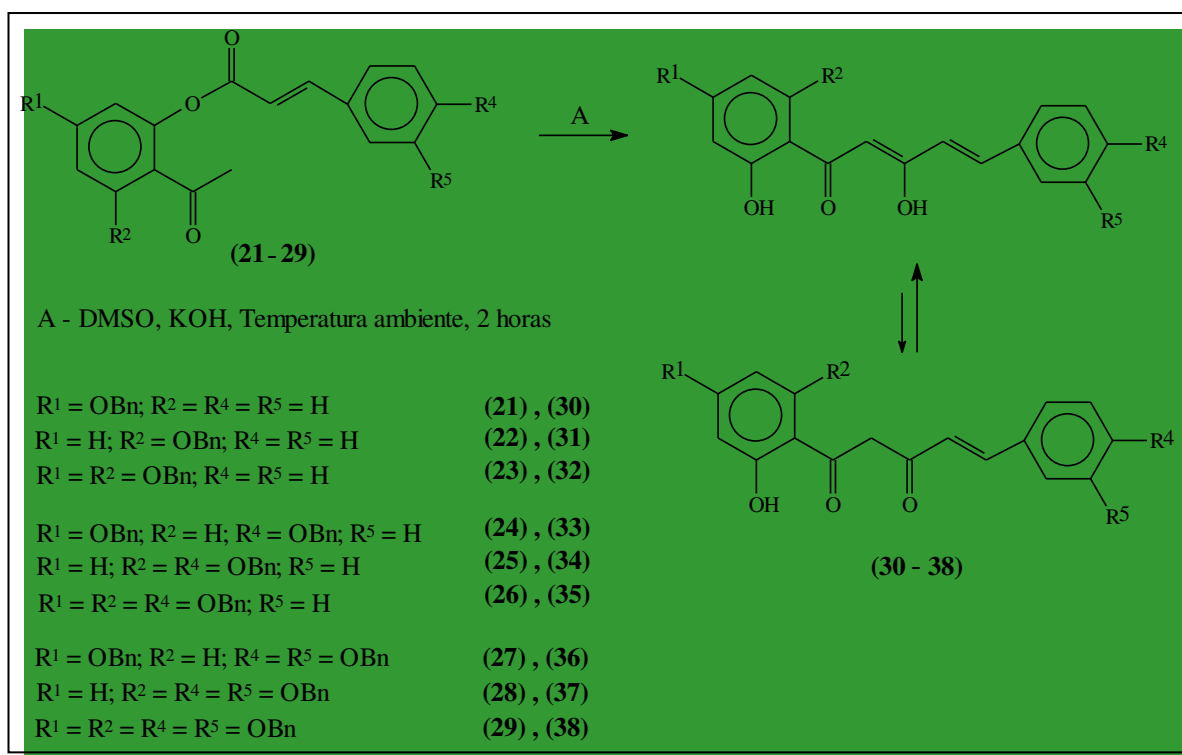
Para todos os processos descritos foi indispensável a purificação por cromatografia em coluna, usando o diclorometano como eluente, tendo-se obtido as acetofenonas desejadas com rendimentos variáveis dependendo dos modelos de substituição, mas sempre superiores a 70 % (Tabela 4).

Produtos	Temperatura da reacção (°C)	Tempo de reacção (horas)	Rendimento (%)
(21)	T _{amb.}	12	85
(22)	T _{amb.}	12	85
(23)	T _{amb.}	18	81
(24)	60	24	86
(25)	60	24	88
(26)	T _{amb.}	24	89
(27)	60	4	87
(28)	60	4	71
(29)	T _{amb.}	1	83

Tabela 4 - Tabela resumo das condições de síntese e rendimentos na obtenção de 2'-cinamofloxiacetofenonas (**21-29**).

3.2 – Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (30-38)

As 5-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2,4-pentadieno-1-onas (30-38) foram obtidas por tratamento das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (21-29) com hidróxido de potássio moído (5 equivalentes), usando DMSO como solvente, à temperatura ambiente^{20,29} (Esquema X).



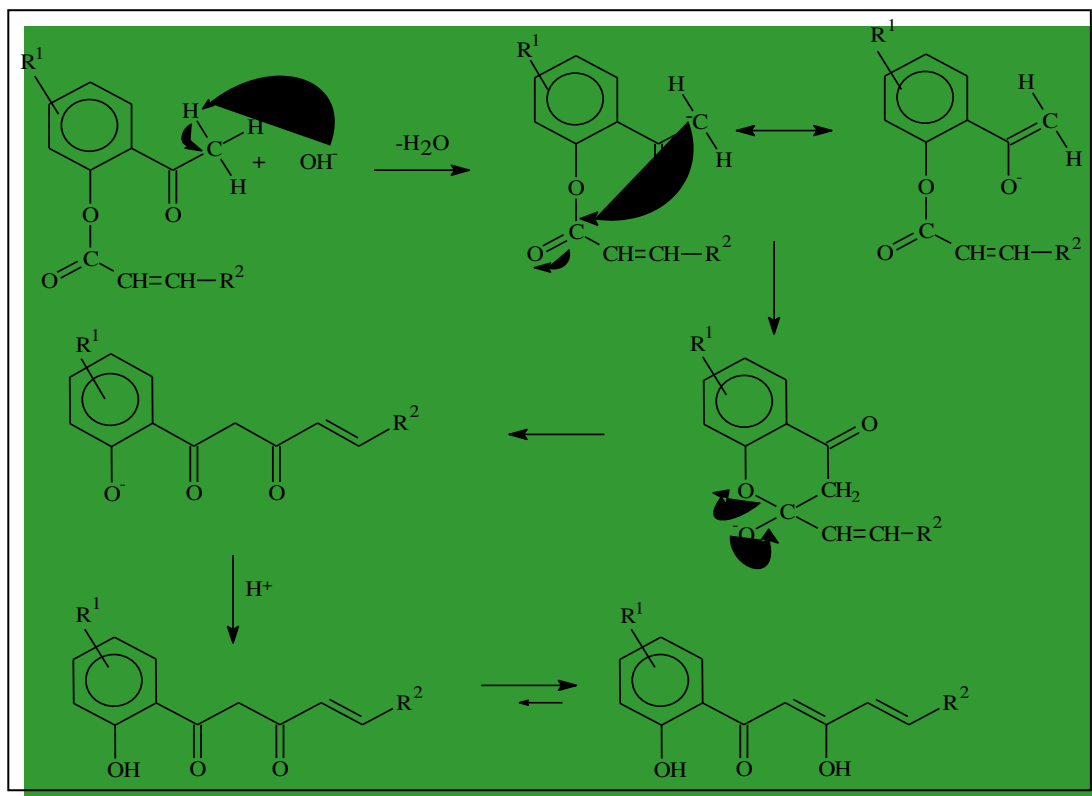
ESQUEMA X

O tempo necessário para que ocorra esta transformação é de aproximadamente 2 horas, sendo os rendimentos desta reacção elevados (> 60 %) (Tabela 5). A única excepção é para o caso do composto (38) em que a reacção é extremamente rápida (aproximadamente 1 hora) e em que, com o decorrer do tempo, há a formação de produtos secundários, levando a um conseqüente decréscimo no rendimento.

Reagentes	Produtos	Rendimento (%)
(21)	(30)	68
(22)	(31)	91
(23)	(32)	81
(24)	(33)	64
(25)	(34)	95
(26)	(35)	91
(27)	(36)	96
(28)	(37)	81
(29)	(38)	65

Tabela 5 – Rendimentos obtidos na síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (30-38).

O mecanismo deste tipo de reacção (Esquema XI) envolve a formação de um carbanião, resultante da captura de um protão α da acetofenona pela base. Este, por sua vez, permite a transposição do grupo cinamoílo dando origem ao composto β -dicetónico.



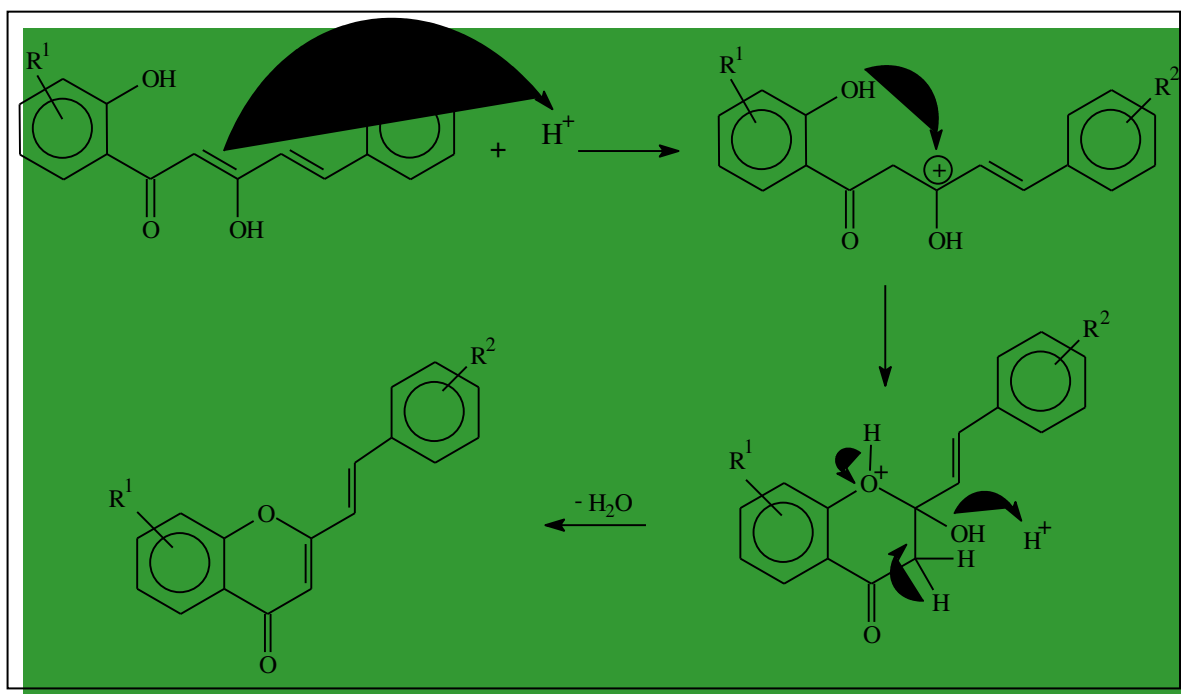
ESQUEMA XI

3.3 – Síntese de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**)

Iniciou-se o estudo de síntese de 2-estirilcromonas pela aplicação do método proposto por Makrandi e Kumari^{28,29} à 1-(6-benziloxi-2-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (**31**).

Assim, dissolveu-se o composto (**31**) em DMSO e adicionou-se-lhe 0,2 equivalentes de ácido p-toluenossulfónico. Aqueceu-se a mistura reaccional a 90-100 °C sob atmosfera de azoto e com agitação vigorosa. A evolução da reacção foi controlada por tlc, verificando-se que esta tinha terminado ao fim de 6 horas, tendo-se obtido a 5-benziloxi-2-estirilcromona (**40a**) em bom rendimento e sem necessidade de qualquer purificação.

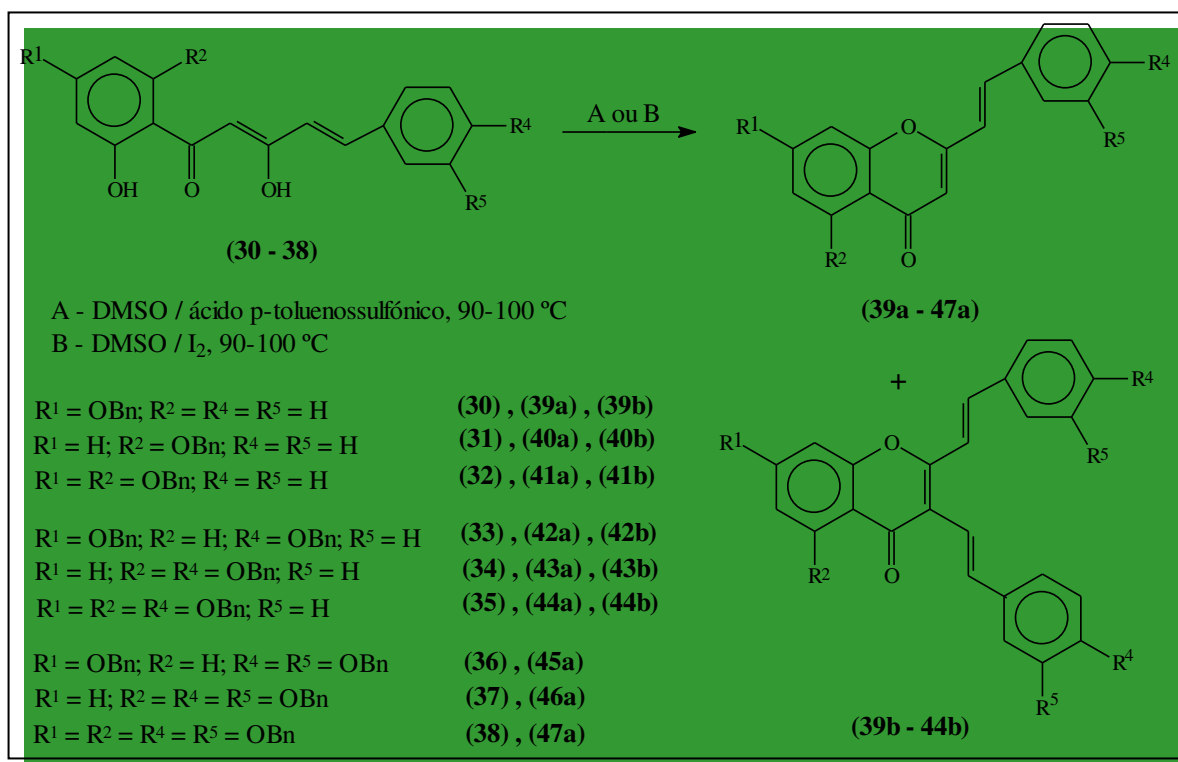
Neste tipo de reacção o mecanismo envolve a formação de um carbocátion terciário, o qual sofre ataque do oxigénio do grupo hidroxilo ocorrendo a ciclização e formação da cromanona. Finalmente, por eliminação de uma molécula de água formam-se as pretendidas 2-estirilcromonas (Esquema XII).



ESQUEMA XII

Uma vez encontradas as condições óptimas para preparar esta 2-estirilcromona (**40a**), aplicou-se o mesmo método na síntese das restantes 2-estirilcromonas (**39a**, **41a-47a**). Verificou-se que nestas reacções somente as 5-benziloxi-2-estirilcromonas (**40a**), (**43a**) e (**46a**) foram obtidas em bons rendimentos.

Quando se aplicou este método na síntese das 7-benziloxi-2-estirilcromonas (**39a**), (**42a**) e (**45a**), verificou-se que originavam não só as 2-estirilcromonas pretendidas como outros compostos desconhecidos. Submeteu-se então a mistura resultante na síntese da 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**) a cromatografia de camada fina preparativa, tendo-se obtido várias fracções. Recolheram-se duas fracções principais: uma minoritária de maior R_f e uma maioritária de menor R_f . A análise estrutural revelou que o composto de maior R_f era a 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**) e o de menor R_f era a 7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (**39b**).



ESQUEMA XIII



Face a estes resultados, tornou-se necessário o estudo de um método alternativo para a obtenção das 2-estirilcromonas pretendidas. Deste modo, fez-se uma ligeira alteração ao método anteriormente descrito, o ácido p-toluenossulfónico foi substituído por iodo (Esquema XIII). Esta mesma alteração já tinha sido proposta por Makrandi e Kumari²⁸ na ciclização de β -dicetonas em flavonas, usando DMSO como solvente.

Então, a uma solução de 1-(4-benziloxi-2-hidroxi)-5-fenil-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (**30**) em DMSO adicionou-se uma quantidade catalítica de iodo. A mistura reaccional foi aquecida a 90°-100°C, sob atmosfera de azoto e com agitação magnética. A evolução da reacção foi controlada por tlc. Após terminar a reacção, por precipitação numa solução aquosa gelada de tiosulfato de sódio, verificou-se por tlc a existência de uma única mancha que a elucidação estrutural revelou tratar-se da 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**) pretendida. Com esta alteração conseguimos obter a 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**) com um rendimento superior a 70 %, enquanto que o rendimento obtido no primeiro método não ascendeu aos 20 %.

Quando se aplicou este segundo método na síntese da 7,4'-di-benziloxi-2-estirilcromona (**42a**) e da 7,3',4'-tri-benziloxi-2-estirilcromona (**45a**), verificou-se que os rendimentos obtidos eram respectivamente de 9 e 60 %. Por este método foi também possível obter a 7,4'-dibenziloxi-3-(4-benziloxicinamoíl)-2-estirilcromonas (**42b**). A obtenção da 7, 4'-di-benziloxi-2-estirilcromona (**42a**), com um rendimento de 9%, levou-nos a tentar sintetizar este composto usando o método 1. Esta síntese foi efectuada com êxito, tendo-se obtido a cromona (**42a**) com um rendimento superior a 95 %.

A análise destes resultados levou-nos a sintetizar as 2-estirilcromonas pelos dois métodos. Os resultados obtidos estão apresentados na tabela 6.



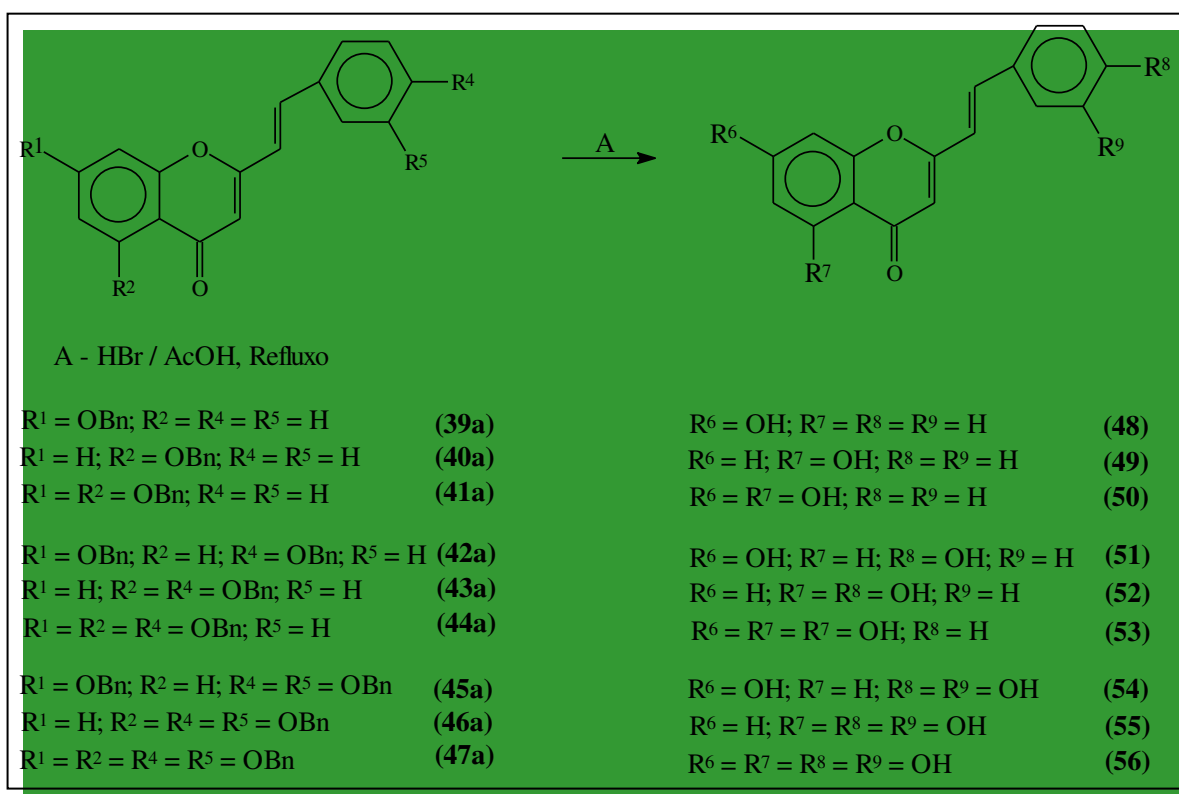
Compostos de partida	Método 1		Método 2	
	Compostos obtidos	Rendimentos (%)	Compostos obtidos	Rendimentos (%)
(30)	(30)	10	(30)	1
	(39a)	19	(39a)	74
	(39b)	22	---	---
(31)	(40a)	93	(10)	65
	---	---	(40b)	9
(32)	(41a)	19	(41a)	37
	(41b)	49	(41b)	4
(33)	(42a)	96	(42a)	9
	---	---	(42b)	9
(34)	(43a)	95	(43a)	4
	---	---	(43b)	3
(35)	(12)	86	(44a)	57
(36)	(45a)	96	(45a)	63
(37)	(46a)	84	(37)	8
	---	---	(46a)	47
(38)	(12)	8	(47a)	51
	(47a)	84	---	---

Tabela 6 – Rendimentos obtidos na síntese de 2-estirilcromonas (39a-47a) pelos métodos 1 e 2.

3.4 – Desbenzilação de benziloxi-2-estirilcromonas

Para finalizar o processo de síntese das hidroxil-2-estirilcromonas pretendidas (**48-56**) foi necessário proceder à desbenzilação³⁰ das cromonas (**39a-47a**). Para o efeito, dissolveram-se as benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**) numa mistura de ácido bromídrico em ácido acético a 33% e refluxou-se a mistura resultante durante cerca de 1 a 2 horas (Esquema XIV).

O tempo de reacção foi variável consoante o número de grupos benziloxilos a remover sendo tanto maior quanto mais grupos os compostos possuíam. Há apenas a salientar o caso da obtenção da 7-hidroxi-2-estirilcromona (**48**) em que foi necessário utilizar o dobro do solvente utilizado nas outras sínteses devido à maior insolubilidade do composto de partida.



ESQUEMA XIV



Este processo de desbenzilação consiste na clivagem da ligação éter em meio ácido com formação de brometo de benzilo e da respectiva hidroxí-2-estirilcromona.

As hidroxí-2-estirilcromonas (**48-56**) foram purificadas por cromatografia de coluna de sílica gel e obtidas em rendimentos satisfatórios (Tabela 7).

Reagentes	Tempo de reacção (horas)	Produtos	Rendimento (%)
(39a)	1,0	(48)	58
(40a)	1,0	(49)	51
(41a)	1,5	(50)	48
(42a)	1,5	(51)	86
(43a)	1,5	(52)	63
(44a)	2,0	(53)	50
(45a)	2,0	(54)	80
(46a)	2,0	(55)	55
(47a)	2,0	(56)	27

Tabela 7 – Rendimentos obtidos na desbenzilação de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**).

CAPÍTULO 4 – Caracterização estrutural
dos compostos sintetizados



4.1 – Caracterização por ressonância magnética nuclear (RMN)

4.1.1 - Caracterização de 2'-cinamoíloxiacetofenonas

A partir dos espectros de RMN de ^1H das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**21-29**) podemos identificar os sinais característicos, em forma de singuleto, que são atribuídos à ressonância de alguns dos seus prótons (Figura 1), como sejam:

- os prótons do grupo acetilo a δ 2,47-2,53 ppm;
- os prótons de $-\text{CH}_2$ dos grupos benziloxilos a δ 4,93-5,21 ppm.

Podemos distinguir entre a ressonância dos grupos $-\text{CH}_2$ dos benziloxilos do anel A, que surgem a δ 4,93-5,13 ppm, e a dos grupos $-\text{CH}_2$ dos benziloxilos do anel B, que surgem a δ 5,11-5,21 ppm.

Na zona aromática dos espectros destes compostos (**21-29**), surgem os sinais, em forma de duplete, correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- β do grupo 2'-cinamoíloxilo, a δ 6,37-6,69 ppm e δ 7,71-7,91 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento ($^3J_{\text{H}\alpha\text{-H}\beta} \sim 16,0$ Hz) é indicativa de que o sistema vinílico tem uma configuração trans.

A ressonância de H- α nos compostos não substituídos no anel B (**21-23**) surge a maiores valores de frequência dos que nos compostos substituídos com grupos benziloxilos (**24-29**), verificando-se desvios nos compostos 1,4-dissubstituídos de $\Delta\delta = -0,14$ ppm e nos 1,3,4-trissubstituídos de $\Delta\delta = -0,21$ ppm. O mesmo se verifica com a ressonância de H- β , verificando-se desvios de $\Delta\delta = -0,04$ ppm nos compostos 1,4-dissubstituídos e para 1,3,4-trissubstituídos desvios de $\Delta\delta = -0,13$ ppm.

É também possível identificar com o auxílio do espectro de correlação espectroscópica heteronuclear de desvios químicos (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) os sinais, em forma de duplete, correspondentes à ressonância dos prótons H-3' a δ 6,48-6,92 ppm e a ressonância dos prótons H-5', em forma de duplete (**21, 24 e 27**) ou duplo duplete (**22, 23, 25, 26, 28 e 29**) a δ 6,40-6,82 ppm (Figura 2).

A ressonância dos prótons do anel aromático do grupo 2'-cinamoíloxilo, varia naturalmente, com o tipo de substituição desse anel (Tabela 8), surgindo a δ 6,86–7,61 ppm.

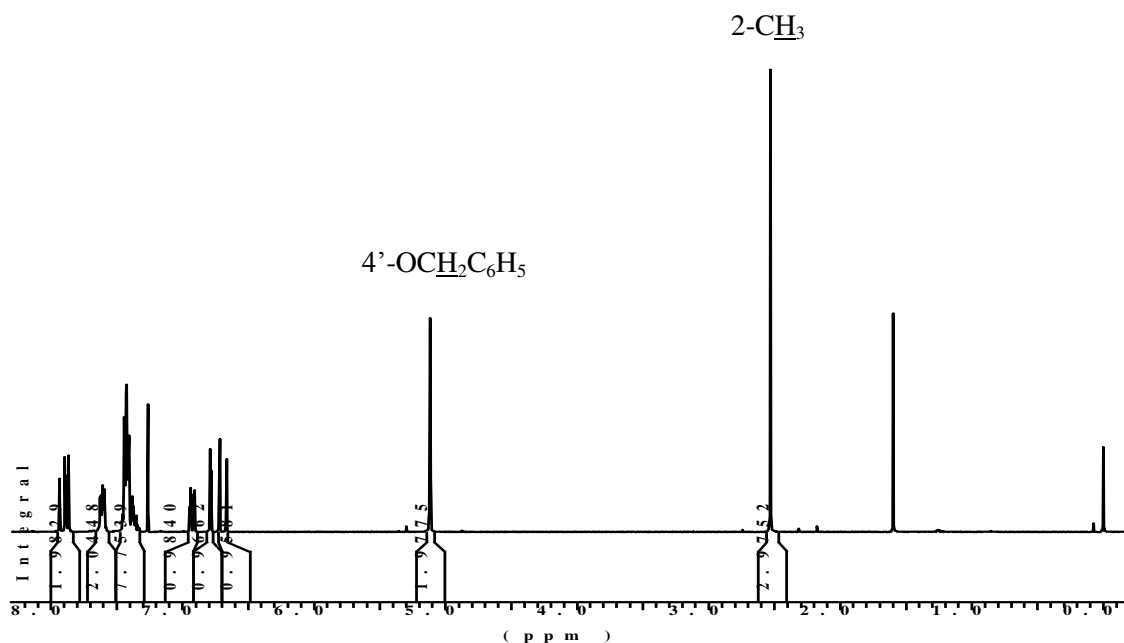


Figura 1 – Espectro de RMN de ^1H da 4'-benziloxi-2'-cinamoíloxiacetofenona (**21**).

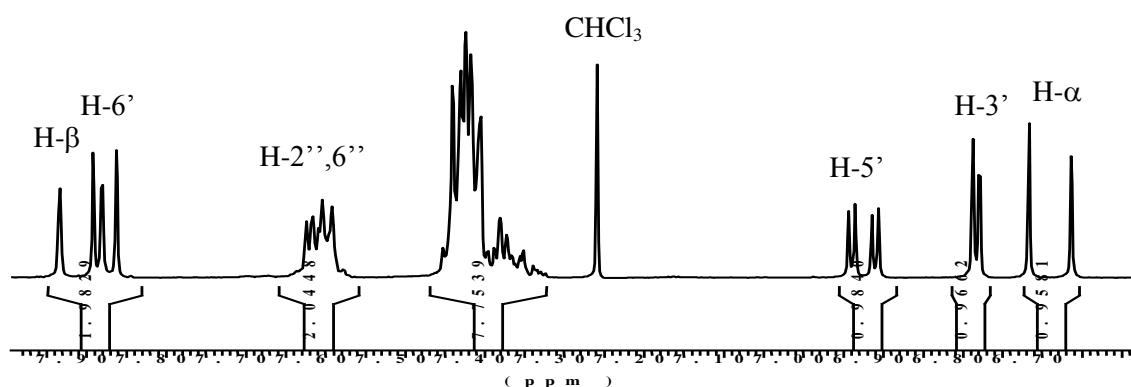


Figura 2 – Ampliação do espectro de RMN de ^1H da 4'-benziloxi-2'-cinamoíloxiacetofenona (**21**).



	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)	(28)	(29)
2-CH ₃	2,53	2,53	2,49	2,52	2,52	2,49	2,51	2,51	2,47
H-3'	6,78	6,82	6,42	6,77	6,89	6,42	6,76	6,78	6,40
H-4'	-----	7,36	-----	-----	7,38	-----	-----	7,36	-----
H-5'	6,92	6,89	6,53	6,91	6,81	6,52	6,90	6,83	6,48
H-6'	7,88	-----	-----	7,86	-----	-----	7,86	-----	-----
H-α	6,69	6,58	6,59	6,55	6,44	6,44	6,47	6,37	6,38
H-β	7,91	7,83	7,84	7,87	7,79	7,79	7,78	7,71	7,71
H-2''	7,61	7,56	7,57	7,55	7,52	7,52	7,19	7,14	7,12
H-3''	7,40	7,36	7,38	7,01	6,99	6,99	-----	-----	-----
H-4''	7,40	7,36	7,38	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H-5''	7,40	7,36	7,38	7,01	6,99	6,99	6,93	6,89	6,86
H-6''	7,61	7,56	7,57	7,55	7,52	7,52	7,13	7,06	7,03

Tabela 8 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ¹H de 2'-cinamoíloxiacetofenonas (21-29).

Uma análise mais detalhada permite-nos identificar os desvios químicos provocados pelos substituintes presentes. Assim, no caso dos anéis p-dissubstituídos os prótons H-2'',6'' e H-3'',5'', que surgem na forma de 2 dupletos a δ 7,52-7,55 e δ 6,99-7,01 ppm, respectivamente, apresentam desvios para menores valores de frequência relativamente aos compostos não substituídos no anel B.

No caso dos compostos com grupos benziloxilo nas posições 3'' e 4'', os prótons do grupo 2'-cinamoíloxilo têm ressonâncias características (Tabela 8):

- o sinal do próton H-2'' surge na forma de duplete (J 1,8 Hz) a δ 7,12-7,19 ppm;



- o sinal do próton H-5'' surge na forma de duplete (J 8,3 Hz) a δ 6,86-6,93 ppm;
- o sinal do próton H-6'' surge na forma de duplo duplete (J 8,3 e 1,8 Hz) a δ 7,03-7,13 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C típico das 2'-cinamofloxiacetofenonas (**21-29**) apresenta a δ 29,5-32,0 ppm a ressonância do carbono do metilo do grupo acetilo (C-2), a δ 195,8-200,7 ppm a do carbono carbonílico do grupo acetilo (C-1) e a δ 165,0-165,4 ppm a do carbono carbonílico do grupo 2'-cinamofloxi.

Com o auxílio dos espectros bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) foi possível identificar os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos aromáticos ligados a hidrogénios do anel da acetofenona, os quais surgem em gamas típicas, como sejam: C-3' a δ 101,1-115,5 ppm e C-5' a δ 98,0-112,5 ppm.

Outros sinais importantes nos espectros de RMN de ^{13}C das 2'-cinamofloxiacetofenonas (**21-29**) são os que caracterizam o grupo 2'-cinamofloxi, como sejam os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C- α e C- β a, respectivamente, δ 114,1-116,8 e 146,7-147,3 ppm. De salientar que a presença de substituintes benziloxilo nas posições 4''- e 3'',4''- dos grupos cinamofloxi (**24-29**) provocam desvios para menores valores de frequência na ressonância de C- α ($\Delta\delta = -2,5$ ppm), relativamente à ressonância em compostos não substituídos neste anel (**21-23**).

A ressonância de outros carbonos dos grupos cinamofloxi apresentam algumas variações devidas aos diferentes grupos substituintes podendo-se detectar o efeito protector dos grupos substituintes benziloxilos. Assim, com a presença deste substituinte em C-4'', os carbonos orto sofrem desvios de $\Delta\delta \sim -14,3$ ppm para menores valores de frequência e os carbonos meta sofrem um desvio de $\Delta\delta \sim +1,8$ ppm para maiores valores de frequência.

A presença dos substituintes benziloxilo em C-3'',4'' provocam uma diminuição nos desvios químicos de C-2'' para menores valores de frequência ($\Delta\delta \sim -16,7$ ppm), relativamente à ressonância deste próton em compostos substituídos somente em C-4''.



	(21)	(22)	(23)	(24)	(25)	(26)	(27)	(28)	(29)
C-1	195,8	200,6	199,5	195,9	200,7	199,6	195,9	200,5	199,4
C-2	29,5	31,7	32,0	29,7	31,8	32,0	29,6	31,6	31,8
C-1'	123,8	124,9	117,9	123,9	125,0	118,0	123,8	124,8	117,6
C-2'	151,3	147,6	149,5	151,5	147,8	149,5	151,4	147,6	149,3
C-3'	110,0	115,4	101,2	109,9	115,5	101,2	109,9	115,3	101,1
C-4'	162,8	130,9	161,2	162,8	130,8	160,1	162,7	130,7	161,0
C-5'	112,5	109,9	98,4	112,5	109,9	98,3	112,4	109,8	98,0
C-6'	132,3	156,4	158,1	132,2	156,4	158,0	132,2	156,2	157,8
C=O	165,1	165,0	165,2	165,4	165,4	165,4	165,3	165,1	165,1
C- α	116,8	116,5	116,7	114,3	114,1	114,2	114,5	114,2	114,2
C- β	147,3	147,1	147,2	147,0	146,8	146,8	147,1	146,8	146,7
C-1''	134,0	133,9	134,0	127,0	127,0	127,0	127,3	127,2	127,1
C-2''	128,4	128,3	128,4	130,2	130,2	130,2	113,7	113,5	113,3
C-3''	128,9	129,1	130,7	115,3	115,2	115,2	148,8	148,7	148,6
C-4''	130,8	130,7	130,7	161,0	160,9	161,1	151,4	151,2	151,1
C-5''	128,9	129,1	130,7	115,3	115,2	115,2	114,0	113,8	113,7
C-6''	128,4	128,3	128,4	130,2	130,2	130,2	123,5	123,3	123,2

Tabela 9 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 2'-cinamofloxiacetofenonas (21-29).

A ressonância do carbono C-1'', surge na gama de frequências dos δ 133,9-134,0 ppm em compostos não substituídos no anel B (21-23) e a introdução de grupos benziloxilo provoca desvios para menores valores de frequência, sendo de $\Delta\delta \sim -7,0$ ppm em compostos substituídos em C-4' e $\Delta\delta \sim -8,8$ ppm em compostos substituídos com grupos benziloxilos nas posições 3'' e 4''.

A presença de grupos benziloxilos provoca desvios acentuados nos carbonos aos quais estão ligados. Assim, o carbono C-4'' sofre desvios para maiores valores de

frequência ($\Delta\delta = +30,2$ ppm) nos compostos 1,4-dissubstituídos e da ordem de $\Delta\delta = +20,5$ ppm nos compostos contendo substituintes benziloxilo nas posições 3 e 4 dos grupos cinamofloxilos (Tabela 9).

4.1.2 – Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**)

A principal característica de um espectro de RMN de ^1H das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**) é, naturalmente, o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do próton H-2, que surge a δ 6,14-6,86 ppm (Figura 3).

Outros dois sinais também importantes são os correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos hidroxilo, 2'-OH e 3-OH, que surgem em forma de singuletos a δ 12,68-13,73 e 14,46-14,77 ppm, respectivamente. Os elevados valores de frequência destes sinais devem-se à desprotecção provocada pelas ligações por ponte de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo.

Na zona de menores valores de frequência, encontram-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do grupo $-\text{CH}_2$ dos benziloxilos, em forma de singuleto, a δ 5,08-5,21 ppm.

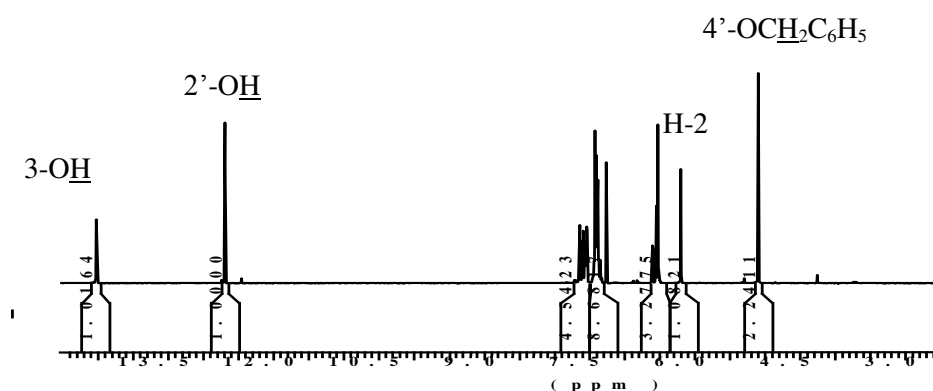


Figura 3 – Espectro de RMN de ^1H da 1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-fenil-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (**30**).



Podemos também identificar, os sinais, em forma de dupletos, correspondentes à ressonância dos prótons H-4 e H-5 a δ 5,99-6,57 ppm e 7,35-7,61 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento (${}^3J_{H4-H5} = 16$ Hz) é característica de uma configuração trans. Verificamos que a presença de grupos benziloxilos no anel B influenciam os desvios químicos destes prótons. Assim, verificam-se desvios nas frequências de ressonância destes prótons, para menores valores de frequência à medida que aumenta o número de substituintes benziloxilo no anel B destes compostos. A variação do desvio depende de composto para composto, sendo o próton H-4 o mais afectado (Tabela 10).

A ressonância dos prótons do anel A, ou seja, H-3' e H-5', surgem a desvios de δ 6,20-6,62 e 6,13-6,54 ppm, respectivamente. Uma análise detalhada da tabela 10 permite-nos concluir que a presença de substituintes benziloxilos nas posição 4',6' contribuem para uma diminuição acentuada nos desvios químicos destes dois prótons.

Relativamente ao próton H-5', os substituintes benziloxilos nas posições 6' e 4',6' provocam uma diminuição na ressonância deste próton quando comparados com os compostos substituídos somente em 4', apresentando desvios de $\Delta\delta \sim -0,04$ ppm e de $\Delta\delta \sim +0,39$ ppm, respectivamente.

A ressonância dos prótons do anel B das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**), varia de forma análoga à ressonância dos prótons do anel B das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**21-29**). Como já se efectuou anteriormente uma análise exhaustiva destes assinalamentos, torna-se desnecessário qualquer outro tipo de abordagem sobre este estudo.



	(30)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)	(36)	(37)	(38)
H-2	6,20	6,86	6,82	6,15	6,83	6,79	6,14	6,84	6,80
H-4	6,57	6,16	6,13	6,44	6,05	6,01	6,36	6,02	5,99
H-5	7,61	7,48	7,44	7,57	7,46	7,43	7,49	7,41	7,35
H-3'	6,52	6,49	6,20	6,51	6,49	6,20	6,51	6,49	6,20
H-4'	-----	7,32	-----	-----	7,31	-----	-----	7,40	-----
H-5'	6,54	6,62	6,14	6,53	6,61	6,14	6,52	6,61	6,13
H-6'	7,62	-----	-----	7,61	-----	-----	7,59	-----	-----
H-2''	7,55	7,46	7,44	7,49	7,44	7,40	7,13	7,05	7,04
H-3''	7,39	7,46	7,44	6,99	6,99	6,98	-----	-----	-----
H-4''	7,39	7,46	7,44	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H-5''	7,39	7,46	7,44	6,99	6,99	6,98	6,92	7,00	6,92
H-6''	7,55	7,46	7,44	7,49	7,44	7,40	7,08	6,92	6,99
2'-OH	12,68	12,89	13,69	12,73	12,91	13,72	12,71	12,92	13,73
3-OH	14,52	14,63	14,46	14,60	14,76	14,57	14,57	14,77	14,59

Tabela 10 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**) permitiram identificar a ressonância (Tabela 11):

- dos carbonos dos $-\text{CH}_2$ dos grupos benziloxilos, a δ 70,0-71,5 ppm;
- do carbono C-1, a δ 193,5-195,0 ppm;
- do carbono C-3, a δ 172,9-174,8 ppm;
- do carbono C-2', a δ 164,3-167,3 ppm.



	(30)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)	(36)	(37)	(38)
C-1	194,6	195,0	193,8	194,3	194,5	193,5	194,3	194,6	193,5
C-2	96,8	102,2	103,4	96,2	103,5	102,8	96,3	103,6	102,9
C-3	173,1	174,1	172,9	173,7	174,8	173,6	173,6	174,7	173,5
C-4	122,3	122,8	123,1	119,9	120,5	120,9	120,3	120,8	121,1
C-5	139,0	138,8	137,9	138,8	138,6	137,8	138,9	138,8	137,9
C-1'	112,9	110,6	104,9	112,9	110,6	105,2	112,9	110,7	104,9
C-2'	165,3	164,4	167,3	165,1	164,3	167,2	165,2	164,3	167,2
C-3'	102,2	102,8	95,2	102,2	102,8	95,2	102,2	102,8	95,2
C-4'	164,9	135,2	164,6	164,7	135,0	160,5	164,8	135,0	164,5
C-5'	108,4	111,4	92,9	108,2	111,4	92,9	108,3	111,4	92,9
C-6'	129,9	159,5	161,0	130,0	160,2	160,9	130,0	159,4	160,9
C-1''	135,1	135,0	135,3	130,4	130,2	135,9	128,3	136,6	135,9
C-2''	130,1	127,8	128,2	129,5	129,5	128,7	113,6	113,8	113,7
C-3''	128,2	128,7	128,8	115,2	115,2	115,2	149,0	149,0	149,0
C-4''	128,2	131,8	128,4	160,2	159,4	160,1	150,8	150,9	150,6
C-5''	128,2	128,7	128,8	115,2	115,2	115,2	114,3	114,3	114,3
C-6''	130,1	127,8	128,2	129,5	129,5	128,7	122,6	122,8	122,6

Tabela 11 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**).

Recorrendo ao espectro de correlação espectroscópica heteronuclear de desvios químicos (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) foi possível identificar a ressonância (Tabela 11):

- do carbono C-2, a δ 96,2-103,6 ppm;
- dos carbonos C-4 e C-5, a δ 119,9-123,1 e 137,8-139,0 ppm, respectivamente;
- dos carbonos C-3' e C-5', que apresentam desvios característicos consoante a posição dos substituintes benziloxilos no anel A.



Assim sendo, para os compostos com substituintes benziloxilos na posição 4' (**30**, **33** e **36**), a ressonância de C-3' surge a δ 102,2 ppm e a de C-5' surge a δ 108,2-108,4 ppm. Quando o substituinte benziloxilo ocupa a posição 6' (**31**, **34** e **37**) a ressonância destes carbonos surge a maiores valores de frequência, sendo C-3' a δ 102,8 ppm e C-5' a δ 111,4 ppm. Quando a substituição ocorre em ambas as posições 4',6' (**32**, **35** e **38**) ocorre uma inversão na ressonância destes carbonos quando comparada com os compostos substituídos somente em C-4', mas neste caso para menores valores de frequência [a δ 95,2 ppm surge C-3' e a δ 92,9 ppm surge C-5' (Tabela 11)].

O assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel B e dos grupos benziloxilos foram possíveis recorrendo a espectros de HMBC e por comparação com as ressonâncias similares das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**21-29**).

4.1.3 – Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**)

Os espectros de RMN de ^1H de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**) apresentam alguns sinais característicos (Tabela 12), tais como (Figura 4):

- os sinais, em forma de singuleto, correspondentes à ressonância dos prótons de $-\text{CH}_2$ dos grupos benziloxilos, a δ 5,07-5,28 ppm;
- um sinal em forma de singuleto, a δ 6,13-6,24 ppm, correspondente à ressonância do próton H-3;
- dois sinais em forma de dupletos que correspondem à ressonância dos prótons vinílicos H- α e H- β e que formam um sistema AB. Estes, surgem a desvios químicos muito diferentes: o próton H- α a δ 6,50-6,74 ppm e o H- β a δ 7,36-7,54 ppm. Esta diferença nos desvios químicos é o resultado da deslocalização de carga provocada pelo grupo carbonilo, daí que o próton H- β esteja mais desprotegido e conseqüentemente a sua ressonância surja a maiores valores de frequência.



	(39a)	(40a)	(41a)	(42a)	(43a)	(44a)	(45a)	(46a)	(47a)
H-3	6,24	6,24	6,13	6,22	6,19	6,15	6,22	6,19	6,13
H-5	8,08	-----	-----	8,10	-----	-----	8,11	-----	-----
H-6	7,02	6,83	6,42	7,01	6,81	6,49	7,01	6,83	6,48
H-7	-----	7,51	-----	-----	7,48	-----	-----	7,42	-----
H-8	6,99	7,11	6,58	7,01	7,08	6,64	7,05	7,09	6,62
H- α	6,72	6,74	6,63	6,61	6,58	6,59	6,54	6,52	6,50
H- β	7,53	7,54	7,43	7,50	7,47	7,43	7,43	7,42	7,36
H-2'	7,46	7,57	7,50	7,49	7,63	7,51	7,17	7,17	7,16
H-3'	7,46	7,41	7,34	7,01	6,99	7,01	-----	-----	-----
H-4'	7,46	7,41	7,34	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H-5'	7,46	7,41	7,34	7,01	6,99	7,01	6,95	6,94	6,94
H-6'	7,46	7,57	7,50	7,49	7,63	7,51	7,10	7,11	7,10

Tabela 12 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**).

Contudo, as ressonâncias de H- α e H- β também são afectadas com o tipo de substituição existente no anel B. Assim, a ressonância de H- α desloca-se ligeiramente para menores valores de frequência no caso de compostos contendo grupos benziloxilo em C-4' (**42a-44a**), $\Delta\delta = -0,10$ ppm, e também no caso dos compostos contendo substituintes benziloxilo em C-3',4' (**45a-47a**), $\Delta\delta = -0,18$ ppm, quando comparados com os desvios em compostos não substituídos no anel B.

No caso da ressonância do próton H- β verifica-se que a presença de grupos substituintes benziloxilos nos carbonos C-4' e C-3',4' não provocam desvios significativos (Tabela 12), na ressonância deste próton.

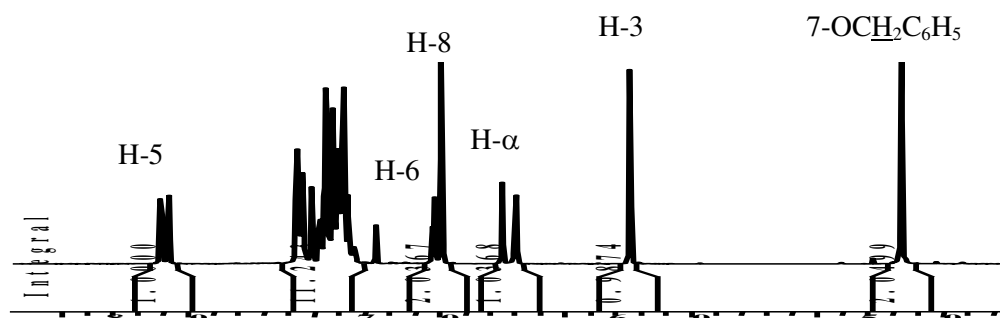


Figura 4 – Espectro de RMN de ^1H da 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**).

A análise dos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 5) permite-nos identificar inequivocamente:

- os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos dos $-\text{CH}_2$ dos grupos benziloxilos a δ 70,0-71,4 ppm;
- os sinais correspondentes à ressonância do carbono carbonílico, ou seja, C-4; os quais surgem a valores elevados de frequência (δ 177,2-178,2 ppm).

Pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C e recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$) identifica-se:

- o sinal correspondente à ressonância de C-3 a δ 110,0-112,3 ppm;
- os sinais correspondentes à ressonância de C- α e de C- β a δ 117,6-120,2 ppm e a δ 135,2-136,2 ppm, respectivamente.

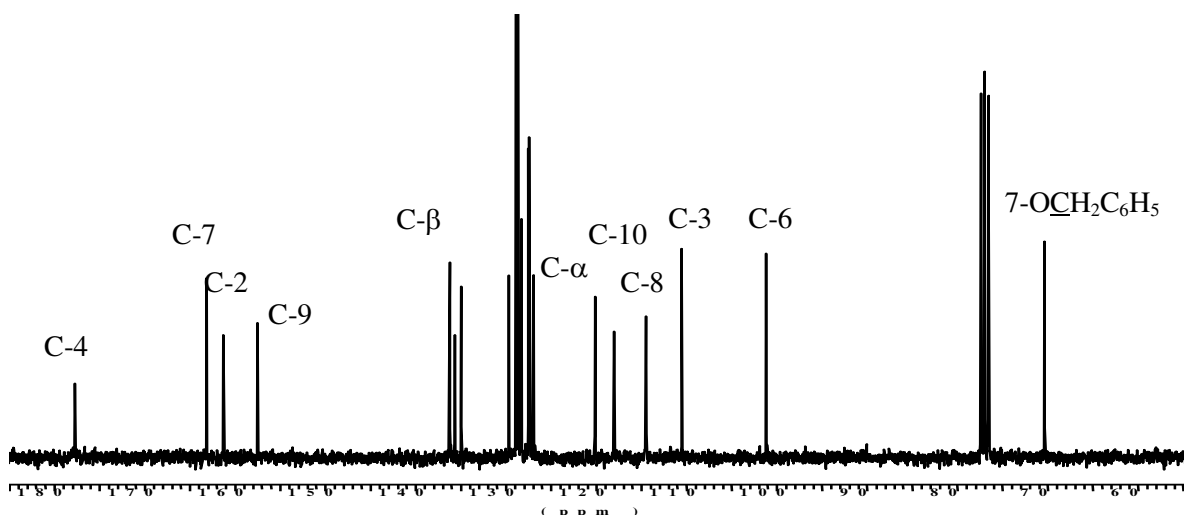


Figura 5 – Espectro de RMN de ^{13}C da 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**).



O assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos do anel B é, devido à presença de substituintes, mais complicada. Assim, os diferentes espectros de HETCOR e HMBC permitiram identificar de uma forma inequívoca a ressonância desses carbonos aromáticos (Tabela 13).

Considerando em primeiro lugar as benziloxi-2-estirilcromonas que não apresentam substituintes no anel B (**39a-41a**), surgem dois sinais de grande intensidade ($\delta = 127,5$ ppm e $\delta 128,6-128,9$ ppm) correspondentes à ressonância, respectivamente, dos carbonos C-2',6' e C-3',5'. O sinal correspondente à ressonância do carbono C-4' surge a $\delta 129,4-129,7$ ppm e o sinal correspondente à ressonância do carbono C-1' surge a frequência mais elevada, $\delta 134,9-135,0$ ppm (Tabela 13).

A presença de um substituinte benziloxilo no carbono C-4' (**42a-44a**), provoca grandes alterações nas ressonâncias de todos os carbonos do anel B, sendo o sinal correspondente à ressonância do carbono C-4' o mais afectado, sofrendo este um desvio para maiores valores de frequência de $\Delta\delta \sim 30$ ppm (Tabela 13).

O espectro de RMN de ^{13}C de compostos com o substituinte benziloxilo em carbono C-4' (**42a-44a**) continua a apresentar dois sinais de grande intensidade, correspondentes à ressonância dos carbonos C-2',6' e dos carbonos C-3',5' sendo os últimos os mais afectados por este tipo de substituição. Assim sendo, o substituinte benziloxilo, forte dador de electrões, provoca desvios, na ordem dos $\Delta\delta \sim 14$ ppm, para menores valores de frequência na ressonância dos carbonos na posição orto (C-3',5'), que surgem em gamas típicas de $\delta 114,5-115,2$ ppm. Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos C-2',6' apresentam pequenos desvios ($\delta 129,0-129,2$ ppm) para maiores valores de frequência, devido à sua posição meta relativamente ao grupo substituinte benziloxilo (Tabela 13).

O sinal correspondente à ressonância do carbono C-1' também é afectado pela presença do grupo substituinte na posição 4'. A presença do grupo benziloxilo provoca desvios para menores valores de frequência, na ordem dos $\Delta\delta \sim 7$ ppm, o que está de acordo com a literatura sobre os efeitos induzidos no desvio químico do carbono em posição para.

A ressonância dos carbonos do anel B de 2-estirilcromonas com substituintes benziloxilo nos carbonos C-3',4' (**45a-47a**) são, de igual modo, fortemente afectadas por



este tipo de substituição, sendo esses mesmos carbonos os mais afectados. Assim, os carbonos C-3' e C-4' sofrem desvios, para maiores valores de frequência, na ordem de $\Delta\delta \sim 20$ ppm e $\Delta\delta \sim 21$ ppm, respectivamente, em relação às 2-estirilcromonas não substituídas no anel B (**39a-41a**) (Tabela 13).

No que diz respeito aos desvios dos carbonos C-2' e C-6', também estes sofrem variações consideráveis com a substituição em C-3',4'. Contudo, é o carbono C-2' que sofre a maior alteração para menores valores de frequência, na ordem de $\Delta\delta = -14,2$ ppm, surgindo a $\delta = 113,3$ ppm (Tabela 13).

A ressonância do carbono C-1' não é afectada pela substituição simultânea em C-3' e em C-4' em relação à substituição somente em C-4', surgindo na mesma gama de frequência ($\delta \sim 128$ ppm) (Tabela 13).

	(39a)	(40a)	(41a)	(42a)	(43a)	(44a)	(45a)	(46a)	(47a)
C-2	161,2	159,5	158,9	161,8	159,9	159,5	161,7	159,8	159,4
C-3	110,6	112,3	112,2	110,0	111,6	111,7	110,1	111,8	111,8
C-4	177,7	178,1	177,2	177,9	178,1	177,4	177,8	178,2	177,4
C-5	127,0	158,5	159,5	127,5	160,0	159,6	127,5	158,5	159,7
C-6	114,5	108,3	97,9	115,3	108,2	98,1	114,5	108,3	98,1
C-7	163,1	133,6	162,8	163,1	133,4	162,8	163,2	133,5	162,7
C-8	101,2	110,3	93,9	101,3	110,2	94,1	101,3	110,3	94,1
C-9	157,5	158,0	159,3	157,6	158,0	159,5	157,6	158,1	159,5
C-10	118,1	115,2	109,8	118,2	115,2	110,0	120,0	115,2	110,0
C- α	120,2	119,9	119,8	118,2	117,6	117,7	118,3	118,0	118,1
C- β	136,2	136,2	135,5	136,0	135,8	135,2	136,1	136,0	135,4
C-1'	134,9	135,0	135,0	127,1	128,0	128,2	118,2	128,6	128,6
C-2'	127,5	127,5	127,5	129,2	129,1	129,0	113,3	113,3	113,3
C-3'	128,9	128,9	128,6	114,5	115,2	115,2	149,1	149,1	149,1
C-4'	129,7	129,6	129,4	160,1	158,4	160,0	150,6	150,6	150,5
C-5'	128,9	128,9	128,6	114,5	115,2	115,2	114,4	114,4	114,4
C-6'	127,5	127,5	127,5	129,2	129,1	129,0	122,3	122,3	122,1

Tabela 13 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**).



Através da análise de espectros de HETCOR e HMBC foi possível identificar os carbonos quaternários:

- C-2, a δ 158,9-161,8 ppm;
- C-9, a δ 157,5-159,5 ppm;
- C-10, a δ 109,8-120,0 ppm.

Este carbono (C-10) é fortemente afectado pelo tipo de substituição presente no anel A. Assim, a ressonância deste carbono sofre desvios para menores valores de frequência quando o substituinte benziloxilo se encontra na posição 5 relativamente aos compostos substituídos com grupos benziloxilos na posição 7. Esta diminuição é ainda mais acentuada para compostos substituídos em ambas as posições 5 e 7.

4.1.4 – Caracterização de hidroxí-2-estirilcromonas (**48-56**)

A principal característica de um espectro de RMN de ^1H de uma hidroxí-2-estirilcromona (**48-56**) é, naturalmente, o sinal em forma de singuleto correspondente à ressonância do próton do grupo hidroxilo, $-\text{OH}$, que surge a desvios químicos superiores a 9 ppm (Figura 6). A frequência dos sinais varia com a posição do grupo hidroxilo como podemos verificar pela análise da tabela 14. Verificamos que quando os grupos hidroxilos estão na posição 5, estes apresentam os valores de desvios químicos mais elevados, variando de δ 12,60-13,06 ppm. Este facto é devido à ligação por ponte de hidrogénio que se estabelece entre este próton e o grupo carbonilo da posição 4.

	(48)	(49)	(50)	(51)	(52)	(53)	(54)	(55)	(56)
5-OH	-----	12,60	12,86	-----	12,79	13,01	-----	12,80	12,96
7-OH	10,84	-----	10,93	10,78	-----	-----	10,79	-----	10,85
3'-OH	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	9,23	9,20
4'-OH	-----	-----	-----	9,98	10,10	-----	-----	9,69	9,64

Tabela 14 - Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de grupos hidroxilo de hidroxí-2-estirilcromonas (**48-56**).

Outro sinal importante é o correspondente à ressonância do próton H-3, o qual surge em forma de singuleto, na zona de maior protecção apresentando desvios que variam de δ 6,22 a 6,47 ppm.

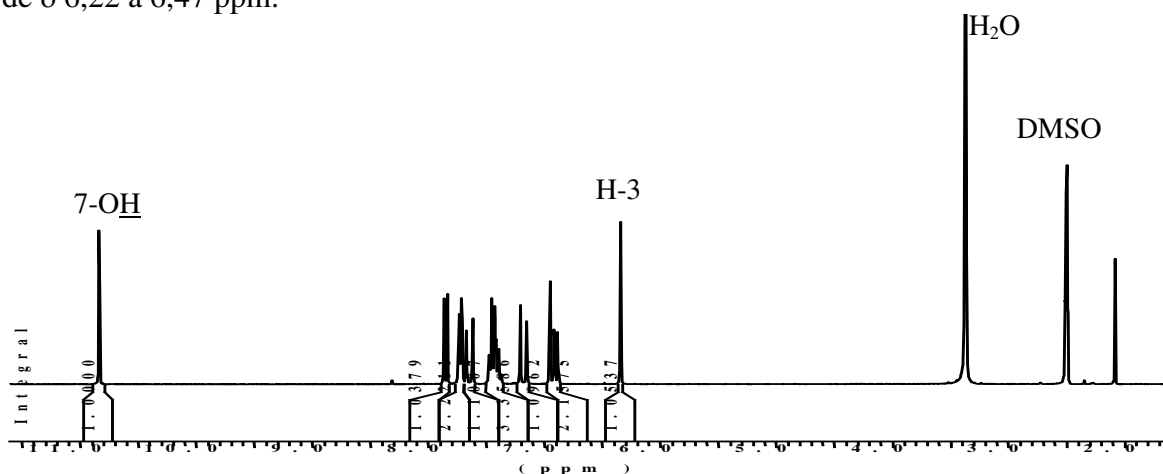


Figura 6 – Espectro de RMN de ^1H da 7-hidroxi-2-estirilcromona (**48**).

	(48)	(49)	(50)	(51)	(52)	(53)	(54)	(55)	(56)
H-3	6,34	6,24	6,39	6,25	6,44	6,22	6,27	6,47	6,32
H-5	7,85	-----	-----	7,83	-----	-----	7,83	-----	-----
H-6	6,90	6,79	6,19	6,88	6,78	6,24	6,86	6,78	6,17
H-7	-----	7,52	-----	-----	7,65	-----	-----	7,64	-----
H-8	6,95	6,96	6,47	6,92	7,11	6,49	6,93	7,12	6,45
H- α	7,18	6,75	7,18	6,92	6,99	6,92	6,82	6,88	6,82
H- β	7,65	7,61	7,67	7,55	7,66	7,64	7,47	7,59	7,51
H-2'	7,72	7,58	7,73	7,56	7,59	7,60	7,10	7,13	7,10
H-3'	7,44	7,42	7,45	6,83	6,84	6,92	-----	-----	-----
H-4'	7,44	7,42	7,45	-----	-----	-----	-----	-----	-----
H-5'	7,44	7,42	7,45	6,83	6,84	6,92	6,79	6,81	6,79
H-6'	7,72	7,58	7,73	7,56	7,59	7,60	7,02	7,02	7,02

Tabela 15 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de hidroxi-2-estirilcromonas (**48-56**).



Os prótons olefínicos, H- α e H- β são também facilmente identificados pela sua forma de duplete, a δ 6,75-7,18 e 7,47-7,67 ppm, respectivamente. A constante de acoplamento $^3J_{H\alpha-H\beta} \sim 16$ Hz é indicativa da configuração trans do sistema vinílico (Tabela 15).

O assinalamento da ressonância dos prótons do anel B foi feito por comparação com as benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**) sendo os desvios químicos e a multiplicidade dos sinais idêntica.

Os espectros de RMN de ^{13}C de hidroxil-2-estirilcromonas (**48-56**), tal como os espectros de RMN de ^{13}C de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**), apresentam um sinal característico e que corresponde à ressonância do carbono carbonílico, C-4, o qual surge a elevados valores de frequência (δ 176,3-183,6 ppm) (Tabela 16).

	(48)	(49)	(50)	(51)	(52)	(53)	(54)	(55)	(56)
C-2	161,0	162,8	162,3	161,8	164,1	162,8	161,8	164,1	163,1
C-3	110,0	109,0	108,3	108,8	107,4	106,8	108,8	107,4	107,0
C-4	176,4	183,6	181,7	176,3	182,9	181,7	176,3	182,9	181,7
C-5	126,6	160,8	161,6	126,6	160,0	162,1	126,5	160,0	161,5
C-6	114,8	111,3	98,8	114,6	110,8	98,2	114,6	110,8	98,7
C-7	162,8	135,3	164,4	162,7	135,8	163,6	162,6	135,7	164,2
C-8	102,4	106,8	94,0	102,4	107,2	93,3	102,4	107,2	93,9
C-9	157,3	156,2	157,3	157,3	155,7	157,3	157,3	155,7	157,2
C-10	116,4	110,9	104,1	116,4	110,2	104,2	116,4	110,2	104,0
C- α	120,7	119,5	120,1	117,1	116,2	116,2	116,9	116,1	116,2
C- β	135,7	138,0	136,9	136,1	138,3	136,8	136,4	138,7	137,7
C-1'	135,1	134,7	134,9	126,3	125,9	126,4	126,7	126,4	126,5
C-2'	127,7	127,8	127,9	129,7	130,0	129,3	114,3	114,5	114,4
C-3'	129,0	129,0	129,1	115,9	116,0	115,4	145,7	145,7	145,7
C-4'	129,7	130,2	130,0	159,2	159,7	159,0	147,8	148,4	148,1
C-5'	129,0	129,0	129,1	115,9	116,0	115,4	115,8	115,9	115,9
C-6'	127,7	127,8	127,9	129,7	130,0	129,3	120,8	121,3	121,1

Tabela 16 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de hidroxil-2-estirilcromonas (**48-56**).

Pela análise do espectro de RMN de ^{13}C e recorrendo a estudos de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$) (Figura 7), identificam-se:

- o sinal correspondente à ressonância de C-3 a δ 106,8-110,0 ppm;
- os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos C- α e C- β a δ 116,1-120,7 e 135,7-138,7 ppm, respectivamente;
- os sinais correspondentes aos carbonos do anel B (Tabela 16) e que variam de forma análoga à descrita para as benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**).

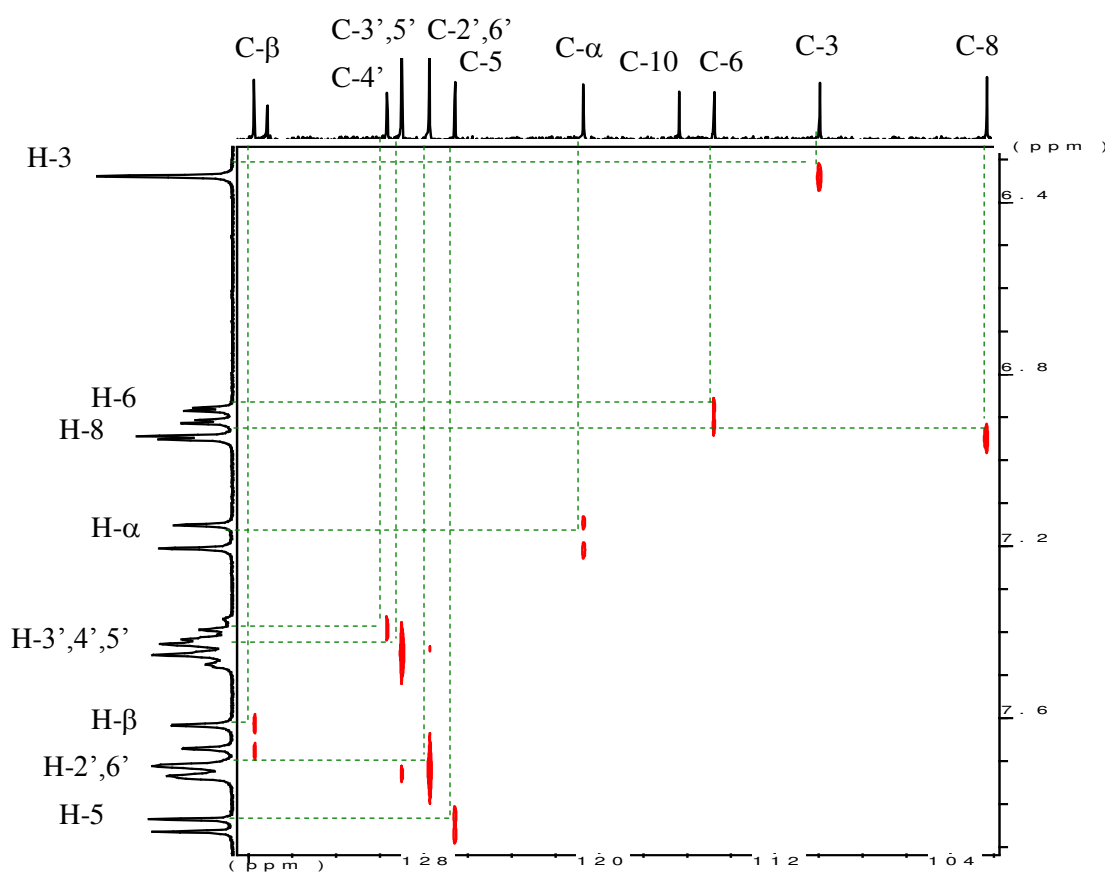


Figura 7 – Espectro de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$) da 7-hidroxi-2-estirilcromona (**48**).

A atribuição dos carbonos não protonados de hidroxi-2-estirilcromonas (**48-56**) foi feita recorrendo a espectros de HMBC. Assim, no espectro de HMBC da 7-hidroxi-2-estirilcromona (**48**) (Figura 8), observou-se a correlação entre o desvio químico do próton H-3 e o do carbono C-2 a δ 161,0 ppm, o carbono C-10 a δ 116,4 ppm e o carbono C- α a δ 120,7 ppm. Verificou-se ainda a correlação entre o desvio químico do próton H- α e os sinais correspondentes à ressonância de C-1' a δ 135,1 ppm e de C-2 a δ 161,0 ppm. Estas correlações foram apresentadas como exemplo do trabalho desenvolvido nestes assinalamentos.

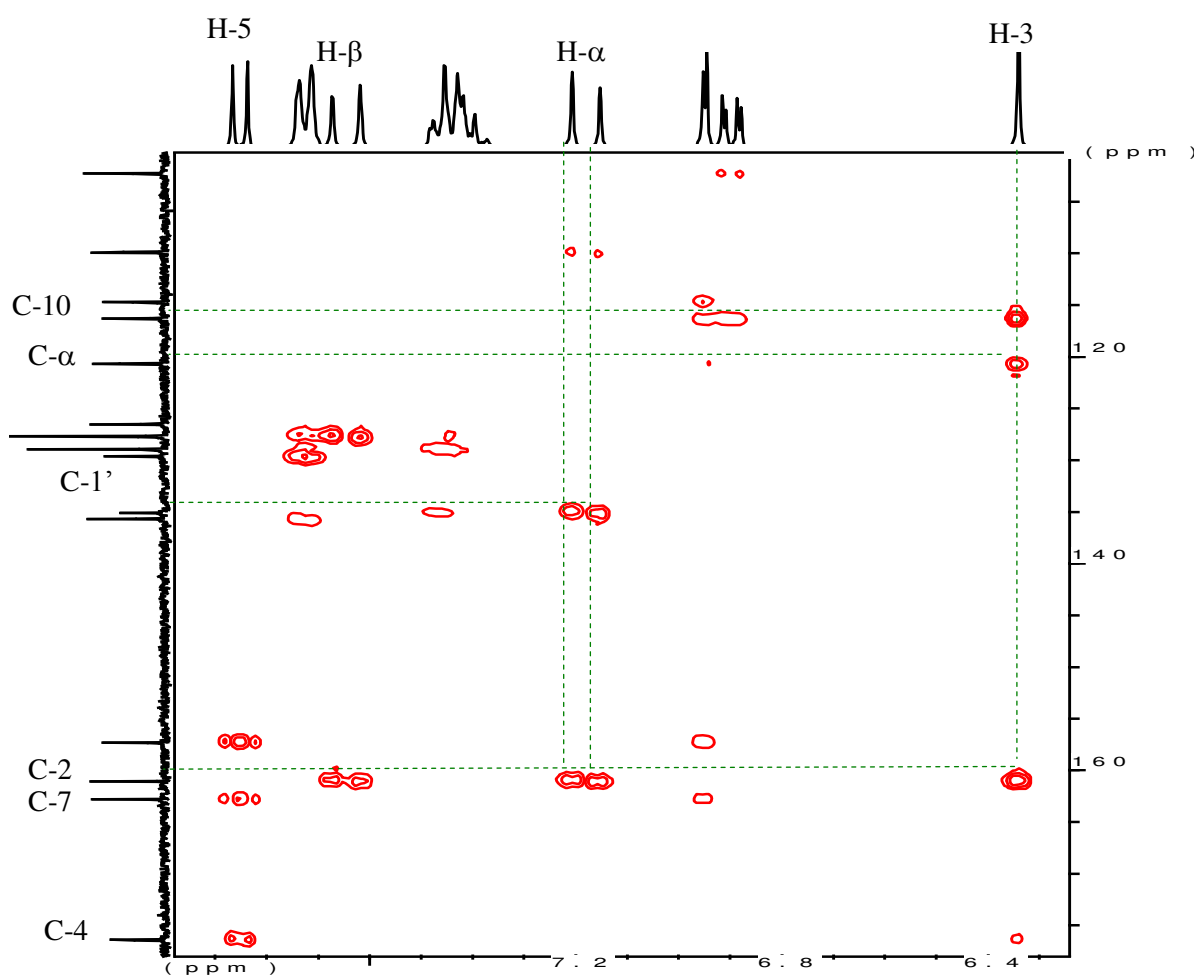


Figura 8 – Espectro de HMBC da 7-hidroxi-2-estirilcromona (**48**).

4.1.5 – Caracterização de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**)

A análise dos espectros de RMN ^1H de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**) é complexa e a sua caracterização estrutural foi feita não só através da comparação com as 2-estirilcromonas anteriormente mencionadas mas também com outras 3-cinamoíl-2-estirilcromonas já estudadas.⁸

Começamos por um estudo detalhado ao espectro de RMN de ^1H da 7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (**39b**) (Figura 9), o nosso composto mais simples desta família e que serviu de base para a análise dos espectros das restantes 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**40b-44b**).

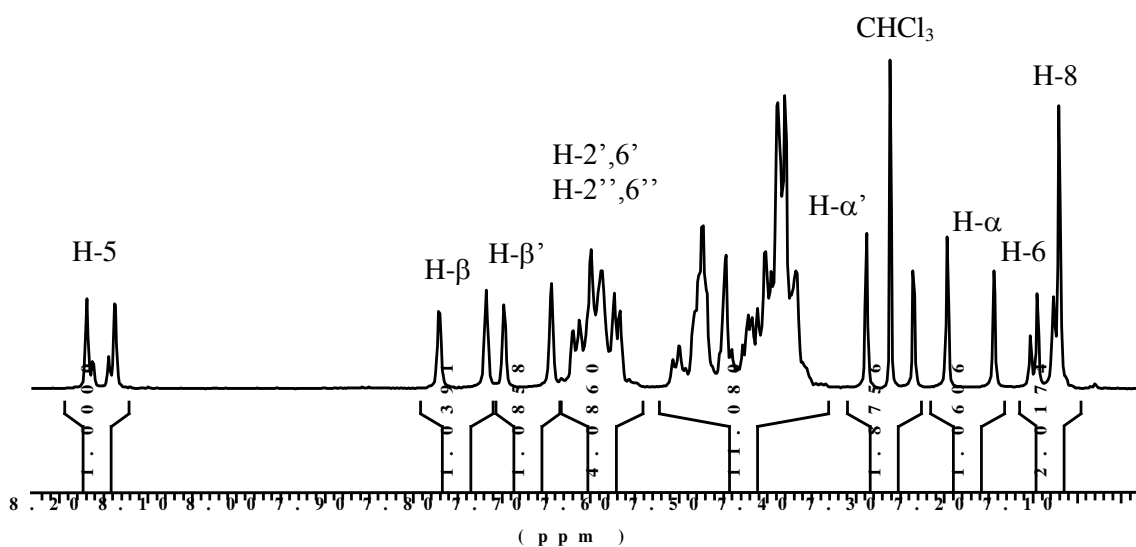


Figura 9 – Ampliação da zona aromática do espectro de ^1H da 7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (**39b**).

Pela análise do espectro de RMN ^1H da 7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (**39b**) identifica-se o sinal, em forma de singuleto, correspondente aos prótons $-\underline{\text{CH}}_2$ do grupo benziloxilo que surgem a δ 5,23 ppm.



Podemos também verificar a existência de dois sistemas AB, cujas constantes de acoplamento 3J 15,9 e 16,0 Hz, indicam a configuração trans dos dois grupos vinílicos. Os desvios correspondentes às ressonâncias dos prótons H- α , H- α' , H- β , H- β' surgem a valores de δ 7,17; 7,26; 7,74; 7,67 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos só foram possíveis por comparação com estudos feitos para compostos similares.⁸

Identificaram-se ainda os sinais referentes aos prótons do anel A:

- o sinal do próton H-5 em forma de duplete ($J = 7,6$ Hz), a δ 8,15 ppm.
- o sinal correspondente à ressonância de H-6, em forma de duplo duplete ($J = 7,6$ e 2,1 Hz) a δ 7,09 ppm.
- o sinal correspondente a H-8, em forma de singuleto a δ 7,07 ppm.

Finalmente, o espectro apresenta também dois sinais em forma de multiplete, um a maiores valores de frequência correspondente à ressonância dos prótons H-2', H-6', H-2'' e H-6'' e outro a menores valores de frequência, que além da ressonância dos restantes prótons dos anéis aromático do grupo 2-estirilo e 3- cinamoílo, contém a dos prótons do grupo substituinte benziloxilo.

Após esta análise, tornou-se mais simples a identificação dos sinais existentes nos espectros das restantes 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**40b-44b**) sintetizadas, da qual resultou a elaboração da tabela 17.

A análise da tabela 17 permite-nos detectar variações nas ressonâncias dos prótons características destes compostos, provocadas pela presença do grupo substituinte benziloxilo na posição para dos anéis aromáticos 2-estirilo e 3-cinamoílo.



	(39b)	(40b)	(41b)	(42b)	(43b)	(44b)
H-5	8,15	-----	-----	7,53	-----	-----
H-6	7,09	6,88	6,53	7,13	6,86	6,49
H-7	-----	7,58	-----	-----	7,54	-----
H-8	7,07	7,15	6,69	6,85	7,12	6,66
H- α	7,17	7,06	7,04	6,90	6,90	6,87
H- β	7,74	7,71	7,68	7,64	7,64	7,63
H-2'	7,60	7,58	7,58	7,51	7,50	7,40
H-3'	7,44	7,36	7,37	6,97	6,97	6,97
H-4'	7,44	7,36	7,37	-----	-----	-----
H-5'	7,44	7,36	7,37	6,97	6,97	6,97
H-6'	7,60	7,58	7,58	7,51	7,50	7,40
H- α'	7,26	7,25	7,25	7,11	7,11	7,11
H- β'	7,67	7,69	7,66	7,64	7,64	7,58
H-2''	7,60	7,58	7,58	7,55	7,55	7,40
H-3''	7,44	7,36	7,37	6,96	6,94	6,95
H-4''	7,44	7,36	7,37	-----	-----	-----
H-5''	7,44	7,36	7,37	6,96	6,94	6,95
H-6''	7,60	7,58	7,58	7,55	7,55	7,40

Tabela 17 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^1H de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**).



Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos anéis aromáticos dos grupos 2-estirilo e 3-cinamoílo são obviamente os mais afectados por este tipo de substituição. A presença do substituinte benziloxilo provoca desvios para valores menores de frequência na ressonância dos sinais dos prótons destes dois anéis e tal como foi detectado em compostos anteriores, a presença deste substituinte é mais sentida pelos prótons em posição orto (Tabela 17).

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons vinílicos também são afectados pela introdução de um grupo benziloxilo nas posições 4' e 4''. Assim, os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- α e H- α' sofrem maiores variações do que os sinais correspondentes à ressonância dos prótons H- β e H- β' . Os prótons H- α , H- α' , H- β e H- β' sofrem desvios para valores de frequência menores, na ordem dos $\Delta\delta = -0,20$; $-0,14$; $-0,07$; $-0,05$, respectivamente.

Pela análise dos espectros de RMN de ^{13}C de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**) identificaram-se:

- os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos $-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ dos grupos benziloxilo, a δ 70,1-71,0 ppm.
- o sinal correspondente ao carbono carbonílico do grupo cinamoílo, a δ 192,1-192,7 ppm.
- o sinal correspondente ao carbono C-4, a δ 175,4-176,2 ppm.

Recorrendo a espectros de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$) foi possível identificar a ressonância dos (Tabela 18):

- carbonos ligados a hidrogénios do anel aromático A e cujos valores de frequência não são afectados pela introdução de um grupo substituinte benziloxilo nos anéis aromáticos dos grupos 2-estirilo e 3-cinamoílo.
- carbonos dos dois sistemas vinílicos C- α ; C- α' ; C- β ; C- β' , $\delta = 115,5$ - $118,0$; $125,7$ - $128,0$; $137,8$ - $139,1$; $144,0$ - $144,2$ ppm, respectivamente.



A introdução do substituinte benziloxilo não provocou alterações significativas nos desvios dos carbonos C- β e C- β' ; quanto aos desvios dos carbonos C- α e C- α' , verificou-se que foram ligeiramente desviados para menores valores de frequência, na ordem de $\Delta\delta = -2,3$ e $-1,9$ ppm, respectivamente.

Para o assinalamento dos sinais correspondentes às ressonâncias dos restantes carbonos destes compostos (**39b-44b**), além dos espectros de RMN de ^{13}C e de HETCOR, foi necessário a utilização dos espectros de HMBC. Só assim foi possível identificar todos os carbonos aromáticos dos grupos 2-estirilo e 3-cinamoílo.

O sinal que se identifica com maior facilidade é o correspondente à ressonância do carbono ao qual está ligado o grupo cinamoílo, ou seja, C-3; este surge com desvios químicos a δ 122,2-123,7 ppm. A introdução do grupo cinamoílo no carbono 3 provoca desvios, para maiores valores de frequência, na ordem de $\Delta\delta \sim +11,8$ ppm, quando comparamos com as respectivas benziloxi-2-estirilcromomas (**39a-44a**) (comparar os desvios químicos do carbono C-3 nas tabelas 13 e 18).

Os carbonos C-2',6' e C-2'',6'' surgem a δ 128,1-130,2 e 128,6-130,6 ppm respectivamente. A presença dos grupos benziloxilo nas posições para não se faz sentir nestes carbonos; pelo contrário, os desvios químicos dos carbonos C-3',5' e C-3'',5'' são fortemente afectados por esta substituição. Assim sendo, estes carbonos sofrem desvios para menores valores de frequência, na ordem de $\Delta\delta \sim -13,5$ ppm e $-13,6$ ppm, respectivamente, comparativamente à ressonância dos mesmos carbonos em compostos não substituídos nos grupos 2-estirilo e 3-cinamoílo (Tabela 18).

Porém, foram os sinais dos carbonos C-4' e C-4'' os mais afectados pela presença dos substituintes, visto serem estes os carbonos aos quais estão ligados os grupos benziloxilo. As ressonâncias dos carbonos C-4' e C-4'' aparecem a 128,6-130,1 e 128,6-130,6 ppm, respectivamente; com a presença dos grupos benziloxilo, estas sofrem variações consideráveis para maiores valores de frequência, na ordem de $\Delta\delta \sim +31$ ppm para ambos os carbonos (Tabela 18).



	(39b)	(40b)	(41b)	(42b)	(43b)	(44b)
C-2	161,1	159,1	158,6	159,2	159,2	158,8
C-3	122,2	123,7	123,6	123,3	123,2	123,2
C-4	175,8	176,2	175,4	176,2	176,1	175,4
C-5	128,1	158,8	160,0	134,0	158,8	160,0
C-6	115,1	108,7	98,5	110,1	108,6	98,4
C-7	163,7	135,0	163,4	158,8	134,0	163,3
C-8	101,2	110,2	94,0	108,6	110,1	94,0
C-9	156,9	157,3	158,8	157,3	157,3	158,8
C-10	117,8	114,9	109,6	114,9	114,9	109,6
C- α	118,0	117,8	117,8	115,5	115,5	115,6
C- β	139,1	139,0	138,3	138,3	138,3	137,8
C-1'	134,9	134,6	135,0	128,6	128,6	128,6
C-2'	130,2	128,1	130,0	129,7	129,7	129,6
C-3'	128,6	128,9	128,7	115,2	115,2	115,2
C-4'	128,6	130,1	128,7	160,4	160,4	160,3
C-5'	128,6	128,9	128,7	115,2	115,2	115,2
C-6'	130,2	128,1	130,0	129,7	129,7	129,6
C=O	192,1	192,4	192,6	192,6	192,5	192,7
C- α'	127,5	127,6	128,0	125,8	125,7	125,9
C- β'	144,2	144,2	144,0	144,2	144,2	144,1
C-1''	134,6	134,2	134,7	128,1	128,1	128,1
C-2''	130,6	128,6	130,5	130,6	130,6	130,6
C-3''	128,6	128,8	128,7	115,1	115,1	115,1
C-4''	128,6	130,6	128,7	160,8	160,8	160,8
C-5''	128,6	128,8	128,7	115,1	115,1	115,1
C-6''	130,6	128,6	130,5	130,6	130,6	130,6

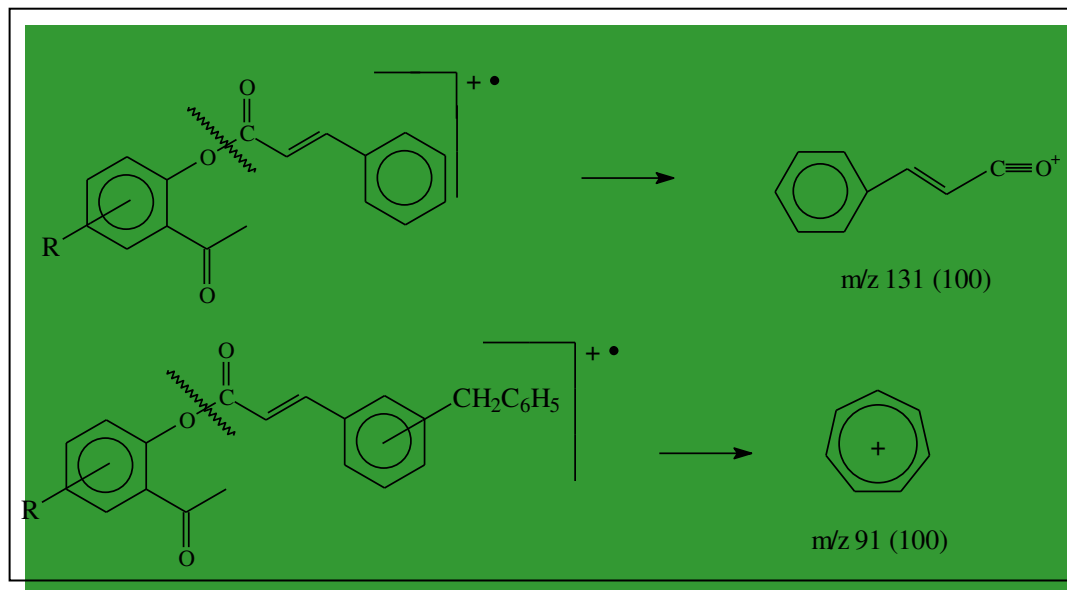
Tabela 18 – Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de ^{13}C de 3-cinamoil-2-estirilcromonas (**39b-44b**).

4.2 – Caracterização por espectrometria de massa (EM)

4.2.1 – Caracterização de 2'-cinamófloxiacetofenonas (**21-29**)

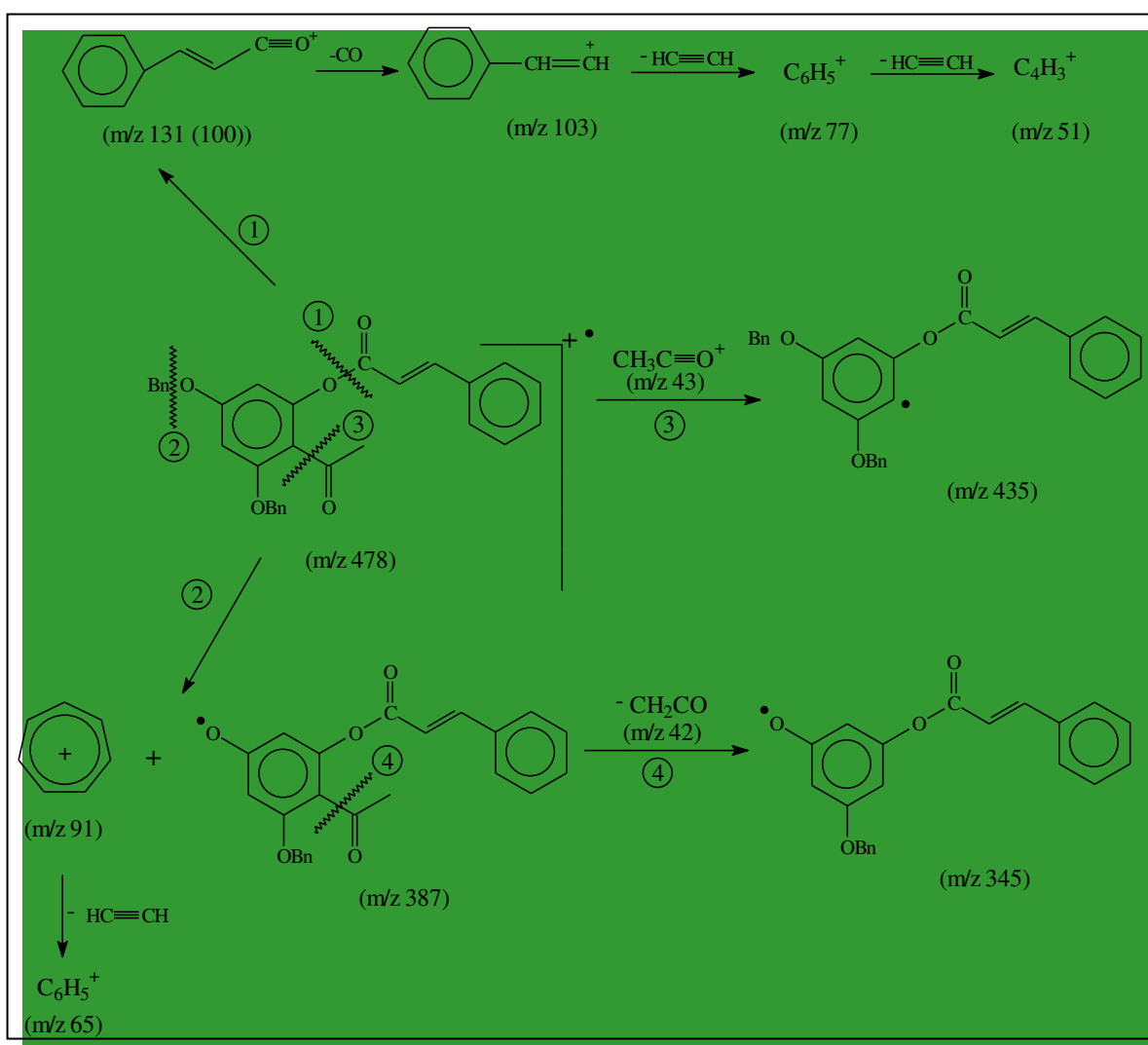
As 2'-cinamófloxiacetofenonas (**21-29**) apresentam iões moleculares pouco estáveis e como tal os picos correspondentes a estes iões apresentam fraca intensidade. Esta instabilidade deve-se ao facto da ligação éster se quebrar facilmente, originando um fragmento mais estável correspondente ao ião cinamóflo, a m/z 131.

Uma análise detalhada dos espectros de massa destes compostos (**21-29**) permitiu verificar que quando as acetofenonas não possuem substituintes no grupo cinamófloxi, o pico base é correspondente ao ião cinamóflo (Esquema XV). A presença de substituintes benziloxilo nos grupos cinamófloxi (**24-29**) leva ao decréscimo da intensidade relativa do pico correspondente ao ião cinamóflo e ao aparecimento do pico correspondente ao ião tropílio ($C_7H_7^+$; m/z 91) como pico base (Esquema XV).



Uma característica importante dos espectros de massa de impacto electrónico deste tipo de compostos (**21-29**) é a presença dos picos correspondentes à fragmentação do ião cinamoílo. No caso do composto **23**, um desses fragmentos resulta da perda de CO (m/z 28) originando o pico de intensidade relativa apreciável, a m/z 103. Este, por sua vez, sofre duas perdas sucessivas de $\text{HC}\equiv\text{CH}$ originando os fragmentos a m/z 77 e m/z 51.³¹

As principais vias de fragmentação das 2'-cinamoíloxiacetofenonas (**21-29**) estão apresentadas no esquema XVI, tomando como exemplo a 4',6'-dibenziloxi-2'-cinamoíloxiacetofenona (**23**).



ESQUEMA XVI



A fragmentação do ião tropílico, m/z 91, origina o pico correspondente ao fragmento de m/z 65 e que resulta da perda de $\text{HC}\equiv\text{CH}$ por parte desse ião C_7H_7^+ .^{32,33}

O fragmento $[\text{M}-91]^+$ cujo valor de m/z varia de acordo com o modelo de substituição presente, é também uma característica da fragmentação das 2'-cinamofloxiacetofenonas (**21-29**).

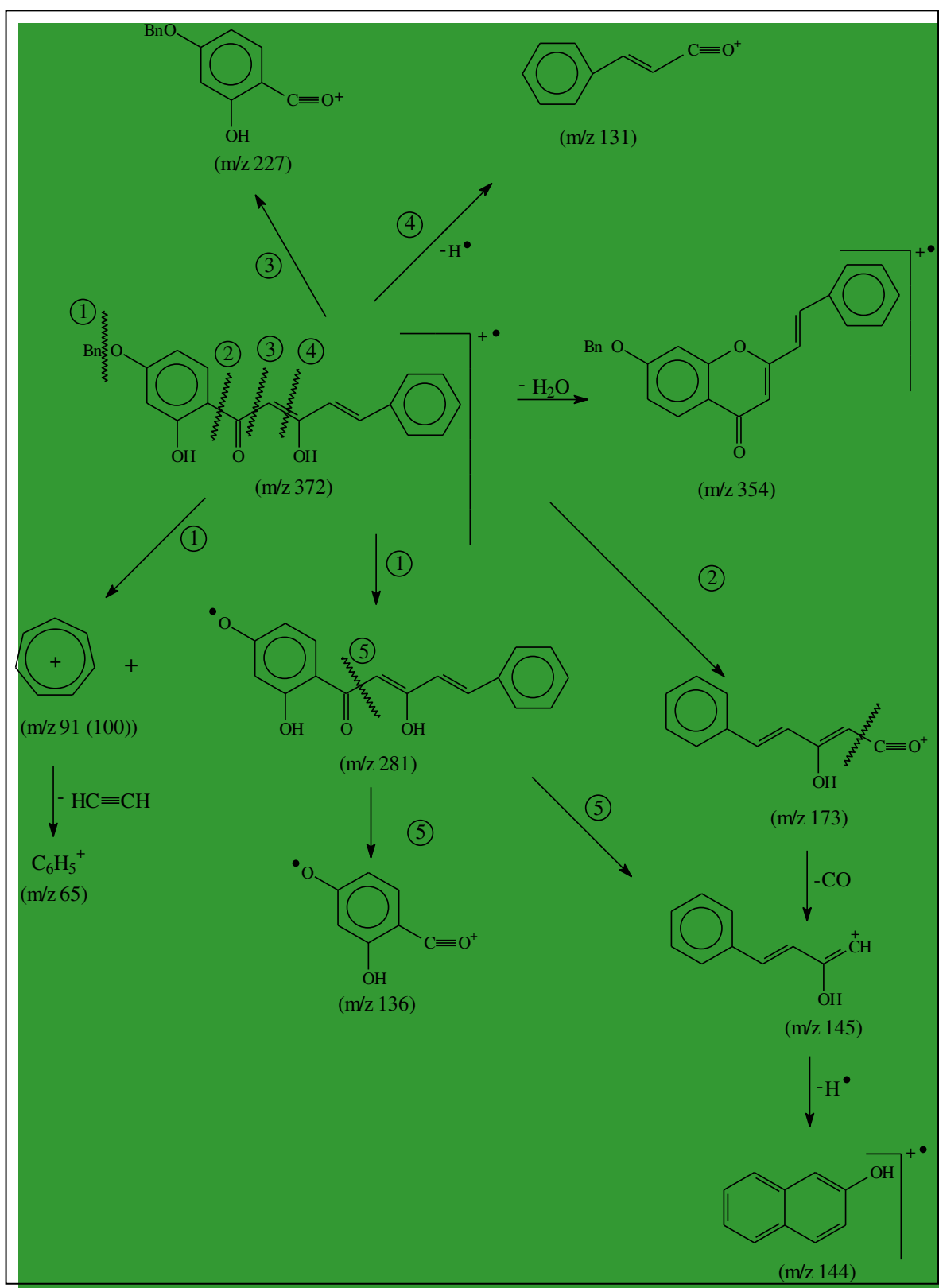
4.2.2 – Caracterização de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**)

Os espectros de massa de impacto electrónico das 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**) apresentam o pico correspondente ao ião molecular M^+ com fraca intensidade relativa. Um pico importante que deriva do ião molecular é o do fragmento $[\text{M}-91]^+$, que surge em todos os espectros; sendo o fragmento a m/z 91, correspondente ao ião tropílio, o pico base do espectro de massa destes compostos.

Outro pico muito importante e que também deriva do ião molecular, é o fragmento $[\text{M}-18]^+$, correspondente à perda de uma molécula de água,⁸ e cujo valor de m/z varia consoante o padrão de substituição do composto em causa.

Por fim, referem-se os picos correspondentes aos fragmentos que contêm o anel B intacto e os fragmentos que daí se formam por perda de moléculas de CO. Qualquer um destes fragmentos apresenta diferentes valores de m/z , devido ao tipo de substituição presente.

O tipo de fragmentações apresentadas no esquema XVII foram efectuadas com base na estrutura da 1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-fenil-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (**30**). No caso dos espectros de massa dos outros derivados (**31-38**) surgem os picos correspondentes a estes fragmentos com diferentes valores de m/z , dependendo do modelo de substituição presente.



ESQUEMA XVII

4.2.3 – Caracterização de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**)

A generalidade dos espectros de massa de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**) apresentam picos correspondentes ao ião molecular com fraca intensidade relativa. Nos espectros de massa destes compostos o pico correspondente ao fragmento a m/z 91 é o pico base (Figura 10).

Nesses espectros de massa identificaram-se ainda os picos correspondentes aos iões fragmento $[M-OBn]^+$ e $[M-Bn]^+$, apresentando cada um destes fragmentos diferentes valores de m/z , consoante o tipo de substituição de cada composto.^{8,34}

O ião $[M-H]^+$ é também um fragmento muito comum em espectros de massa de impacto electrónico de 2-estirilcromonas, e encontram-se com fraca intensidade nos espectros de massa de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**).

No esquema XVIII apresentam-se as principais vias de fragmentação destes compostos, usando como exemplo a 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**).

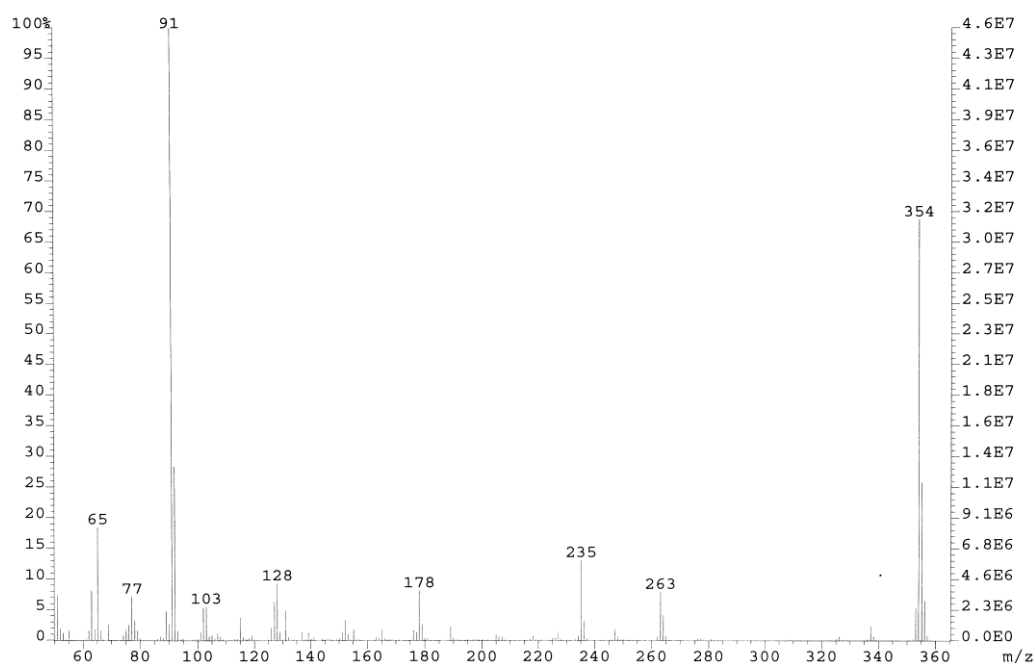
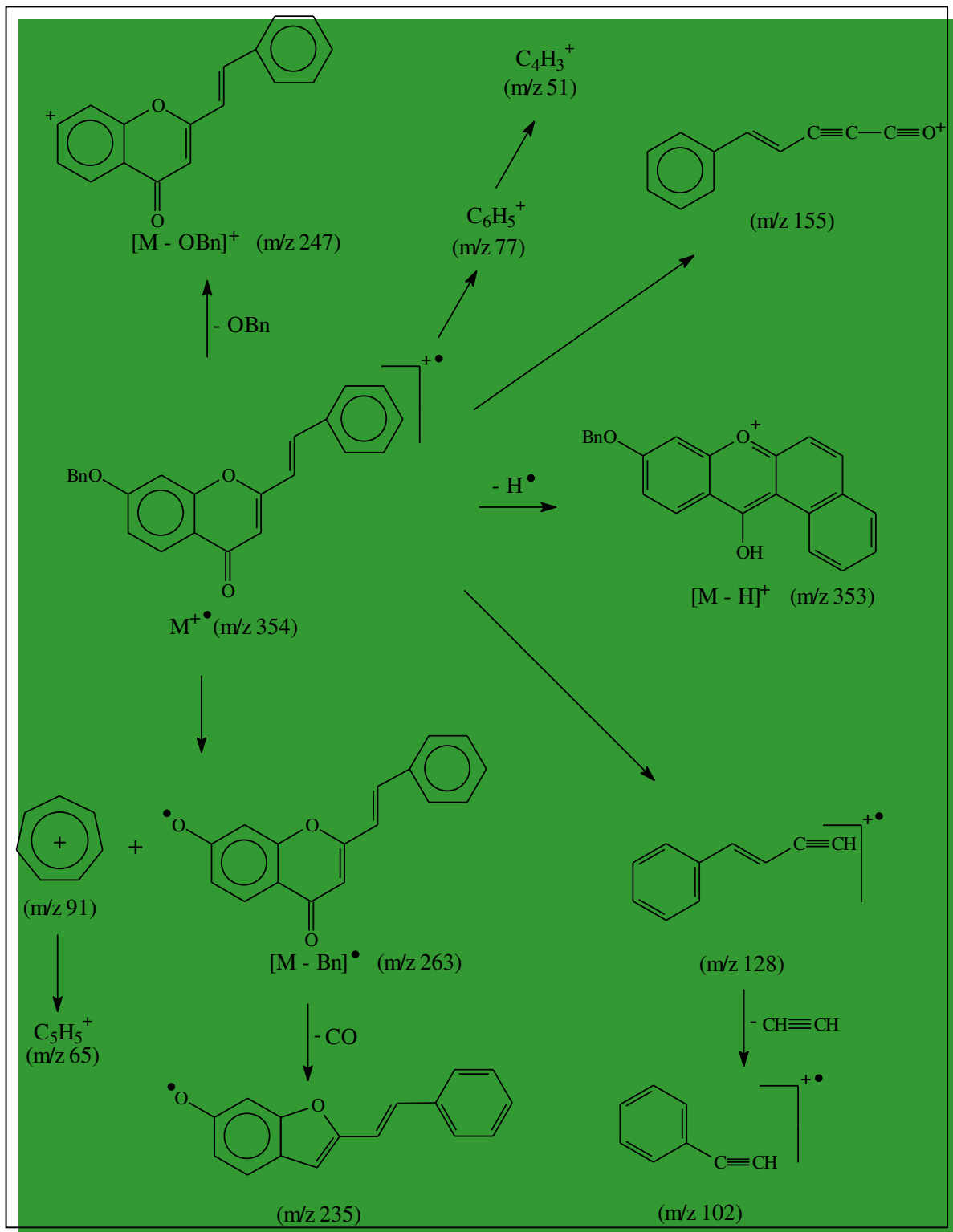


Figura 10 – Espectro de massa de impacto electrónico da 7-benziloxi-2-estirilcromona (**39a**).



ESQUEMA XVIII

4.2.4 – Caracterização de hidroxil-2-estirilcromonas (48-56)

Os espectros de massa de impacto electrónico de hidroxil-2-estirilcromonas (48-56) são caracterizados pela presença dos picos correspondentes ao ião molecular M^+ , sendo estes correspondentes ao pico base. O ião $[M-H]^+$ é também um fragmento típico em espectros de massa de impacto electrónico deste tipo de compostos. Contrariamente ao que se verifica nas benziloxil-2-estirilcromonas, nas hidroxil-2-estirilcromonas esse pico surge com elevada intensidade (Figura 11).

Outros picos característicos nos espectros de massa de hidroxil-2-estirilcromonas (48-56) são os correspondentes aos fragmentos do tipo $[M-OH]^+$ e $[M-HCO]^+$, cujos valores de razão massa carga variam consoante os substituintes destes compostos.⁸ No esquema XIX apresentam-se as principais vias de fragmentação das hidroxil-2-estirilcromonas, tomando como exemplo a 7,4'-di-hidroxil-2-estirilcromona (51).

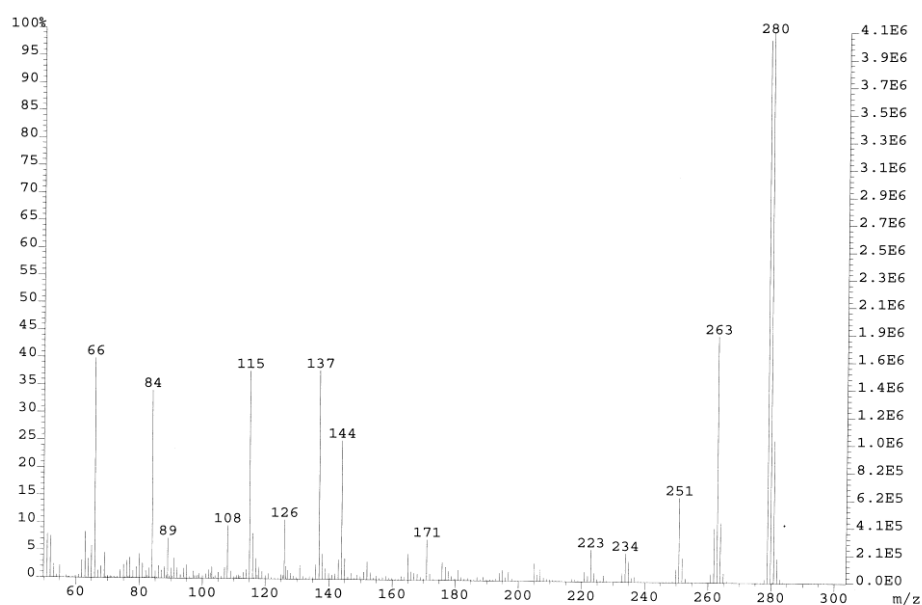
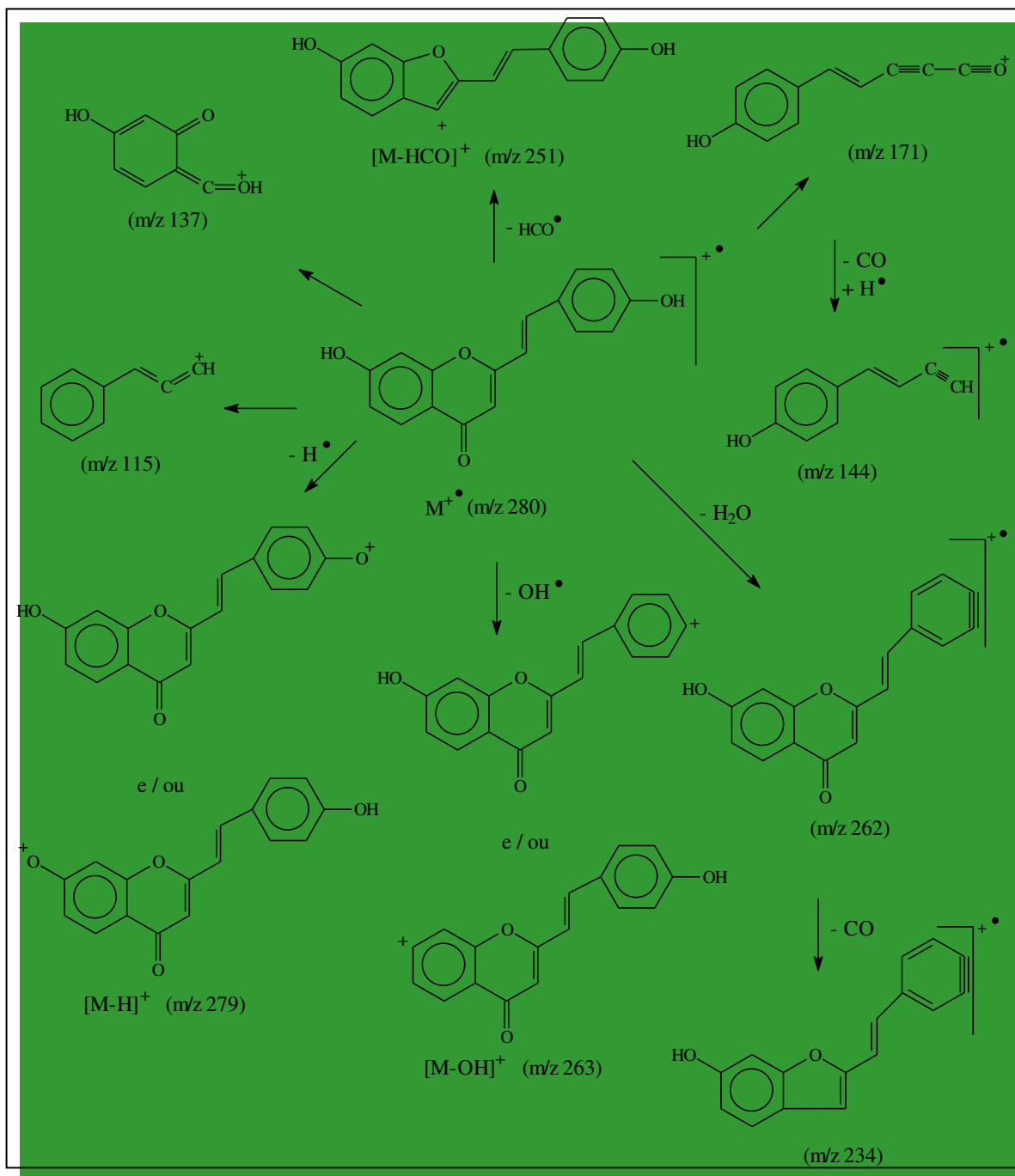


Figura 11 – Espectro de massa de impacto electrónico da 7,4'-di-hidroxil-2-estirilcromona (51).



ESQUEMA XIX

4.2.5 – Caracterização de 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**)

A caracterização por espectrometria de massa das 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**) foi baseada em espectros de massa de impacto electrónico e quando através desta técnica não foi possível obter espectros elucidativos recorreremos à técnica de FAB positivo.

A generalidade dos espectros de massa das 3-cinamoíl-2-estirilcromonas (**39b-44b**) apresenta como pico base o fragmento correspondente ao ião tropílio, $C_7H_7^+$, visto estes compostos terem grupos substituintes benziloxilo (Figura 12).

Nos espectros de massa destes compostos (**39b-44b**) observam-se ainda os fragmentos característicos $[M - \text{estirilo}]^+$ e $[M - \text{cinamoilo}]^+$, que derivam da clivagem do grupo 3-cinamoilo (Esquema XX).

Podemos ainda observar os picos correspondentes a fragmentos do tipo $[M-H]^+$,³⁵ $[M-C_6H_5]^+$ e $[M-C_6H_5-CO]^+$ que são característicos das 3-cinamoíl-2-estirilcromonas⁸ (**39b-44b**) e as possíveis vias de fragmentação estão apresentadas no esquema XX, em que se tomou como exemplo a 7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (**39b**).

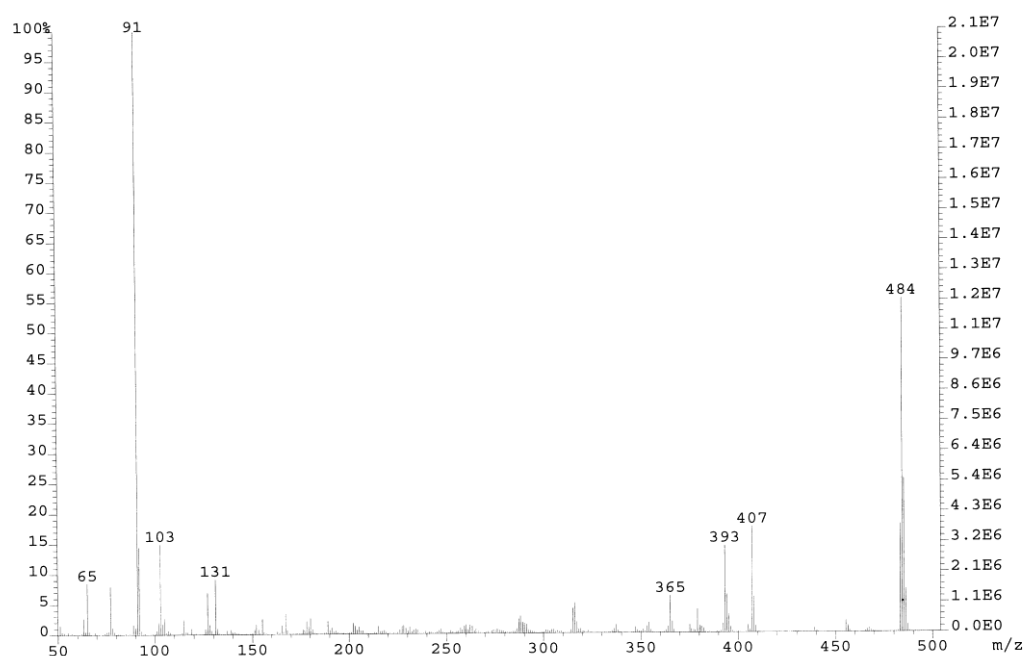
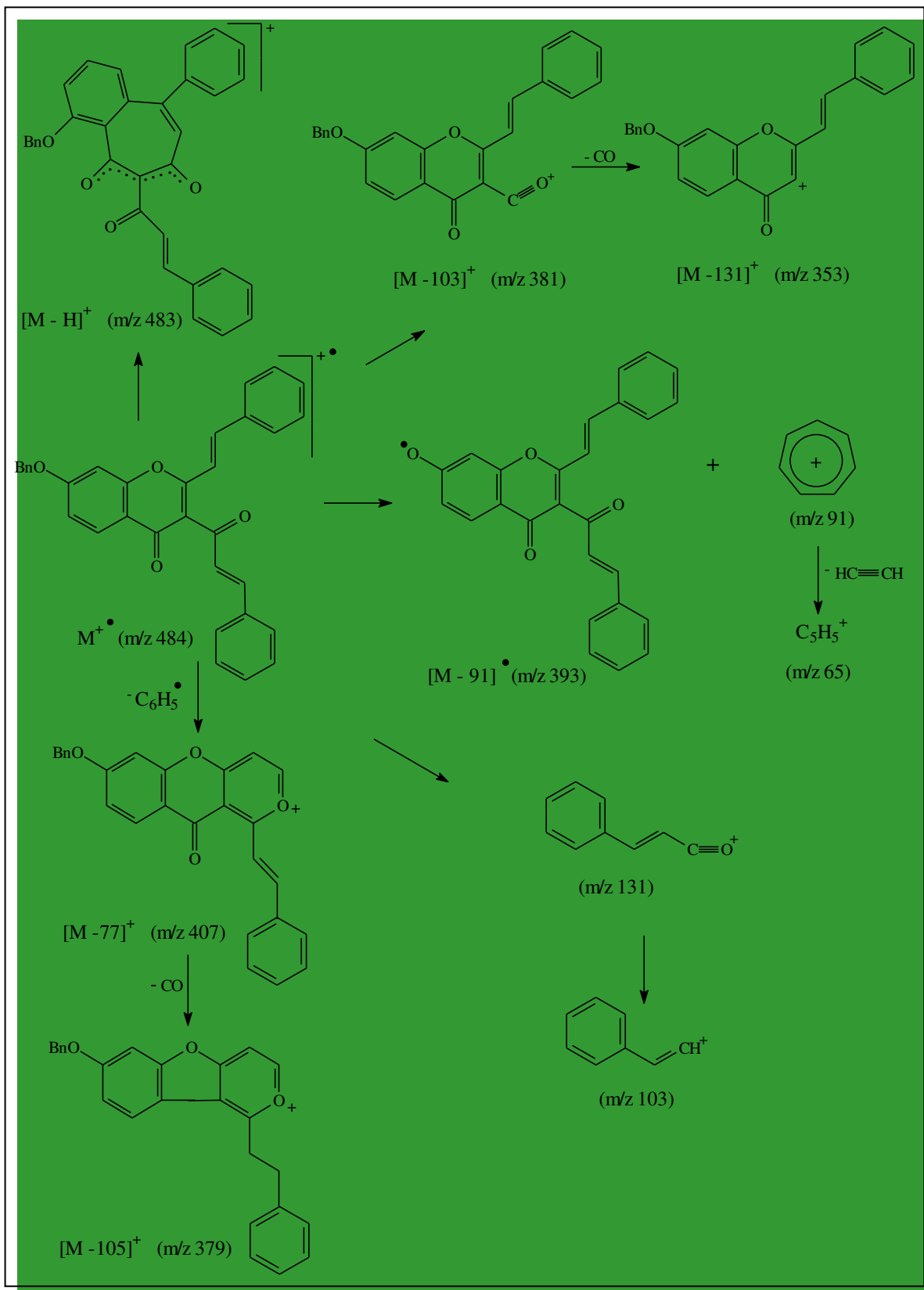


Figura 12 – Espectro de massa de impacto electrónico da 7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (**39b**).



ESQUEMA XX



CAPÍTULO 5 – Parte experimental



5.1 – Solventes, sílicas e equipamento utilizados

- Os reagentes comerciais foram usados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados nas transformações e operações de purificação efectuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- A piridina foi seca, por aquecimento a refluxo, sobre hidróxido de sódio e destilada em seguida.
- As reacções químicas foram controladas por cromatografia de camada fina, em folhas plastificadas revestidas de sílica gel 60 F₂₅₄, da Merck.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas de uma camada de sílica gel Merck 60 GF, com uma espessura de 0,5 mm.
- Nas várias cromatografias de camada fina efectuadas, depois da eluição dos compostos, as placas foram observadas à luz ultravioleta a 254 e/ou 366 nm.
- Para as purificações por cromatografia em coluna utilizou-se sílica gel 60, da Merck, de granulometria de 70–230 mesh.
- Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar, com excepção para as hidroxi-2-estirilcromonas e as 3-cinamoíl-2-estirilcromonas, em que os seus valores de ponto de fusão foram determinados num aparelho modelo Griffin e não foram corrigidos.
- Os espectros de massa de impacto electrónico foram efectuados num espectrómetro VG Autospec Q, operando a 70 eV. Os espectros de massa de ionização por bombardeamento de iões rápidos foram efectuados no mesmo espectrómetro, operando a 20 KV, com um canhão de iões de cézio e usando como matriz o álcool 3-nitrobenzílico (NBA). Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.
- Os espectros de RMN foram obtidos num aparelho Bruker AMX 300, tendo-se usado tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos (δ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, na sua maioria, em solução de clorofórmio-d₁.

Nos casos em que tal não ocorreu, indica-se o solvente utilizado. Nas caracterizações efectuadas por RMN de próton indica-se, além do desvio químico, a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento (J, Hz).

- As microanálises elementares foram efectuadas num analisador CHNS LECO 932, no Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

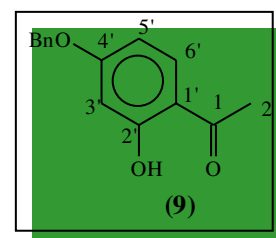
5.2 – Síntese dos reagentes de partida na síntese de 2-estirilcromonas

5.2.1 – Síntese da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**9**) e da 2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**10**)

A uma solução de acetofenona devidamente substituída (5 g, 33 mmole) em acetona p.a. (100 ml) adicionou-se carbonato de potássio (15 g, 106 mmole), iodeto de potássio (9 g, 53 mmole) e, por fim, o cloreto de benzilo (4,6 ml; 39,6 mmole). A mistura reaccional foi mantida em refluxo (cerca de 80°C) durante 12 horas. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com acetona. Verteu-se o filtrado sobre água e gelo e acidificou-se a mistura com ácido clorídrico até pH 3-4. O sólido obtido foi filtrado e dissolvido numa pequena quantidade de diclorometano, seguindo a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando o diclorometano como eluente. Após evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem às acetofenonas (**9** e **10**) pretendidas em bons rendimentos.

4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (9**)**; (85%); p.f. = 95-98 °C;

RMN de ¹H: δ = 2,54 (2-CH₃, s); 5,08 (4'-OCH₂C₆H₅, s); 6,49 (H-3', s); 6,51 (H-5', dd, J 9,2 e 2,5 Hz); 7,36–7,41 (4'-OCH₂C₆H₅, m); 7,63 (H-6', d, J 9,2 Hz); 12,74 (2'-OH, s);

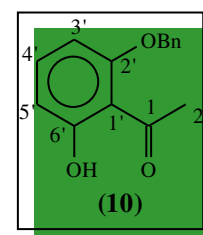


RMN de ¹³C: δ = 26,2 (2-CH₃); 70,1 (4'-OCH₂C₆H₅); 101,8 (C-3'); 108,1 (C-5'); 114,0 (C-1'); 127,5; 128,3; 128,7 (4'-OCH₂C₆H₅); 132,3 (C-6'); 135,8 (C-4'); 165,1 (C-2'); 202,6 (C-1);

EM/IE m/z (int. rel.): 349 (M^+ , 37), 227 (3), 199 (1), 181 (0,5), 164 (0,5), 152 (0,5), 137 (1), 136 (1), 123 (2), 108 (5), 105 (3), 92 (15), 91 (100), 77 (5), 69 (3), 65 (19), 63 (7), 51 (9).

2'-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (10); (87%); p.f. = 110-111 °C (lit.⁹ 109-110°C);

RMN de 1H : δ = 2,62 (2- $\underline{C}H_3$, s); 5,13 (2'- $\underline{O}CH_2C_6H_5$, s); 6,47 (H-5', d, J 8,4 Hz); 6,59 (H-3', d, J 8,2 Hz); 7,34 (H-4', dd, J 8,2 e 8,4 Hz); 7,39-7,45 (2'- $\underline{O}CH_2C_6H_5$, m); 13,26 (6'- $\underline{O}H$, s);



RMN de ^{13}C : δ = 34,1 (2- $\underline{C}H_3$); 71,3 (2'- $\underline{O}CH_2C_6H_5$), 102,2 (C-3'); 111,0 (C-5'); 111,5 (C-1'); 128,0 (C-2,6 de 2'- $\underline{C}H_2C_6H_5$), 128,5 (C-4 de 2'- $\underline{O}CH_2C_6H_5$); 128,8 (C-3,5 de 2'- $\underline{O}CH_2C_6H_5$); 135,8 (C-1 de 2'- $\underline{O}CH_2C_6H_5$); 136,1 (C-4'); 160,6 (C-6'), 164,7 (C-2'); 205,2 (C-1);

EM/IE m/z (int. rel.): 242 (M^+ , 61), 224 (12), 200 (34), 199 (7), 181 (7), 165 (8), 137 (10), 123 (11), 108 (11), 105 (10), 91 (100), 77 (9), 65 (30), 51 (10), 43 (16).

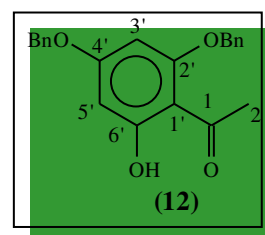
5.2.2 – Síntese da 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona (12)

A uma solução de 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona (11) (15 g; 89 mmol) em DMF (175 ml), adicionou-se carbonato de potássio (37 g; 267 mmol) e cloreto de benzilo (24 ml; 187 mmol). Refluxou-se a mistura reaccional, a cerca de 153 °C, sob atmosfera de azoto, com agitação vigorosa durante cerca de 2 horas. Após este período, filtraram-se os sais inorgânicos lavando-os com DMF. Vertereu-se o filtrado sobre água e gelo e extraiu-se com éter etílico. Evaporou-se o éter etílico até à secura e dissolveu-se a amostra numa pequena quantidade de diclorometano, seguindo-se a sua purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, usando diclorometano como eluente. Após a evaporação do solvente, o resíduo foi cristalizado selectiva e sucessivamente em hexano, até à separação completa

dos dois compostos: 2',4'-di-benziloxi-6'-hidroxiacetofenona (**12**) e 3'-benzil-4',6'-di-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona (**13**). Esta cristalização foi possível devido à fraca solubilidade do composto (**13**) em hexano e a decantações sucessivas do solvente.

2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenona (12); (31%); p.f. = 102-104 °C (lit.⁹ 100-102 °C);

RMN de ¹H [(CD₃)₂CO]: δ = 2,52 (2-CH₃, s); 5,22 (2'-OCH₂C₆H₅, s); 5,56 (4'-OCH₂C₆H₅, s); 6,16 (H-3', d, J 2,6 Hz); 6,28 (H-5', d, J 2,6 Hz); 7,35-7,49 (H-3,4,5 de 2'-OCH₂C₆H₅ e H-2,3,4,5,6 de 4'-OCH₂C₆H₅ m); 7,55 (H-2,6 de 2'-OCH₂C₆H₅, d, J 6,0 Hz); 12,10 (6'-OH, s);

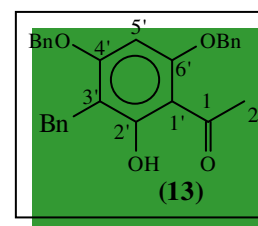


RMN de ¹³C [(CD₃)₂CO]: δ = 33,5 (C-2), 70,5 (2'-OCH₂C₆H₅); 71,3 (4'-OCH₂C₆H₅); 92,6 (C-3'); 94,9 (C-5'); 106,5 (C-1'); 127,8-128,9 (C-2,3,4,5,6 de 2', 4'-OCH₂C₆H₅); 135,8 (C-1 de 2'-OCH₂C₆H₅); 136,1 (C-1 de 4'-OCH₂C₆H₅); 162,2 (C-2'); 165,3 (C-6'); 167,8 (C-4'); 203,8 (C-1);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.): 349 [(M+H)⁺, 12], 333 (4), 307 (7), 257 (4), 181 (18), 91 (100).

3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxiacetofenona (13); (22%); p.f. = 124-125 °C (lit.⁹ 111-122 °C);

RMN de ¹H [(CD₃)₂CO]: δ = 2,54 (2-CH₃, s); 3,94 (3'-CH₂C₆H₅, s); 5,26 (4',6'-OCH₂C₆H₅, s); 6,52 (H-5', s); 7,07-7,45 (3'-CH₂C₆H₅ e 4'-OCH₂C₆H₅ e H-3,4,5 de 6'-OCH₂C₆H₅, m); 7,55 (H-2,6 de 6'-OCH₂C₆H₅, d, J 6,0 Hz); 11,87 (2'-OH, s);



RMN de ^{13}C [$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$]: $\delta = 28,5$ ($3' - \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $33,9$ (C-2); $70,5$ ($6' - \underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $71,4$ ($4' - \underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $89,0$ (C-5'); $106,7$ (C-1'); $110,5$ (C-3'); $127,6-129,3$ (C-2,3,4,5,6 de $3' - \text{CH}_2\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$ e de $4',6' - \text{OCH}_2\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); $136,1$ (C-1 de $6' - \text{OCH}_2\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); $136,5$ (C-1 de $4' - \text{OCH}_2\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); $142,0$ (C-1 de $3' - \text{CH}_2\underline{\text{C}}_6\text{H}_5$); $161,4$ (C-6'); $162,8$ (C-2'); $164,3$ (C-4'); $203,8$ (C-1);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.): 439 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 9], 397 (2), 347 (5), 305 (2), 271 (2), 257 (2), 181 (12), 91 (100).

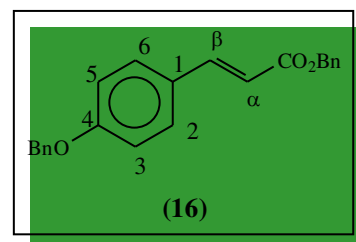
5.2.3 – Protecção dos grupos hidroxilo de ácidos hidroxicinâmicos

5.2.3.1 – Benzilação de ácidos hidroxicinâmicos

A uma solução de ácido cinâmico adequadamente substituído (10 g) em DMF (80 ml), adicionou-se excesso de carbonato de potássio (2 mol por cada grupo hidroxilo). A mistura reaccional foi mantida em refluxo durante cerca de 2 horas, sob atmosfera de azoto. Os sais inorgânicos foram filtrados e lavados com DMF. O filtrado foi despejado sobre água e gelo e acidificou-se o meio com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Filtrou-se o precipitado, dissolveu-se em clorofórmio e lavou-se a solução com água. Evaporou-se o clorofórmio até à secura e cristalizou-se o resíduo em etanol, formando os cinamatos de benzilo (**16** e **17**) pretendidos em bons rendimentos.

4-benziloxicinamato de benzilo (16); (82%); p.f. = 104-105 °C;

RMN de ^1H : $\delta = 5,09$ ($4 - \underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,24$ ($-\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $6,36$ (H- α , d, J 15,9 Hz); $6,97$ (H-3,5, d, J 8,8 Hz); $7,31-7,44$ ($-\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e $4 - \underline{\text{O}}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,47$ (H-2,6 d, J 8,8 Hz); $7,68$ (H- β , d, J 15,9 Hz);



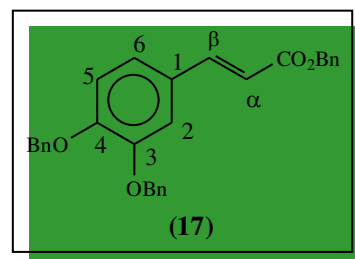


RMN de ^{13}C : $\delta = 66,2$ ($-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $70,1$ ($4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $115,2$ (C-3,5); $115,5$ (C- α); $127,3$ (C-1); $127,5$ (C-2,6 de $4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,2$ (C-4 de $4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e C-4 de $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,3$ (C-3,5 de $4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,6$ (C-2,6 de $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,7$ (C-3,5 de $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $129,8$ (C-2,6); $136,2$ (C-1 de $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $136,4$ (C-1 de $4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $144,8$ (C- β); $160,6$ (C-4); $167,1$ ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$);

EM IE m/z (int. rel.): 344 (M^+ , 26), 237 (2), 181 (3), 146 (3), 118 (2), 91 (100), 65 (12).

3,4-dibenziloxicinamato de benzilo (17); (76 %); p.f. = $75\text{-}78$ °C;

RMN de ^1H : $\delta = 5,04$ ($3,4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,18$ ($-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $6,27$ (H- α , d, J 15,9 Hz); $6,79$ (H-5, d, J 8,3 Hz); $6,95$ (H-6, dd, J 8,3 e 1,8 Hz); $7,04$ (H-2, d, J 1,8 Hz); $7,20\text{-}7,40$ ($3,4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,59$ (H- β , d, J 15,9 Hz);



RMN de ^{13}C : $\delta = 65,9$ ($-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $70,5$ e $70,8$ ($3,4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $113,2$ e $113,7$ (C-5,6); $115,4$ (C- α); $122,9$ (C-2); $127,4$ (C-1); $126,9$, $127,0$, $127,7$, $127,9$, $128,0$ e $128,3$ (C-2,3,4,5,6 de $3,4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e de $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $135,9$ (C-1 de $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $136,5$ e $136,6$ (C-1 de $3,4\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $144,7$ (C- β); $148,6$ (C-3); $150,8$ (C-4); $166,7$ ($-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$);

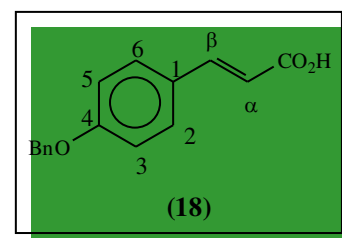
EM IE m/z (int. rel.): 450 (M^+ , 8), 359 (3), 181 (3), 91 (100), 83 (26), 65 (9).

5.2.3.2 – Hidrólise de benziloxicinamatos de benzilo (**16** e **17**)

A uma solução de cinamatos de benzilo (**16** e **17**) (10 g) em metanol (200 ml), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio (17 g em 40 ml de água). Deixou-se a mistura em refluxo durante cerca de 3 horas sob atmosfera de azoto. De seguida verteu-se a mistura sobre água e gelo e acidificou-se o meio reaccional com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. O precipitado formado foi filtrado, dissolvido em clorofórmio e lavado com água. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporado até à secura. O resíduo foi cristalizado em etanol, dando origem aos ácidos cinâmicos (**18** e **19**) pretendidos em bons rendimentos.

ácido 4-benziloxicinâmico (18); (88 %); p.f. = 209-211 °C;

RMN de ^1H [(CD₃)₂CO]: δ = 5,19 (4-OCH₂C₆H₅, s); 6,39 (H- α , d, J 15,9 Hz); 7,08 (H-3,5, d, J 8,8 Hz); 7,31-7,43 (H-3,4,5 de 4-OCH₂C₆H₅, m); 7,49 (H-2,6 de 4-OCH₂C₆H₅, d, J 7,0 Hz); 7,63 (H-2,6, d, J 8,8 Hz); 7,63 (H- β , d, J 15,9 Hz), 10,70 (-COOH, s);

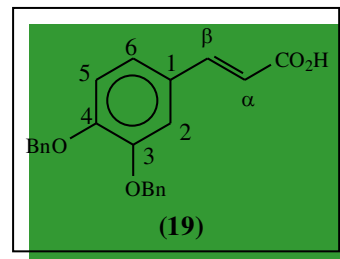


RMN de ^{13}C [(CD₃)₂CO]: δ = 70,5 (4-OCH₂C₆H₅); 116,0 (C-3,5); 123,2 (C- α); 128,2 (C-1); 128,4 (C-3,4,5 de 4-OCH₂C₆H₅); 129,2 (C-2,6 de 4-OCH₂C₆H₅); 130,6 (C-2,6); 137,9 (C-1 de 4-OCH₂C₆H₅); 145,1 (C- β); 161,5 (C-4); 167,9 (-COOH);

EM IE m/z (int. rel.): 254 (M⁺, 23), 237 (1), 163 (2), 118 (1), 107 (1), 91 (100), 65 (16).

ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (19); (87 %); p.f. = 202-203 °C;

RMN de ^1H : δ = 5,19 e 5,21 (3,4-OCH₂C₆H₅, 2s); 6,24 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,92 (H-5, d, J 8,4 Hz); 7,09 (H-6, dd, J 8,4 e 1,9 Hz); 7,14 (H-2 d, J 1,9 Hz); 7,32-7,48 (H-2,3,4,5,6 de 3,4-OCH₂C₆H₅, m); 7,66 (H- β , d, J 15,9 Hz);



RMN de ^{13}C : δ = 71,2 e 71,7 (3,4-OCH₂C₆H₅); 114,5 e 114,7 (C-5,6); 115,1 (C- α); 123,4 (C-2); 127,8 (C-1); 127,2, 127,4, 128,0, e 128,6 (C-2,3,4,5,6 de 3,4-OCH₂C₆H₅); 136,8 e 137,0 (C-1 de 3,4-OCH₂C₆H₅); 149,3 (C-3); 151,7 (C-4); 146,8 (C- β); 171,5 (-COOH);

EM IE m/z (int. rel.): 360 (M⁺, 15), 269 (6), 181 (8), 91 (100), 65 (13).

5.3 – Síntese de benziloxi-2-estirilcromonas pelo método de Baker – Venkataraman

5.3.1 – Cinamoílação da 4'-benziloxi-2'-hidroxiacetofenona e das 2'-benziloxi- e 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxiacetofenonas

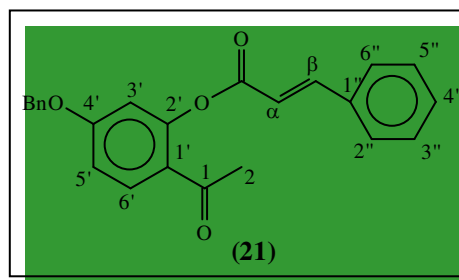
5.3.1.1 – Utilizando o cloreto de cinamoílo

Adicionou-se cloreto de cinamoílo (1,9 g; 11,4 mmole) a uma solução de acetofenona devidamente substituída (**9,10 e 12**) (5,7 mmole) em piridina seca (150 ml). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante cerca de 12 horas. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo e acidificou-se com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Extraíu-se com clorofórmio e lavou-se bem com água. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, usando o diclorometano como eluente.

Por fim, evaporou-se o solvente até à secura e cristalizou-se em etanol, tendo-se obtido as 2'-cinamofloxiacetofenonas (**21-23**) em bons rendimentos.

4'-benziloxi-2'-cinamofloxiacetofenona (21); (85%); p.f. = 118-119 °C;

RMN de ^1H : δ = 2,53 (2- CH_3 , s); 5,12 (4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 6,69 (H- α , d, J 16,0 Hz); 6,78 (H-3', d, J 2,4 Hz); 6,92 (H-5', dd, J 8,8 e 2,4 Hz); 7,35-7,44 (H-3'',4'',5'' e H-2,3,4,5,6 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,61 (H-2'',6'', dd, J 6,5 e 2,1 Hz); 7,88 (H-6', d, J 8,8 Hz); 7,91 (H- β , d, J 16,0 Hz);

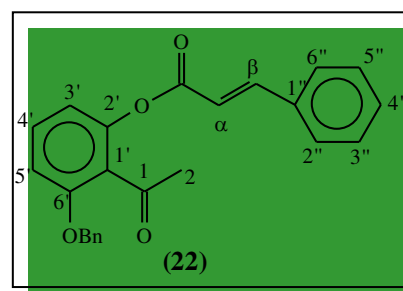


RMN de ^{13}C : δ = 29,5 (C-2); 70,4 (4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 110,0 (C-3'); 112,5 (C-5'); 116,8 (C- α); 123,8 (C-1'); 127,5 (C-2,6 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,3 (C-4 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,4 (C-2'',6''); 128,7 (C-3,5 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,9 (C-3'',5''); 130,8 (C-4''); 132,3 (C-6'); 134,0 (C-1''); 135,7 (C-1 de 4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 147,3 (C- β); 151,3 (C-2''); 162,8 (C-4'); 165,1 (C=O); 195,8 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 372 (M^+ , 8), 281 (2), 242 (1), 239 (2), 192 (1), 181 (2), 131 (100), 103 (32), 91 (43), 77 (19), 65 (10), 63 (4), 51 (9).

6'-benziloxi-2'-cinamofloxiacetofenona (22); (85%); p.f. = 90-93 °C;

RMN de ^1H : δ = 2,53 (2- CH_3 , s); 5,11 (6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 6,58 (H- α , d, J 16,0 Hz); 6,82 (H-3' d, J 8,2 Hz); 6,89 (H-5', d, J 8,2 Hz); 7,31-7,42 (H-4', H-3'',4'',5'' e H-2,3,4,5,6 de 6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,54-7,57 (H-2'',6'', m); 7,83 (H- β , d, J 16,0 Hz);

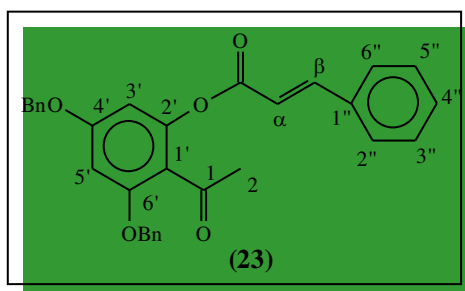


RMN de ^{13}C : $\delta = 31,7$ (C-2); 70,8 ($6'$ -OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 109,9 (C-5'); 115,4 (C-3'); 116,5 (C- α); 124,9 (C-1'); 127,2 (C-2,6 de $6'$ -OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 128,1 (C-4 de $6'$ -OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 128,3 (C-2'',6''); 128,6 (C-3,5 de $6'$ -OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 129,1 (C-3'',5''); 130,7 (C-4''); 130,9 (C-4'); 133,9 (C-1''); 136,0 (C-1 de $6'$ -OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 147,1 (C- β); 147,6 (C-2'); 156,4 (C-6'); 165,0 (C=O); 200,6 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 372 (M^+ , 2), 281 (2), 267 (1), 241 (10), 224 (12), 191 (3), 131 (100), 103 (32), 91 (55), 77 (19), 65 (11), 63 (4), 51 (9).

4',6'-dibenziloxi-2'-cinamoíloxiacetofenona (23); (81%); p.f. = 104-105 °C

RMN de ^1H : $\delta = 2,49$ (2-CH $_{\text{3}}$, s); 5,04 e 5,08 (4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$, 2s); 6,42 (H-3', d, J 2,2 Hz); 6,53 (H-5' d, J 2,2 Hz); 6,59 (H- α , d, J 16,0 Hz); 7,35-7,42 (H-3'',4'',5'' e H-2,3,4,5,6 de 4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$, m); 7,57 (H-2'',6'', dd, J 6,7 e 3,7 Hz); 7,84 (H- β , d, J 16,0 Hz);



RMN de ^{13}C : $\delta = 32,0$ (C-2); 70,4 e 70,9 (4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 98,4 (C-5'); 101,2 (C-3'); 116,7 (C- α); 117,9 (C-1'); 127,4 e 127,6 (C-2,6 de 4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 128,3; 128,3 (C-4 de 4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 128,4 (C-2'',6''); 128,7 e 128,9 (C-3,5 de 4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 130,7 (C-3'',4'',5''); 134,0 (C-1''); 135,8 e 135,9 (C-1 de 4',6'-OCH $_{2\text{C}_6\text{H}_5}$); 147,2 (C- β); 149,5 (C-2'); 158,1 (C-6'); 161,2 (C-4'); 165,2 (C=O); 199,5 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 478 (M^+ , 4), 435 (2), 387 (6), 373 (1), 347 (9), 345 (15), 330 (4), 181 (2), 131 (100), 103 (20), 91 (53), 77 (7), 65 (5), 63 (2), 51 (2).

5.3.1.2 – Utilizando os ácidos cinâmicos

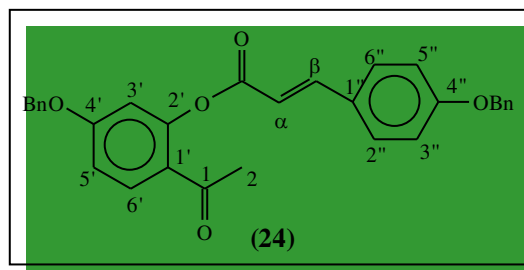
A uma solução de acetofenona (**9,19** e **12**) devidamente substituída (8,6 mmole) em 170 ml de piridina seca, adicionou-se 1,1 equivalentes do ácido cinâmico adequado. De seguida, adicionou-se cloreto de fosforilo (4,0 ml; 43,0 mmole) e a mistura reaccional foi deixada com agitação e cujas condições de tempo e temperatura variam consoante o tipo de composto em causa.

Com o ácido 4-benziloxicinâmico (**18**) foram necessárias cerca de 12 horas para o término da reacção, enquanto que com o ácido 3,4-dibenziloxicinâmico (**19**) a reacção é rápida não sendo necessário mais do que duas horas.

Depois da reacção terminar, colocaram-se as misturas reaccionais em água e gelo e ajustou-se o pH (inferior a 4) com ácido clorídrico diluído. Os precipitados formados foram filtrados e dissolvidos em clorofórmio. Evaporou-se o solvente e os resíduos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura diclorometano / éter de petróleo (7:3). Após a evaporação do solvente, os resíduos foram cristalizados em etanol, fornecendo as acetofenonas monocinamoiladas (**24-29**) em bons rendimentos.

4'-benziloxi-2'-(4-benziloxicinamoiloxi)acetofenona (24); (86%); p.f. = 197-200 °C;

RMN de ^1H : δ = 2,52 (2- CH_3 , s); 5,11 e 5,12 (4',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 2s); 6,55 (H- α , d, J 16,0 Hz); 6,77 (H-3', d, J 2,4 Hz); 6,91 (H-5', dd, J 8,8 e 2,4 Hz); 7,01 (H-3'',5'', d, J 8,7 Hz); 7,35-7,46 (H-2,3,4,5,6 de 4',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,55 (H-2'',6'', d, J 8,7 Hz); 7,86 (H-6', d, J 8,8 Hz); 7,87 (H- β , d, J 16,0 Hz);

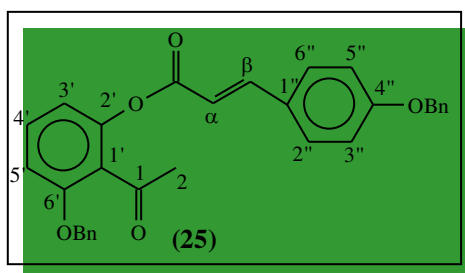


RMN de ^{13}C : $\delta = 29,7$ (C-2); 70,1 ($4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109,9 (C-3'); 112,5 (C-5'); 114,3 (C- α); 115,3 (C-3'',5''); 123,9 (C-1'); 127,0 (C-1''); 127,5 e 127,6 (C-2,6 de $4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,2 e 128,3 (C-4 de $4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,7 e 128,7 (C-3,5 de $4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 130,2 (C-2'',6''); 132,2 (C-6'); 135,8 e 136,3 (C-1 de $4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 147,0 (C- β); 151,5 (C-2'); 161,0 (C-4''); 162,8 (C-4'); 165,4 (C=O); 195,9 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 478 (M^+ , 0,2), 372 (0,3), 281 (0,4), 267 (0,2), 254 (12), 237 (11), 224 (2), 131 (31), 103 (7), 91 (100), 77 (7), 65 (15), 63 (6), 51 (5).

6'-benziloxi-2'-(4-benziloxicinamoíloxi)acetofenona (25); (88%); p.f. = 133-134 °C;

RMN de ^1H : $\delta = 2,52$ (2- CH_3 , s); 5,11 ($4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 5,13 ($6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,44 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,81 (H-5' d, J 8,2 Hz); 6,89 (H-3', d, J 8,2 Hz); 6,99 (H-3'',5'', d, J 8,7 Hz); 7,32-7,45 (H-4' e H-2,3,4,5,6 de $6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,52 (H-2'',6'', d, J 8,7 Hz); 7,79 (H- β , d, J 15,9 Hz);

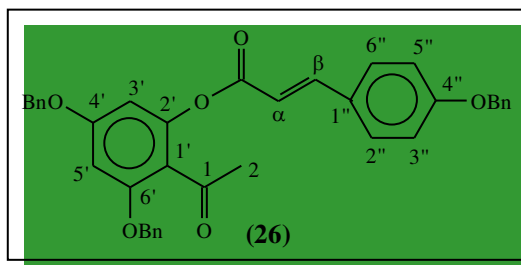


RMN de ^{13}C : $\delta = 31,8$ (C-2); 70,1 ($4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,8 ($6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109,9 (C-5'); 114,1 (C- α); 115,2 (C-3'',5''); 115,5 (C-3'); 125,0 (C-1'); 127,0 (C-1''); 127,3 e 127,5 (C-2,6 de $6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,2 (C-4 de $6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,6 (C-3,5 de $6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 130,2 (C-2'',6''); 130,8 (C-4'); 136,0 e 136,3 (C-1 de $6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 146,8 (C- β); 147,8 (C-2'); 156,4 (C-6'); 160,9 (C-4''); 165,4 (C=O); 200,7 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 478 (M^+ , 7), 435 (0,5), 387 (0,5), 345 (0,5), 298 (0,5), 254 (0,5), 237 (86), 146 (5), 91 (100), 77 (2), 65 (11), 63 (2), 51 (2).

4',6'-dibenziloxi-2'-(4-benziloxicinamoiloxi)acetofenona (26); (89%); p.f. = 129-130 °C

RMN de ^1H : δ = 2,49 (2- CH_3 , s); 5,04, 5,08 e 5,11 (4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 3s); 6,42 (H-3', d, J 2,1 Hz); 6,44 (H- α , d, J 16,0 Hz); 6,52 (H-5' d, J 2,1 Hz); 6,99 (H-3'',5'', d, J 8,9 Hz); 7,34-7,46 (H-2,3,4,5,6 de 4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,52 (H-2'', 6'', d, J 8,9 Hz); 7,79 (H- β , d, J 16,0 Hz);

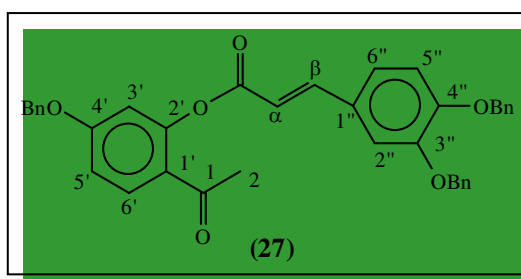


RMN de ^{13}C : δ = 32,0 (C-2); 70,0; 70,4 e 70,9 (4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 98,3 (C-5'); 101,2 (C-3'); 114,2 (C- α); 115,2 (C-3'',5''); 118,0 (C-1'); 127,0 (C-1''); 127,4; 127,5 e 127,6 (C-2,6 de 4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,2 e 128,3 (C-4 de 4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,7 (C-3,5 de 4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 130,2 (C-2'',6''); 135,8; 135,9 e 136,3 (C-1 de 4',6',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 146,8 (C- β); 149,5 (C-2'); 158,0 (C-6'); 160,1 (C-4'); 161,1 (C-4''); 165,4 (C=O); 199,6 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 584 (M^+ , 2), 541 (3), 493 (2), 451 (2), 400 (1), 348 (2), 345 (3), 257 (1), 237 (63), 181 (2), 147 (3), 91 (100), 78 (7), 65 (11), 63 (8), 51 (2).

4'-benziloxi-2'-(3,4-dibenziloxicinamoiloxi)acetofenona (27); (87%); p.f. = 127-128 °C;

RMN de ^1H : δ = 2,51 (2- CH_3 , s); 5,09 (4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 5,19 e 5,21 (3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 2s); 6,47 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,76 (H-3', d, J 2,2 Hz); 6,90 (H-5', dd, J 8,7 e 2,2 Hz); 6,93 (H-5'', d, J 8,2 Hz); 7,13 (H-6'', dd, J 8,2 e 1,8 Hz); 7,19 (H-2'', d, J 1,8 Hz); 7,24-7,48 (H-2,3,4,5,6 de 4',3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,78 (H- β , d, J 15,9 Hz); 7,86 (H-6', d, J 8,7 Hz);



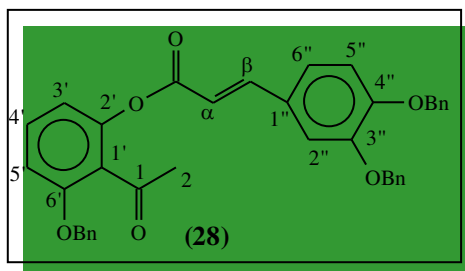


RMN de ^{13}C : $\delta = 29,6$ (C-2); 70,3 ($4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,8 e 71,2 ($3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109,9 (C-3'); 112,4 (C-5'); 113,7 (C-2''); 114,0 (C-5''); 114,5 (C- α); 123,5 (C-6''); 123,8 (C-1'); 127,1 e 127,2 (C-2,6 de $4',6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 127,3 (C-1''); 127,5; 127,9 e 128,3 (C-4 de $4',6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,5 e 128,6 (C-3,5 de $4',6',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 132,2 (C-6'); 135,7 (C-1 de $4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 136,5 e 136,7 (C-1 de $3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 147,1 (C- β); 148,8 (C-3''); 151,4 (C-2',4''); 162,7 (C-4'); 165,3 (C=O); 195,9 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 584 (M^+ , 4); 360 (2), 343 (31), 251 (3), 242 (9), 181(11), 131 (3), 106 (11), 91 (100), 77 (6), 65 (13), 63 (4), 51 (5).

6'-benziloxi-2'-(3,4-dibenziloxicinamoíloxi)acetofenona (28); (71%); Óleo;

RMN de ^1H : $\delta = 2,51$ (2- CH_3 , s); 5,05 ($6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 5,14 ($3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 6,37 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,78 (H-3', d, J 8,2 Hz); 6,83 (H-5', d, J 8,2); 6,89 (H-5'', d, J 8,4 Hz); 7,06 (H-6'', dd, J 8,4 e 1,8 Hz); 7,14 (H-2'', d, J 1,8 Hz); 7,26-7,46 (H-4' e H-2,3,4,5,6 de $6',3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); 7,71 (H- β , d, J 15,9 Hz);

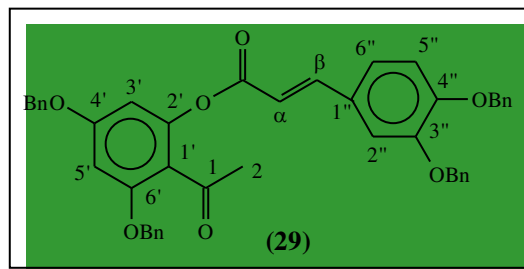


RMN de ^{13}C : $\delta = 31,6$ (C-2); 70,6 ($6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 71,0 ($3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 109,8 (C-5'); 113,5 (C-2''); 113,8 (C-5''); 114,2 (C- α); 115,3 (C-3'); 123,3 (C-6''); 124,8 (C-1'); 127,0 e 127,1 (C-2,6 de $6',3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 127,2 (C-1''); 127,8 e 128,0 (C-4 de $6',3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,4 e 128,5 (C-3,5, de $6',3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 130,7 (C-4'); 135,9 (C-1 de $6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 136,5 e 136,6 (C-1 de $3'',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 146,8 (C- β); 147,6 (C-2'); 148,7 (C-3''); 151,2 (C-4''); 156,2 (C-6'); 165,1 (C=O); 200,5 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 584 (M^+ , 7), 343 (42), 253 (3), 251 (3), 181 (13), 91 (100), 77 (2), 65 (7), 63 (1), 51 (1).

4',6'-dibenziloxi-2'-(3,4-dibenziloxicinamoíloxi)acetofenona (29); (83%); p.f. = 110-111 °C;

RMN de ^1H : δ = 2,47 (2- CH_3 , s), 4,93 (6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s), 4,97 (4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s), 5,10 e 5,14 (3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 2s), 6,38 (H- α , d, J 15,8 Hz), 6,40 (H-3', d, J 2,1 Hz), 6,48 (H-5', d, J 2,1 Hz), 6,86 (H-5'', d, J 8,3 Hz), 7,03 (H-6'', d, J 8,3 Hz), 7,12 (H-2'', s largo), 7,23-7,44 (H-2,3,4,5,6 de 4',6',3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m), 7,71 (H- β , d, J 15,8 Hz);



RMN de ^{13}C : δ = 31,8 (C-2); 70,1 (6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,5 e 70,9 (3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,6 (4'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 98,0 (C-5'); 101,1 (C-3'); 113,3 (C-2''); 113,7 (C-5''); 114,2 (C- α); 117,6 (C-1'); 123,2 (C-6''); 126,9; 127,0 e 127,2 (C-2,6 de 4',6',3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 127,1 (C-1''); 127,4 e 127,7 (C-4 de 4',6',3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 128,0; 128,0; 128,3 e 128,4 (C-3,5 de 4',6',3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 135,6 e 135,7 (C-1 de 4',6'- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 136,4 e 136,6 (C-1 de 3'',4''- $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 146,7 (C- β); 148,6 (C-3''); 149,3 (C-2''); 151,1 (C-4''); 157,8 (C-6'); 161,0 (C-4'); 165,1 (C=O); 199,4 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 690 (M^+ , 1), 360 (1), 343 (18), 306 (2), 253 (2), 180 (8), 173 (7), 160 (8), 146 (5), 117 (2), 91 (100), 77 (1), 65 (6), 63 (1), 51 (1).

5.3.2 – Síntese de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**)

Dissolveram-se as acetofenonas monocinamoíladadas (**21-29**), (5 mmoles) em DMSO (30 ml) e adicionou-se 5 equivalentes de hidróxido de potássio moído. As reacções foram mantidas em agitação, à temperatura ambiente, protegidas da humidade com sílica gel durante cerca de 2 horas. Após este período, verteram-se as misturas reaccionais sobre

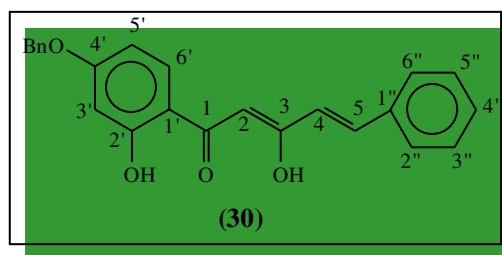


água e gelo e acidificaram-se os meios com ácido clorídrico diluído até pH inferior a 4. Os sólidos obtidos foram filtrados, dissolvidos em clorofórmio e lavados com água. Passou-se a fase orgânica por sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente até à secura. Os resíduos foram cristalizados em etanol, dando origem às 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-onas (**30-38**) desejadas com bons rendimentos.

1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-fenil-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (30); (68%); p.f. = 168-169 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 76,72 %; H, 5,64 %; Calculado para $C_{24}H_{20}O_4 \cdot 1/4 H_2O$; C, 76,47 %; H, 5,48 %;

RMN de 1H : δ = 5,09 (4'-OCH₂C₆H₅, s); 6,20 (H-2, s); 6,52 (H-3', s largo); 6,54 (H-5', d, J 8,3 Hz); 6,57 (H-4, dd, J 16,1 e 0,8 Hz); 7,34-7,44 (H-3'',4'',5'' e 4'-OCH₂C₆H₅, m); 7,55 (H-2'',6'', dd, J 7,6 e 1,8 Hz); 7,62 (H-6', d, J 8,3 Hz); 7,61 (H-5, d, J 16,1 Hz); 12,68 (2'-OH, s); 14,52 (3-OH, d, J 0,8 Hz);



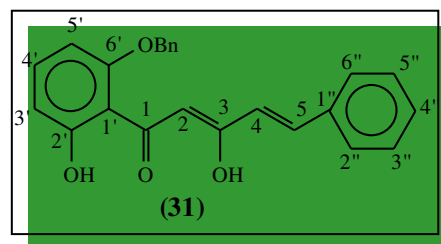
RMN de ^{13}C : δ = 70,2 (4'-OCH₂C₆H₅); 96,8 (C-2); 102,2 (C-3'); 108,4 (C-5'); 112,9 (C-1'); 122,3 (C-4); 127,5; 127,9, 128,3; 128,7 e 128,9 (C-3'',4'',5'' e C-2,3,4,5,6 de 4'-OCH₂C₆H₅); 129,9 (C-6'); 130,1 (C-2'',6''); 135,1 (C-1''); 135,9 (C-1 de 4'-OCH₂C₆H₅); 139,0 (C-5); 164,9 (C-4'); 165,3 (C-2'); 173,1 (C-3); 194,6 (C-1).

EM/IE m/z (int.rel.): 372 (M⁺, 56), 354 (3), 281 (7), 227 (27), 200 (4), 144 (4), 131 (49), 103 (15), 91 (100), 85 (9), 83 (14), 77 (10), 65 (12), 51 (6).

1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-fenil-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (31); (91%); p.f. = 166-168 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 77,11 %; H, 5,44 %; Calculado para C₂₄H₂₀O₄; C, 77,40 %; H, 5,41 %;

RMN de ¹H: δ = 5,15 (6'-OCH₂C₆H₅, s); 6,16 (H-4, dd, J 16,0 e 1,2 Hz); 6,49 (H-3', dd, J 8,3 e 1,0 Hz); 6,62 (H-5', dd, J 8,3 e 1,0 Hz); 6,86 (H-2, s); 7,32 (H-4', t, J 8,3 Hz); 7,48 (H-5, d, J 16,0 Hz); 7,37-7,54 (H-2'',3'',4'',5'',6'' e H-2,3,4,5,6 de 2'-OCH₂C₆H₅, m); 12,89 (2'-OH); 14,63 (3-OH, d, J 1,2 Hz);



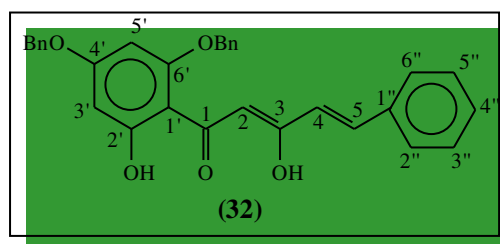
RMN de ¹³C: δ = 71,2 (6'-OCH₂C₆H₅); 102,2 (C-2); 102,8 (C-3'); 110,6 (C-1'); 111,4 (C-5'); 122,8 (C-4); 127,8 (C-2'',6''); 128,1 (C-2,6 de 6'-OCH₂C₆H₅); 128,4 (C-4 de 6'-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3'',5''); 128,8 (C-3,5 de 6'-OCH₂C₆H₅); 131,8 (C-4''); 135,0 (C-1''); 135,2 (C-4'); 136,0 (C-1 de 6'-OCH₂C₆H₅); 138,8 (C-5); 159,5 (C-6'); 164,4 (C-2'); 174,1 (C-3); 195,0 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 372 (M⁺, 14), 354 (22), 281 (18), 226 (15), 223 (10), 194 (10), 137 (15), 131 (63), 103 (24), 91 (100), 77 (13), 65 (14).

1-(4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil)-5-fenil-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (32); (81%); p.f. = 134-136 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 77,51 %; H, 5,36 %; Calculado para C₃₁H₂₆O₅; C, 77,81 %; H, 5,48 %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,08$ e $5,09$ ($4',6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 2s); $6,13$ (H-4, dd, J 15,8 e 1,1 Hz); $6,14$ (H-5', d, J 2,5 Hz); $6,20$ (H-3' d, J 2,5 Hz); $6,82$ (H-2, s); $7,44$ (H-5, d, J 15,8 Hz); $7,37\text{-}7,51$ (H-2'',3'',4'',5'',6'' e H-2,3,4,5,6 de $4',6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $13,69$ ($2'\text{-OH}$, s); $14,46$ (3-OH , d, J 1,1 Hz);



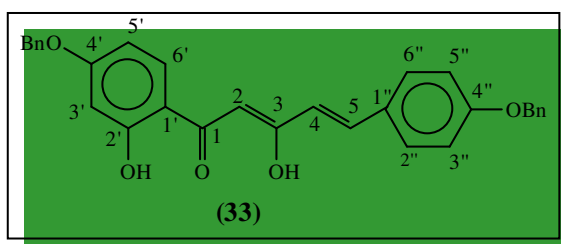
RMN de ^{13}C : $\delta = 70,2$ e $71,2$ ($4',6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $92,9$ (C-5'); $95,2$ (C-3'); $103,4$ (C-2); $104,9$ (C-1'); $123,1$ (C-4); $127,7$ e $127,7$ (C-2,6 de $4',6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,2$ (C-2'',6''); $128,4$ e $128,5$ (C-4'' e C-4 de $6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,7$; $128,8$ e $128,9$ (C-3'',5'' e C-3,5 de $4',6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $129,6$ (C-4 de $4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $135,3$ (C-1'); $135,8$ e $135,9$ (C-1 de $4',6'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $137,9$ (C-5); $161,0$ (C-6'); $164,6$ (C-4'); $167,3$ (C-2'); $172,9$ (C-3); $193,8$ (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 478 (M^+ , 9), 461 (9), 460 (14), 387 (11), 371 (7), 345 (1), 333 (5), 329 (6), 306 (6), 243 (8), 131 (35), 103 (13), 91 (100), 77 (6), 65 (13), 51 (3).

1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-(4-benziloxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (33); (64%); p.f. = 171-172 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 77,51 %; H, 5,72 %; Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{O}_5$; C, 77,81 %; H, 5,48 %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,08$ e $5,10$ ($4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 2s); $6,15$ (H-2, s); $6,44$ (H-4, d, J 15,8 Hz); $6,51$ (H-3', d, J 2,3 Hz); $6,53$ (H-5', dd, J 7,4 e 2,3 Hz); $6,99$ (H-3'',5'', d, J 8,7 Hz); $7,26\text{-}7,45$ (H-2,3,4,5,6 de $4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m);



OCH₂C₆H₅, m); 7,49 (H-2'',6'', d, J 8,7 Hz); 7,57 (H-5, d, J 15,8 Hz); 7,61 (H-6', d, J 7,4 Hz); 12,73 (2'-OH, s); 14,60 (3-OH, s);

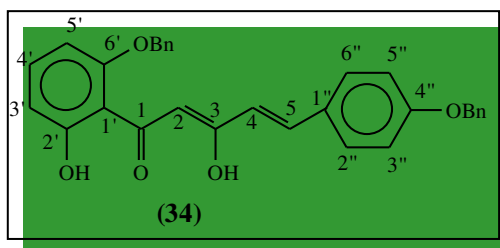
RMN de ¹³C: δ = 70,0 e 70,1 (4' e 4''-OCH₂C₆H₅); 96,2 (C-2); 102,2 (C-3'); 108,2 (C-5'); 112,9 (C-1'); 115,2 (C-3'',5''); 119,9 (C-4); 127,4 e 127,5 (C-2,6 de 4',4''-OCH₂C₆H₅); 128,1 e 128,2 (C-4 de 4',4''-OCH₂C₆H₅); 128,6 (C-3,5 de 4',4''-OCH₂C₆H₅); 129,5 (C-2'',6''); 130,0 (C-6'); 130,4 (C-1''); 135,9 e 136,4 (C-1 de 4',4''-OCH₂C₆H₅); 138,8 (C-5); 160,2 (C-4''); 164,7 (C-4'); 165,1 (C-2'); 173,7 (C-3); 194,3 (C-1).

EM/IE m/z (int.rel.): 478 (M⁺, 6), 460 (6), 251 (7), 237 (11), 227 (24), 197 (2), 147 (4), 91 (100), 65 (8).

1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-(4-benziloxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (34); (95%); p.f. = 127-128 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 76,46 %; H, 5,93 %; Calculado para C₃₁H₂₆O₅.1/2 H₂O; C, 76,35 %; H, 5,92 %;

RMN de ¹H: δ = 5,11 e 5,15 (6',4''-OCH₂C₆H₅, 2s); 6,05 (H-4, d, J 15,7 Hz); 6,49 (H-3', d, J 8,2 Hz); 6,61 (H-5', d, J 8,2 Hz); 6,83 (H-2, s); 6,99 (H-3'',5'', d, J 8,7 Hz); 7,31 (H-4', t, J 8,2 Hz); 7,35-7,53 (H-2'',6'' e H-2,3,4,5,6 de 6',4''-



OCH₂C₆H₅, m); 7,46 (H-5, d, J 15,7 Hz); 12,91 (2'-OH, s); 14,76 (3-OH, d, J 0,6 Hz);

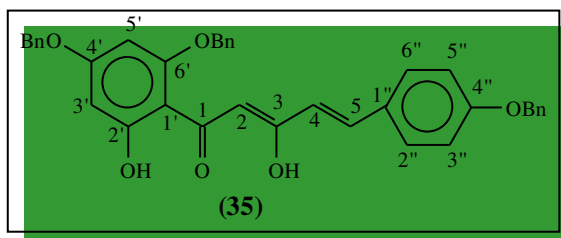
RMN de ¹³C: δ = 70,0 e 71,2 (6',4''-OCH₂C₆H₅); 102,8 (C-3'); 103,5 (C-2); 110,6 (C-1'); 111,4 (C-5'); 115,2 (C-3'',5''); 120,5 (C-4); 127,4 e 128,0 (C-2,6 de 6',4''-OCH₂C₆H₅); 128,1 e 128,3 (C-4 de 6',4''-OCH₂C₆H₅); 128,6 e 128,7 (C-3,5 de 6',4''-OCH₂C₆H₅); 129,5 (C-2'',6''); 130,2 (C-1''); 135,0 (C-4'); 136,1 e 136,4 (C-1 de 6',4''-OCH₂C₆H₅); 138,6 (C-5); 159,4 (C-4''); 160,2 (C-6'); 164,3 (C-2'); 174,8 (C-3); 194,5 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 478 (M^+ , 3), 460 (6), 387 (7), 371 (3), 300 (3), 237 (26), 226 (8), 197 (2), 147 (3), 137 (8), 91 (100), 77 (1), 65 (8).

1-(4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil)-5-(4-benziloxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (35); (79%); p.f. = 178-180 °C;

Microanálise elemental: Encontrado; C, 78,02 %; H, 5,53 %; Calculado para $C_{38}H_{32}O_6$; C, 78,06 %; H, 5,52 %;

RMN de 1H : δ = 5,08; 5,09 e 5,12 ($4',6',4''$ -
OCH₂C₆H₅, 3s); 6,01 (H-4, d, J 16,5 Hz);
6,14 (H-5', d, J 2,4 Hz); 6,20 (H-3', d, J 2,4
Hz); 6,79 (H-2, s); 6,98 (H-3'',5'', d, J 8,7
Hz); 7,26-7,54 (H-2'',6'' e H-2,3,4,5,6 de



4',6',4''-OCH₂C₆H₅, m), 7,43 (H-5, d, J 16,5 Hz); 13,72 ($2'-OH$), 14,57 ($3'-OH$, d, J 3,0
Hz);

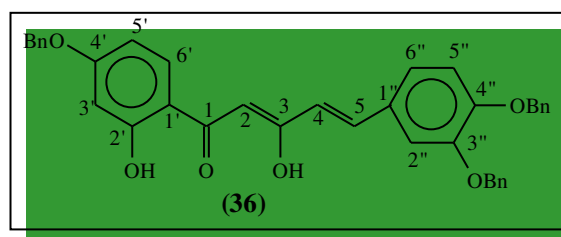
RMN de ^{13}C : δ = 70,1; 70,2 e 71,2 ($4',6',4''$ -OCH₂C₆H₅), 92,9 (C-5'); 95,2 (C-3'); 102,8
(C-2); 105,2 (C-1'); 115,2 (C-3'',5''); 120,9 (C-4); 127,5 (C-2,6 de $4',6',4''$ -OCH₂C₆H₅);
127,7 (C-4 de $4',6',4''$ -OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-2'',6''); 129,3 (C-3,5 de $4',6',4''$ -
OCH₂C₆H₅); 135,9 (C-1'' e C-1 de $4',6',4''$ -OCH₂C₆H₅); 137,8 (C-5); 160,1 (C-4''); 160,9
(C-6'); 160,5 (C-4'); 167,2 (C-2'); 173,6 (C-3); 193,5 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 584 (M^+ , 1), 566 (2), 493 (1), 476 (3), 333 (1), 306 (3), 268 (1), 252
(1), 243 (1), 237 (5), 215 (1), 181 (2), 147 (4), 133 (2), 121 (3), 107 (1), 105 (2), 91 (100),
77 (5), 65 (10), 63 (2), 51 (2).

1-(4-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-(3,4-dibenziloxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (36); (84%); p.f. = 142-143 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 75,39 %; H, 5,64 %; Calculado para $C_{38}H_{32}O_6 \cdot H_2O$; C, 75,72 %; H, 5,35 %;

RMN de 1H : δ = 5,07 ($4'-OCH_2C_6H_5$, s); 5,19 ($3'',4''-OCH_2C_6H_5$, s); 6,14 (H-2, s); 6,36 (H-4, d, J 15,7 Hz); 6,51 (H-3', d, J 2,4 Hz); 6,52 (H-5', d, J 6,9 e 2,4 Hz); 6,92 (H-5'', d, J 8,3 Hz); 7,08 (H-6'', dd, J 8,3 e 1,7



Hz); 7,13 (H-2'', d, J 1,7 Hz); 7,25-7,52 (H-2,3,4,5,6 de $4', 3'', 4''-OCH_2C_6H_5$, m); 7,49 (H-5, d, J 15,7 Hz); 7,59 (H-6', d, J 2,4 Hz); 12,71 ($2'-OH$, s); 14,57 ($3-OH$, s);

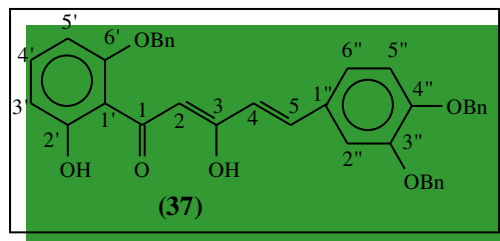
RMN de ^{13}C : δ = 70,1 ($4'-OCH_2C_6H_5$); 70,9 e 71,3 ($3'',4''-OCH_2C_6H_5$); 96,3 (C-2); 102,2 (C-3'); 108,3 (C-5'); 112,9 (C-1'); 113,6 (C-2''); 114,3 (C-5''); 120,3 (C-4); 122,6 (C-6''); 127,1; 127,3; 127,5; 127,9; 128,2; 128,5 e 128,7 (C-2,3,4,5,6 de $4', 3'', 4''-OCH_2C_6H_5$); 128,3 (C-1''); 130,0 (C-6'); 135,9 (C-1 de $4'-OCH_2C_6H_5$); 136,7 e 136,9 (C-1 de $3'', 4''-OCH_2C_6H_5$); 138,9 (C-5); 149,0 (C-3''); 150,8 (C-4''); 164,8 (C-4'); 165,2 (C-2'); 173,6 (C-3); 194,3 (C-1);

EM/IE m/z (int.rel.): 584 (M^+ , 3), 566 (3), 475 (4), 317 (2), 227 (9), 181 (2), 91 (100), 77 (1), 65 (6), 51 (1).

1-(6-benziloxi-2-hidroxifenil)-5-(3,4-dibenziloxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (37); (81%); p.f. = 152-154 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 76,83 %; H, 5,87 %; Calculado para $C_{38}H_{32}O_6 \cdot H_2O$; C, 76,87 %; H, 5,60 %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,15$; $5,17$ e $5,20$ ($6',3'',4''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 3s); $6,02$ (H-4, d, J $15,7$ Hz); $6,49$ (H- $3'$, d, J $8,1$ Hz); $6,61$ (H- $5'$, dd, J $8,3$ e $0,7$ Hz); $6,84$ (H-2, s); $6,92$ (H- $6''$ d, J $8,4$ Hz); $7,00$ (H- $5''$, dd, J $8,4$ e $1,8$ Hz); $7,05$ (H- $2''$ d, J $1,8$ Hz); $7,28$ - $7,53$ (H- $4'$ e H- $2,3,4,5,6$ de $6',3'',4''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,41$ (H-5, d, J $15,7$ Hz); $12,92$ ($2'$ -OH, s); $14,77$ (3 -OH, s).



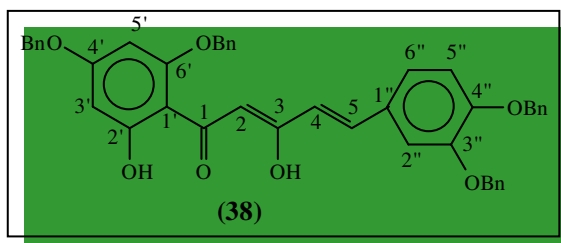
RMN de ^{13}C : $\delta = 71,0$; $71,2$ e $71,5$ ($6',3'',4''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $102,8$ (C- $3'$); $103,6$ (C-2); $110,7$ (C- $1'$); $111,4$ (C- $5'$); $113,8$ (C- $2''$); $114,3$ (C- $5''$); $120,8$ (C-4); $122,8$ (C- $6''$); $127,2$; $127,4$; $128,0$; $128,3$; $128,6$ e $128,7$ (C- $2,3,4,5,6$ de $6',3'',4''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $135,0$ (C- $4'$); $136,2$; $136,7$ e $136,9$ (C- $1''$ e C-1 de $6',3'',4''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $138,8$ (C-5); $149,0$ (C- $3''$); $150,9$ (C- $4''$); $159,4$ (C- $6'$); $164,3$ (C- $2'$); $174,7$ (C-3); $194,6$ (C-1).

EM/IE m/z (int.rel.): 584 (M^+ , 3), 566 (2), 493 (3), 476 (4), 385 (3), 343 (4), 227 (6), 181 (6), 137 (8), 108 (1), 91 (100), 65 (13), 63 (3), 51 (3).

1-(4,6-dibenziloxi-2-hidroxifenil)-5-(3,4-dibenziloxifenil)-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (38); (65%); p.f. = 175 - 176 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, $76,40$ %; H, $5,76$ %; Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, $76,27$ %; H, $5,65$ %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,07$ ($6'$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,09$ ($4'$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,17$ ($3''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,21$ ($4''$ - $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,99$ (H-4, d, J $15,7$ Hz); $6,13$ (H- $5'$, d, J $2,3$ Hz); $6,20$ (H- $3'$, d, J $2,3$ Hz); $6,80$ (H-2, s); $6,92$ (H- $5''$, d,





J 8,3 Hz); 6,99 (H-6'', dd, J 8,3 e 1,8 Hz); 7,04 (H-2'', d, J 1,8 Hz); 7,35 (H-5, d, J 15,7 Hz); 7,26-7,53 (H-2,3,4,5,6 de 4',6',3'',4''-OCH₂C₆H₅, m); 13,73 (2'-OH, s); 14,59 (3-OH, d, J 0,8 Hz);

RMN de ¹³C: δ = 70,2 (6'-OCH₂C₆H₅); 71,0 (4''-OCH₂C₆H₅); 71,1 (4'-OCH₂C₆H₅); 71,5 (3''-OCH₂C₆H₅); 92,9 (C-5'); 95,2 (C-3'); 102,9 (C-2); 104,9 (C-1'); 113,7 (C-2''); 114,3 (C-5''); 121,1 (C-4); 122,6 (C-6''); 127,2; 127,4; 127,7 e 128,1 (C-1'' e C-2,6 de 4',6',3'',4''-OCH₂C₆H₅); 127,9; 128,0 e 128,3 (C-4 de 4',6',3'',4''-OCH₂C₆H₅); 128,6; 128,7; 128,7 e 128,9 (C-3,5 de 4',6',3'',4''-OCH₂C₆H₅); 135,9 e 136,9 (C-1 de 4',6',3'',4''-OCH₂C₆H₅); 137,9 (C-5); 149,0 (C-3''); 150,6 (C-4''); 160,9 (C-6'); 164,5 (C-4'); 167,2 (C-2'); 173,5 (C-3); 193,5 (C-1).

EM/IE m/z (int.rel.): 690 (M⁺, 1), 672 (1), 582 (1), 491 (2), 358 (3), 306 (7), 267 (3), 243 (1), 215 (2), 181 (8), 91 (100), 77 (1), 65 (12), 63 (2), 51 (2).

5.3.3 - Síntese de benziloxi-2-estirilcromonas (**39a-47a**)

5.3.3.1 – Método 1

A uma solução de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (**30-38**) devidamente substituída (5 mmoles) em DMSO (30 ml), adicionou-se-lhe meio equivalente de ácido p-toluenossulfónico. A reacção foi mantida em agitação vigorosa, a 90°C, sob atmosfera de azoto por um período de tempo variável de composto para composto e que foi controlado por tlc. Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água e gelo. O sólido então formado foi removido por filtração, dissolvido em clorofórmio e lavado com água. O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente o diclorometano. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi cristalizado em etanol. Foram obtidos os seguintes compostos: **39a** (19%) e **39b** (22%); **40a** (93%); **41a** (19%) e **41b** (49); **42a** (96%); **43a** (95%); **44a** (0%); **45a** (96%); **46a** (84%); **47a** (84%).

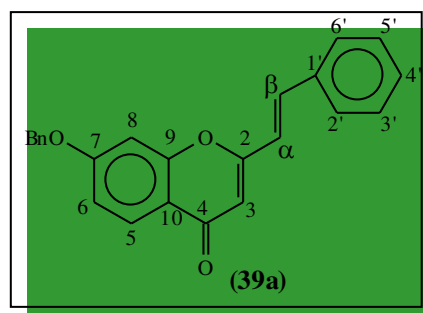
5.3.3.2 – Método 2

A uma solução de 1,5-diaril-3-hidroxi-2,4-pentadieno-1-ona (**30-38**) devidamente substituída (5 mmoles), em DMSO (30 ml), adicionou-se-lhe uma quantidade catalítica de iodo. A reacção foi mantida em agitação vigorosa, a 90°C, sob atmosfera de azoto e controlando por tlc o término da reacção. Após os períodos necessários, verteu-se a mistura sobre uma solução aquosa gelada de tiosulfato de sódio. O sólido então formado foi removido por filtração, dissolvido em clorofórmio e lavado com uma solução aquosa de tiosulfato de sódio. A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com o auxílio do evaporador rotativo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente o diclorometano. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi cristalizado em etanol. Com este método obtiveram-se os seguintes resultados: **39a** (74%); **40b** (9%); **41a** (37%) e **41b** (4%); **42a** (9%) e **42b** (9%); **43a** (4%) e **43b** (3%); **44a** (57%); **45a** (63%); **46a** (47%); **47a** (51%).

7-benziloxi-2-estirilcromona (39a); p.f. = 161-163 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 80,46 %; H, 5,06 %; Calculado para C₂₄H₁₈O₃.1/4H₂O; C, 80,31 %; H, 5,19 %;

RMN de ¹H: δ = 5,16 (7-OCH₂C₆H₅, s); 6,24 (H-3, s); 6,72 (H-α, d, J 16,2 Hz); 6,99 (H-8, s); 7,02 (H-6, dd, J 8,8 e 2,3 Hz); 7,34-7,57 (H-2',3',4',5',6' e H-2,3,4,5,6 de 7-OCH₂C₆H₅, m); 7,53 (H-β, d, J 16,2 Hz); 8,08 (H-5, d, J 8,8 Hz).



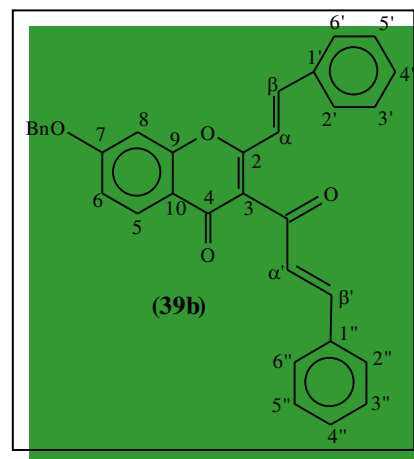
RMN de ¹³C: δ = 70,4 (7-OCH₂C₆H₅); 101,2 (C-8); 110,6 (C-3); 114,5 (C-6); 118,1 (C-10); 120,2 (C-α); 127,0 (C-5); 127,4 (C-2,6 de 7-OCH₂C₆H₅); 127,5 (C-2',6'); 128,3 (C-4 de 7-OCH₂C₆H₅); 128,7 (C-3,5 de 7-OCH₂C₆H₅); 128,9 (C-3',5'); 129,7 (C-4'); 134,9 (C-

1'); 135,7 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 136,2 (C-β); 157,5 (C-9); 161,2 (C-2); 163,1 (C-7); 177,7 (C-4).

EM/IE m/z (int.rel.): 354 (M⁺, 69), 263 (8), 235 (13), 178 (8), 128 (10), 103 (6), 91 (100), 77 (7), 65 (18), 63 (8), 51(7).

7-benziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (39b); p.f. = 82-83 °C;

RMN de ¹H: δ = 5,23 (7-OCH₂C₆H₅, s); 7,07 (H-8, s); 7,09 (H-6, dd, J 7,6 e 2,1 Hz); 7,17 (H-α, d, J 15,9 Hz); 7,26 (H-α', d, J 15,9 Hz); 7,37-7,51 (H-3',4',5' e 3'',4'',5'' e H-2,3,4,5,6 de 7-OCH₂C₆H₅, m), 7,57-7,64 (H-2',6' e 2'',6'', m); 7,67 (H-β', d, J 15,9 Hz); 7,74 (H-β, d, J 15,9 Hz); 8,15 (H-5, d, J 7,6 Hz);



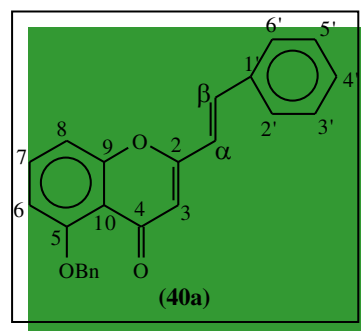
RMN de ¹³C: δ = 70,6 (7-OCH₂C₆H₅); 101,2 (C-8); 115,1 (C-6); 117,8 (C-10); 118,0 (C-α); 122,2 (C-3); 127,5 (C-α'); 128,1 (C-5); 128,4; 128,7; 128,8 e 128,9 (C-3',4',5' e 3'',4'',5'' e C-2,3,4,5,6 de 7-OCH₂C₆H₅); 130,2 (C-2',6'); 130,6 (C-2'',6''); 134,6 (C-1''); 134,9 (C-1'); 135,6 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 139,1 (C-β); 144,2 (C-β'); 156,9 (C-9); 161,1 (C-2); 163,7 (C-7); 175,8 (C-4); 192,1 (C=O);

EM/IE m/z (int.rel.): 484 (M⁺, 55), 483 (8), 407 (17), 393 (5), 365 (6), 131 (9), 122 (7), 103 (15), 91 (100), 77 (8), 65 (8).

5-benziloxi-2-estirilcromona (40a); p.f. = 179-181 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 81,54%; H, 5,02%; Calculado para C₂₄H₁₈O₃; C, 81,34%; H, 5,12%;

RMN de ^1H : $\delta = 5,28$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $6,24$ (H-3, s); $6,74$ (H- α , d, J 16,0 Hz); $6,83$ (H-6, d, J 8,3 Hz); $7,11$ (H-8, d, J 8,3 Hz); $7,29$ (H-4 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, t, J 7,3 Hz); $7,37\text{-}7,44$ (H-3',4',5' e H-3,5 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,51$ (H-7, t, J 8,3 Hz); $7,54$ (H- β , d, J 16,0 Hz); $7,57$ (H-2',6', dd, J 7,7 e 1,4 Hz); $7,63$ (H-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, d, J 7,3 Hz);

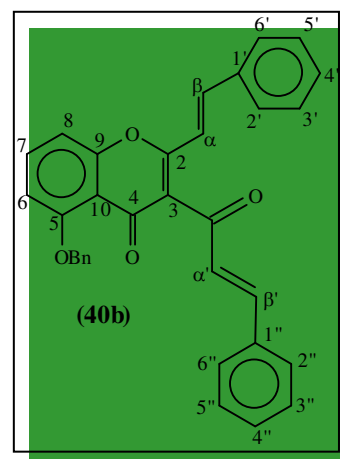


RMN de ^{13}C : $\delta = 70,8$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $108,3$ (C-6); $110,3$ (C-8); $112,3$ (C-3); $115,2$ (C-10); $119,9$ (C- α); $126,6$ (C-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,5$ (C-2',6'); $127,6$ (C-4 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,5$ (C-3,5 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,9$ (C-3',5'); $129,6$ (C-4'); $133,6$ (C-7); $135,0$ (C-1'); $136,2$ (C- β); $136,6$ (C-1 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $158,0$ (C-9); $158,5$ (C-5); $159,5$ (C-2); $178,1$ (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 354 (M^+ , 91), 353 (17), 277 (14), 264 (11), 248 (55), 247 (49), 231 (21), 218 (24), 91 (100), 65 (20).

5-benziloxi-3-cinamoil-2-estirilcromona (40b); p.f. = 184-186 °C;

RMN de ^1H : $\delta = 5,31$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $6,88$ (H-6, d, J 8,2 Hz); $7,15$ (H-8, d, J 8,2 Hz); $7,06$ (H- α , d, J 15,9 Hz); $7,25$ (H- α' , d, J 16,0 Hz); $7,31\text{-}7,40$ (H-3',4',5',3'',4'',5'' e H-3,4,5 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,54\text{-}7,62$ (H-7,2',6',2'',6'' e H-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,69$ (H- β' , d, J 16,0 Hz); $7,71$ (H- β , d, J 15,9 Hz);



RMN de ^{13}C : $\delta = 71,0$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $108,7$ (C-6); $110,2$ (C-8); $114,9$ (C-10); $117,8$ (C- α); $123,7$ (C-3); $126,6$ (C-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,6$ (C- α'); $127,7$ (C-4 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,1$ (C-2',6'); $128,6$ (C-2'',6''); $128,8$ (C-3'',5'' e C-3,5 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,9$ (C-3',5'); $130,1$ (C-4'); $130,6$ (C-4''); $134,2$ (C-1''); $134,6$ (C-1');

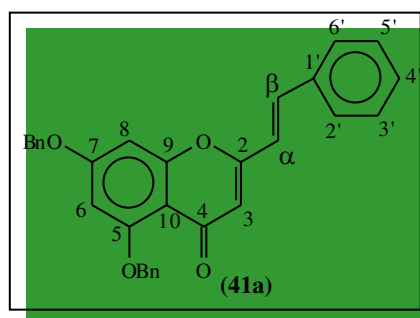
135,0 (C-7); 136,3 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 139,0 (C-β); 144,2 (C-β'); 157,3 (C-9); 158,8 (C-5); 159,1 (C-2); 176,2 (C-4); 192,4 (C=O);

EM/IE m/z (int.rel.): 484 (M⁺, 41), 393 (100), 365 (11), 291 (13), 127 (17), 103 (16), 91 (100), 77 (16), 65 (15).

5,7-dibenziloxi-2-estirilcromona (41a); p.f. = 161-163 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 80,48 %; H, 5,19 %; Calculado para C₃₁H₂₄O₄; C, 80,85 %; H, 5,25 %;

RMN de ¹H: δ = 5,07 (7-OCH₂C₆H₅, s); 5,14 (5-OCH₂C₆H₅, s); 6,13 (H-3, s); 6,42 (H-6, d, J 2,2 Hz); 6,58 (H-8 d, J 2,2 Hz); 6,63 (H-α, d, J 16,0 Hz); 7,24-7,44 (H-3',4',5' e H-3,4,5, de 5,7-OCH₂C₆H₅, m); 7,43 (H-β, d, J 16,0 Hz); 7,50 (H-2',6' e H-2,6 de 7-OCH₂C₆H₅, dd, J 7,2 e 1,7 Hz); 7,60 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 7,4 Hz);

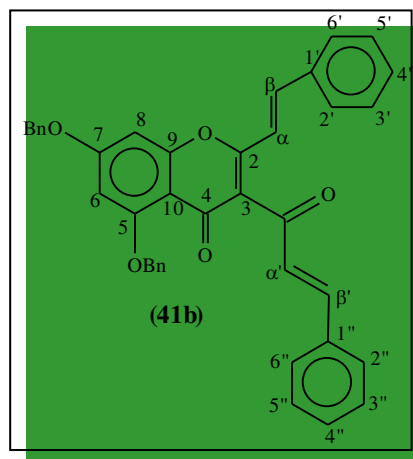


RMN de ¹³C: δ = 70,3 (7-OCH₂C₆H₅); 70,4 (5-OCH₂C₆H₅); 93,9 (C-8); 97,9 (C-6); 109,8 (C-10); 112,2 (C-3); 119,8 (C-α); 126,4 (C-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,4 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,4 e 127,5 (C-2',6' e C-2,6 de 7-OCH₂C₆H₅); 128,3 (C-4 de 7-OCH₂C₆H₅); 128,4; 128,6 e 128,8 (C-3',5' e C-3,5 de 5,7-OCH₂C₆H₅); 129,4 (C-4''); 135,0 (C-1'); 135,5 (C-β); 135,6 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 136,2 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 158,9 (C-2); 159,3 (C-9); 159,5 (C-5); 162,8 (C-7); 177,2 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 460 (M⁺, 8), 383 (4), 370 (18), 354 (12), 341 (9), 263 (3), 235 (2), 155 (1), 131 (4), 128 (4), 123 (3), 115 (3), 91 (100), 65 (13), 63 (3), 51 (2).

5,7-dibenziloxi-3-cinamoíl-2-estirilcromona (41b); p.f. = 194-196 °C;

RMN de ^1H : δ = 5,16 (7-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, s); 5,24 (5-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, s); 6,53 (H-6, d, J 2,0 Hz); 6,69 (H-8, d, J 2,0 Hz); 7,04 (H- α , d, J 15,9 Hz); 7,25 (H- α' , d, J 15,9 Hz); 7,28-7,46 (H-3',4',5' e 3'',4'',5'' e H-3,4,5 de 5-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$ e H-2,3,4,5,6 de 7-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, m); 7,55-7,61 (H-2',6' e 2'',6'' e H-2,6 de 5-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, m); 7,66 (H- β' , d, J 15,9 Hz); 7,68 (H- β , d, J 15,9 Hz);



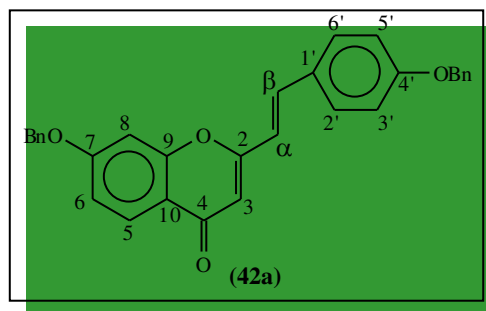
RMN de ^{13}C : δ = 70,6 (7-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 70,8 (5-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 94,0 (C-8); 98,5 (C-6); 109,6 (C-10); 117,8 (C- α); 123,6 (C-3); 126,6 (C-2,6 de 5-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 127,2 (C-2,6 de 7-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 128,0 (C- α'); 128,5; 128,6; 128,7; 128,8 e 128,9 (C-3',4',5' e 3'',4'',5'' e C-3,4,5 de 5,7-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 130,0 (C-2',6'); 130,5 (C-2'',6''); 134,7 (C-1''); 135,0 (C-1'); 135,5 (C-1 de 7-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 136,1 (C-1 de 5-OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); 138,3 (C- β); 144,0 (C- β'); 158,6 (C-2); 158,8 (C-9); 160,0 (C-5); 163,4 (C-7); 175,4 (C-4); 192,6 (C=O);

EM/IE m/z (int.rel.): 590 (M $^+$, 9), 500 (18), 499 (14), 132 (9), 131 (9), 117 (5), 103 (7), 91 (100), 77 (6), 65 (10).

7,4'-dibenziloxi-2-estirilcromona (42a); p.f. = 148-150 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 79,14 %; H, 5,57 %; Calculado para C $_{31}$ H $_{24}$ O $_4$.1/2H $_2$ O; C, 79,29 %; H, 5,36 %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,10$ ($4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, s); $5,18$ (7 -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, s); $6,22$ (H-3, s); $6,61$ (H- α , d, J $16,0$ Hz); $6,99$ - $7,03$ (H-6,8,3',5', m), $7,25$ - $7,45$ ($7,4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, m); $7,49$ (H-2',6', d, J $3,8$ Hz); $7,50$ (H- β , d, J $16,0$ Hz); $8,10$ (H-5, d, J $8,5$ Hz);

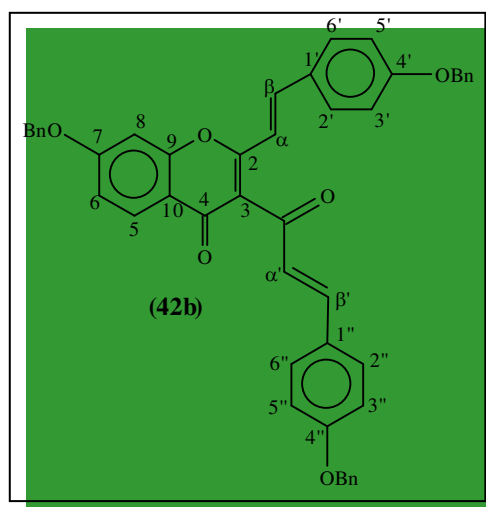


RMN de ^{13}C : $\delta = 70,1$ ($4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $70,5$ (7 -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $101,3$ (C-8); $110,0$ (C-3); $114,5$ (C-3',5'); $115,3$ (C-6); $118,0$ (C- α); $118,2$ (C-10); $127,1$ (C-1'); $127,5$ (C-5); $127,5$ e $128,1$ (C-2,6 de $7,4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $128,2$ e $128,4$ (C-4 de $7,4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $128,7$ e $128,8$ (C-3,5 de $7,4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $129,2$ (C-2',6'); $135,8$ (C-1 de 7 -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $136,0$ (C- β); $136,4$ (C-1 de $4'$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$); $157,6$ (C-9); $160,1$ (C-4'); $161,8$ (C-2); $163,1$ (C-7); $177,9$ (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 460 (M^+ , 28), 443 (1), 370 (7), 354 (4), 341 (2), 263 (2), 165 (2), 115 (2), 107 (1), 91 (100), 65 (13), 63 (4), 51 (3).

$7,4'$ -dibenziloxi-3-(4-benziloxicinamoil)-2-estirilcromona (42b);

RMN de ^1H : $\delta = 5,09$ e $5,09$ ($4',4''$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, 2s); $5,30$ (5 -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, s); $6,85$ (H-8, s); $6,90$ (H- α , d, J $15,8$ Hz); $6,96$ (H-3'',5'', d, J $8,8$ Hz); $6,97$ (H-3',5', d, J $8,7$ Hz); $7,11$ (H- α' , d, J $16,0$ Hz); $7,13$ (H-6, d, J $8,0$ Hz); $7,28$ - $7,44$ (H-3,4,5 de 7 -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$ e H-2,3,4,5,6 de $4',4''$ -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, m); $7,51$ (H-2',6' d, J $8,7$ Hz); $7,53$ (H-5, t, J $8,0$ Hz); $7,55$ (H-2'',6'' d, J $8,8$ Hz); $7,59$ (H-2,6 de 7 -OCH $_2$ C $_6$ H $_5$, d, J $7,2$ Hz); $7,64$ (H- β' , d, J $16,0$ Hz); $7,64$ (H- β , d, J $15,8$ Hz);





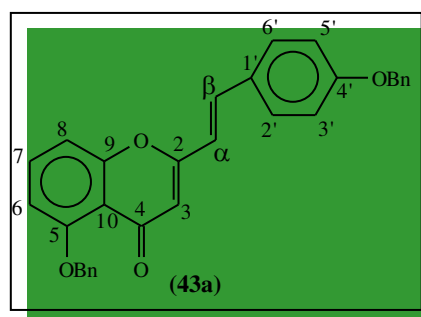
RMN de ^{13}C : $\delta = 70,1$ ($4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $71,0$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $108,6$ (C-8); $110,1$ (C-6); $114,9$ (C-10); $115,1$ (C-3'',5''); $115,2$ (C-3',5'); $115,5$ (C- α); $123,3$ (C-3); $125,8$ (C- α'); $126,7$ (C-2,6 de $7\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,5$ (C-2,6 de $4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,6$; $128,1$; $128,1$ e $128,6$ (C-1',1'' e C-3,4,5 de $5,4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $129,7$ (C-2',6'); $130,6$ (C-2'',6''); $134,0$ (C-5); $136,4$ (C-1 de $7,4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $138,3$ (C- β); $144,2$ (C- β'); $157,3$ (C-9); $158,8$ (C-7); $159,2$ (C-2); $160,4$ (C-4'); $160,8$ (C-4''); $176,2$ (C-4); $192,6$ (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.): 697 [(M+H) $^+$, 30], 696 (12), 605 (4), 461 (5), 397 (8), 307 (28), 289 (3), 237 (8), 154 (88), 137 (57), 136 (56), 120 (10), 107 (18), 91 (100), 77 (16).

5,4'-dibenziloxi-2-estirilcromona (43a); p.f. = $154\text{-}156$ °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, $77,53$ %; H, $5,61$ %; Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, $77,80$ %; H, $5,47$ %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,09$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,26$ ($4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $6,19$ (H-3, s); $6,58$ (H- α , d, J $15,8$ Hz); $6,81$ (H-6, d, J $8,5$ Hz); $6,99$ (H-3',5', d, J $8,7$ Hz); $7,08$ (H-8, d, J $8,5$ Hz); $7,27\text{-}7,42$ (H-2',6', H-3,4,5 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e H-2,3,4,5,6 de $4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,47$ (H- β , d, J $15,8$ Hz); $7,48$ (H-7, t, J $8,5$ Hz); $7,63$ (H-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, d, J $7,4$ Hz);

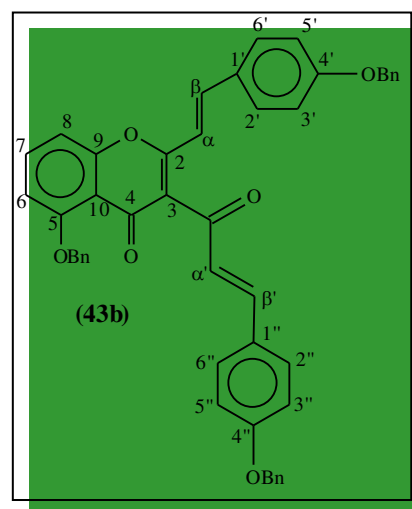


RMN de ^{13}C : $\delta = 70,0$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $70,7$ ($4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $108,2$ (C-6); $110,2$ (C-8); $111,6$ (C-3); $115,2$ (C-10,3',5'); $117,6$ (C- α), $126,5$ (C-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,4$ (C-2,6 de $4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,5$ e $128,1$ (C-4 de $5,4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,0$ (C-1'); $128,5$ e $128,6$ (C-3,5, de $5,4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $129,1$ (C-2',6'); $133,4$ (C-7); $135,8$ (C- β); $136,4$ e $136,6$ (C-1 de $5,4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $158,0$ (C-9); $158,4$ (C-4'); $159,9$ (C-2); $160,0$ (C-5); $178,1$ (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 460 (M^+ , 33), 370 (8), 354 (5), 263 (2), 115 (1), 91 (100), 77 (2), 65 (13), 63 (9), 51 (3).

5,4'-dibenziloxi-3-(4-benziloxicinamoíl)-2-estirilcromona (43b); p.f. = 192-194 °C;

RMN de 1H : δ = 5,09 (4',4''-OCH₂C₆H₅, s); 5,29 (5-OCH₂C₆H₅, s); 6,86 (H-6, d, J 8,0 Hz); 6,90 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,94 (H-3'',5'', d, J 8,7 Hz); 6,97 (H-3',5', d, J 8,7 Hz); 7,11 (H- α' , d, J 15,9 Hz); 7,12 (H-8, d, J 8,0 Hz); 7,28-7,44 (H-3,4,5 de 5-OCH₂C₆H₅ e H-2,3,4,5,6 de 4',4''-OCH₂C₆H₅, m); 7,50 (H-2',6' d, J 8,8 Hz); 7,54 (H-7, t, J 8,0 Hz); 7,55 (H-2'',6'' d, J 8,8 Hz); 7,58 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 8,2 Hz); 7,64 (H- β e β' , d, J 15,9 Hz);



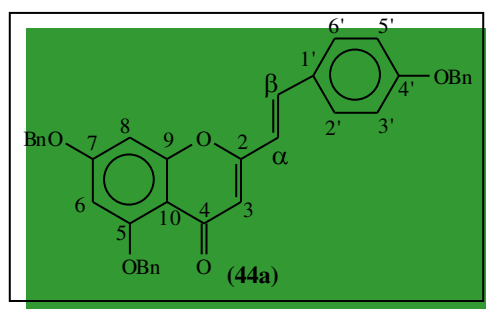
RMN de ^{13}C : δ = 70,1 (4',4''-OCH₂C₆H₅); 70,9 (5-OCH₂C₆H₅); 108,6 (C-6); 110,1 (C-8); 114,9 (C-10); 115,1 (C-3'',5''); 115,2 (C-3',5'); 115,5 (C- α); 123,2 (C-3); 125,7 (C- α'); 126,7 (C-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,5 (C-2,6 de 4',4''-OCH₂C₆H₅); 127,6; 128,0; 128,1 e 128,6 (C-1',1'' e C-3,4,5 de 5,4',4''-OCH₂C₆H₅); 129,7 (C-2',6'); 130,6 (C-2'',6''); 134,0 (C-7); 136,4 (C-1 de 5,4',4''-OCH₂C₆H₅); 138,3 (C- β); 144,2 (C- β'); 157,3 (C-9); 158,8 (C-5); 159,2 (C-2); 160,4 (C-4'); 160,8 (C-4''); 176,1 (C-4); 192,5 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.): 697 [(M+H)⁺, 25], 696 (10), 605 (3), 460 (6), 397 (6), 307 (38), 289 (16), 212 (8), 180 (7), 154 (100), 137 (63), 136 (62), 120 (11), 107 (19), 91 (59), 77 (16), 65 (87), 51 (7).

5,7,4'-tribenziloxi-2-estirilcromona (44a); p.f. = 170-172 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 80,49 %; H, 5,10 %; Calculado para C₃₈H₃₀O₅; C, 80,55 %; H, 5,34 %;

RMN de ¹H: δ = 5,12 (4'-OCH₂C₆H₅, s); 5,13 (7-OCH₂C₆H₅, s); 5,22 (5-OCH₂C₆H₅, s); 6,15 (H-3, s); 6,49 (H-6, d, J 2,2 Hz); 6,59 (H-α d, J 15,8 Hz); 6,64 (H-8, d, J 2,2 Hz); 7,01 (H-3',5', d, J 8,7 Hz); 7,30-7,48 (5,7,4'-OCH₂C₆H₅, m); 7,43 (H-β, d, J 15,8 Hz); 7,51 (H-2', 6' d, J 8,7 Hz); 7,62 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 7,4 Hz);

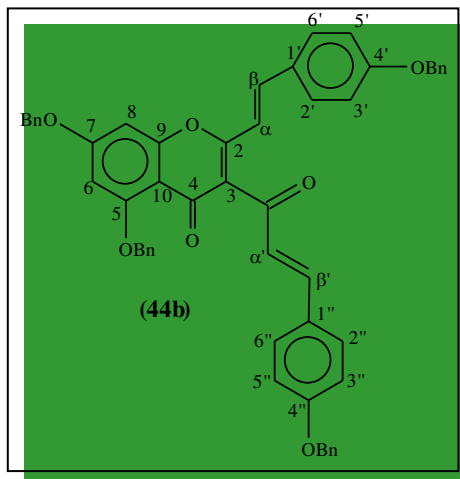


RMN de ¹³C: δ = 70,1 (4'-OCH₂C₆H₅); 70,4 (7-OCH₂C₆H₅); 70,6 (5-OCH₂C₆H₅); 94,1 (C-6); 98,1 (C-8); 110,0 (C-10); 111,7 (C-3); 115,2 (C-3',5'); 117,7 (C-α); 126,5 (C-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅); 127,5 e 127,6 (C-2,6 de 7,4'-OCH₂C₆H₅); 127,6 (C-4 de 5-OCH₂C₆H₅); 128,1 e 128,4 (C-4 de 7,4'-OCH₂C₆H₅); 128,2 (C-1'); 128,6, 128,7 e 128,8 (C-3,5 de 5,7,4''-OCH₂C₆H₅); 129,0 (C-2',6'); 135,2 (C-β); 135,7, 136,4 e 136,5 (C-1 de 5,7,4''-OCH₂C₆H₅); 159,5 (C-2,9); 159,6 (C-5); 160,0 (C-4'); 162,8 (C-7); 177,4 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 566 (M⁺, 3), 476 (7), 386 (1), 147 (5), 133 (3), 121 (4), 107 (4), 105 (3), 91 (100), 83 (23), 78 (8), 65 (9), 63 (11), 51 (3).

5,7,4'-tribenziloxi-3-(4-benziloxicinamoíl)-2-estirilcromona (44b);

RMN de ^1H : $\delta = 5,08$ ($4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 5,14 ($7\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 5,21 ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); 6,49 (H-6, d, J 2,1 Hz); 6,66 (H-8, d, J 2,1 Hz); 6,87 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,95 (H-3'',5'', d, J 8,8 Hz); 6,95 (H-3',5', d, J 8,7 Hz); 7,11 (H- α' , d, J 16,1 Hz); 7,27-7,52 (H-2',6',2'',6'' e H-2,3,4,5,6 de 5,7,4',4''-OCH₂C₆H₅, m); 7,58 (H- β' , d, J 16,1 Hz); 7,63 (H- β , d, J 15,9 Hz);



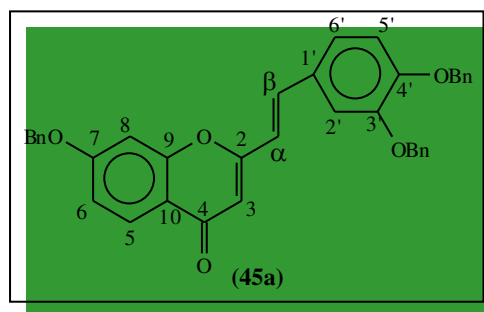
RMN de ^{13}C : $\delta = 70,1$ ($4',4''\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,6 ($7\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 70,8 ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 94,0 (C-8); 98,4 (C-6); 109,6 (C-10); 115,1 (C-3'',5''); 115,2 (C-3',5'); 115,6 (C- α); 123,2 (C-3); 125,9 (C- α'); 126,6; 127,5; 127,7; 127,9; 128,1; 128,5; 128,6 e 128,8 (C-2,3,4,5,6 de 5,7,4',4''-OCH₂C₆H₅); 129,6 (C-2',6'); 130,6 (C-2'',6''); 135,6 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅); 136,2 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅); 136,4 (C-1 de 4',4''-OCH₂C₆H₅); 137,8 (C- β); 144,1 (C- β'); 158,8 (C-2,9); 160,0 (C-5); 160,3 (C-4'); 160,8 (C-4''); 163,3 (C-7); 175,4 (C-4); 192,7 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.): 803 [(M+H)⁺, 10], 802 (5), 711 (5), 503 (6), 237 (10), 154 (8), 136 (12), 107 (6), 91 (100), 77 (8), 73 (19).

7,3',4'-tribenziloxi-2-estirilcromona (45a); p.f. = 161-163 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 77,82 %; H, 5,73 %; Calculado para C₃₈H₃₀O₅.H₂O; C, 78,06 %; H, 5,51 %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,19$ (7-OCH₂C₆H₅, s); 5,22 (3'-OCH₂C₆H₅, s); 5,23 (4'-OCH₂C₆H₅, s); 6,22 (H-3, s); 6,54 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,95 (H-5', d, J 8,3 Hz); 7,00-7,02 (H-6, m); 7,05 (H-8, d, J 2,3 Hz); 7,10 (H-6', dd, J 8,3 e 1,9 Hz); 7,17 (H-2', d, J 1,9 Hz); 7,32-7,50 (H-2,3,4,5,6 de 7,3',4'-OCH₂C₆H₅, m); 7,43 (H- β , d, J 15,9 Hz); 8,11 (H-5, d, J 8,7 Hz);



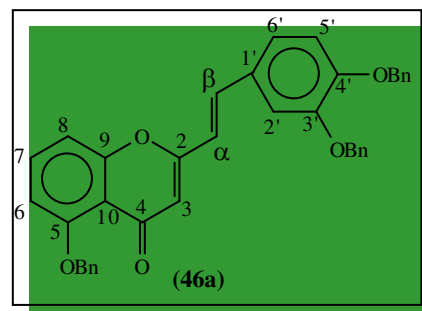
RMN de ^{13}C : $\delta = 70,5$ (7-OCH₂C₆H₅); 71,0 (3'-OCH₂C₆H₅); 71,4 (4'-OCH₂C₆H₅); 101,3 (C-6); 110,1 (C-3); 113,3 (C-2'); 114,4 (C-5'); 114,5 (C-8); 118,2 (C-1'); 118,3 (C- α); 120,0 (C-10); 122,3 (C-6'); 127,2; 127,3 e 127,5 (C-2,6 de 7,3',4'-OCH₂C₆H₅); 127,5 (C-5); 127,1; 127,8 e 128,4 (C-4 de 7,3',4'-OCH₂C₆H₅); 128,6; 128,7 e 128,8 (C-3,5 de 7,3',4'-OCH₂C₆H₅); 135,8; 136,7 e 136,9 (C-1 de 7,3',4'-OCH₂C₆H₅); 136,1 (C- β); 149,1 (C-3'); 150,6 (C-4'); 157,6 (C-9); 161,7 (C-2); 163,2 (C-7); 177,8 (C-4).

EM/IE m/z (int.rel.): 566 (M⁺, 9), 475 (11), 131 (3), 118 (2), 106 (15), 91 (100), 77 (6), 65 (9), 63 (3), 51 (5).

5,3',4'-tribenziloxi-2-estirilcromona (46a); p.f. = 172-173 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 78,39 %; H, 5,64 %; Calculado para C₃₈H₃₀O₅.H₂O; C, 78,06 %; H, 5,51 %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,21$ e 5,22 (3',4'-OCH₂C₆H₅, 2s); 5,28 (5-OCH₂C₆H₅, s); 6,19 (H-3, s); 6,52 (H- α , d, J 15,9 Hz); 6,83 (H-6, d, J 8,0 Hz); 6,94 (H-5', d, J 8,2 Hz); 7,09 (H-8, d, J 8,0 Hz); 7,11 (H-6', dd, J 8,2 e 1,8 Hz); 7,17 (H-2', d, J 1,8 Hz); 7,30-7,53 (H-7, H-3,4,5 de 5-OCH₂C₆H₅ e H-2,3,4,5,6 de 3',4'-OCH₂C₆H₅, m); 7,42 (H- β , d, J 15,9 Hz); 7,63 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 7,4 Hz);



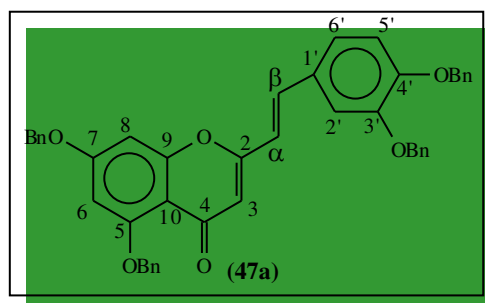
RMN de ^{13}C : $\delta = 70,8$ e $71,4$ ($3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $71,0$ ($5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $108,3$ (C-6); $110,3$ (C-8); $111,8$ (C-3); $113,3$ (C-2'); $114,4$ (C-5'); $115,2$ (C-10); $118,0$ (C- α); $122,3$ (C-6'); $126,6$ (C-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,2$ e $127,3$ (C-2,6 de $3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,6$ e $128,0$ (C-4 de $5,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,4$ e $128,7$ (C-3,5 de $5,4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,6$ (C-1'); $133,5$ (C-7); $136,0$ (C- β); $136,6$; $136,8$ e $136,9$ (C-1 de $5,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $149,1$ (C-3'); $150,6$ (C-4'); $158,1$ (C-9); $158,5$ (C-5); $159,8$ (C-2); $178,2$ (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 566 (M^+ , 9), 476 (9), 385 (5), 181 (3), 106 (3), 91 (100), 77 (2), 65 (7), 63 (2), 51 (2).

5,7,3',4'-tetrabenziloxi-2-estirilcromona (47a); p.f. = $92\text{-}94$ °C

Microanálise elementar: Encontrado; C, $78,86$ %; H, $5,57$ %; Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{36}\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$; C, $79,27$ %; H, $5,46$ %;

RMN de ^1H : $\delta = 5,12$ ($7\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, s); $5,21$ e $5,22$ ($5,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, 2s); $6,13$ (H-3, s); $6,48$ (H-6, d, J $2,3$ Hz); $6,50$ (H- α , d, J $15,9$ Hz); $6,62$ (H-8, d, J $2,3$ Hz); $6,94$ (H-5', d, J $8,4$ Hz); $7,10$ (H-6', dd, J $8,4$ e $1,9$ Hz); $7,16$ (H-2', d, J $1,9$ Hz); $7,36$ (H- β , d, J $15,9$ Hz); $7,27\text{-}7,50$ (H-3,4,5 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ e H-2,3,4,5,6 de $7,4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, m); $7,62$ (H-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, d, J $7,2$ Hz);



RMN de ^{13}C : $\delta = 70,5$; $70,7$; $71,0$ e $71,4$ ($5,7,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $94,1$ (C-8); $98,1$ (C-6); $110,0$ (C-10); $111,8$ (C-3); $113,3$ (C-2'); $114,4$ (C-5'); $118,1$ (C- α), $122,1$ (C-6'); $126,5$ (C-2,6 de $5\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $127,2$; $127,3$ e $127,6$ (C-2,6 de $7,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,0$ e $128,4$ (C-4 de $5,7,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $128,6$ (C-1'); $128,6$ e $128,8$ (C-3,5 de $5,7,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $135,4$ (C- β); $135,7$ (C-1 de $7\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $136,4$; $136,8$ e $136,9$ (C-1 de $5,3',4'\text{-OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); $149,1$ (C-3'); $150,5$ (C-4'); $159,4$ (C-2); $159,5$ (C-9); $159,7$ (C-5); $162,9$ (C-7); $177,4$ (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 672 (M^+ , 3), 582 (5), 491 (5), 292 (12), 277 (11), 263 (10), 247 (4), 181 (4), 115 (7), 106 (3), 91 (100), 77 (7), 65 (10), 63 (3), 51 (4).

5.3.4 - Síntese de hidroxí-2- estirilcromonas (**48-56**)

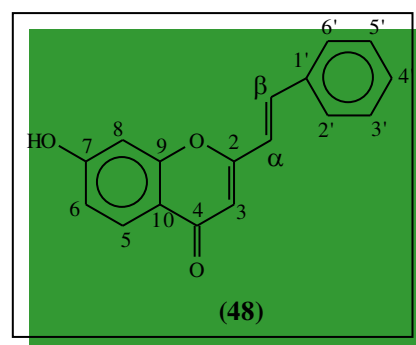
A cerca de 2,5 mmoles de benziloxi-2-estirilcromonas devidamente substituídas (**39a-47a**), adicionou-se-lhe 20 ml de uma mistura comercial de ácido bromídrico em ácido acético a 33%. É necessário ter em atenção que esta mistura é uma solução ácida concentrada e que liberta vapores intensos, sendo imprescindível o uso de luvas e de óculos de segurança.

A reacção foi mantida em refluxo (110°C) com agitação vigorosa durante 1 a 2 horas, consoante o tipo de composto em causa. Após este período, verteu-se cuidadosamente a mistura sobre água e gelo e o sólido então formado foi removido por filtração, seguido de lavagem abundante com água e extracção do filtrado com acetato de etilo. O resíduo obtido após evaporação do solvente foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel usando como eluente a mistura clorofórmio/acetona na proporção de 8:2. Evaporou-se o solvente e o resíduo foi precipitado sobre água.

7-hidroxi-2-estirilcromona (48); (58%); p.f. = 195-197 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 75,06 %; H, 5,12 %; Calculado para $C_{17}H_{12}O_3 \cdot 1/2 H_2O$; C, 74,72 %; H, 4,76 %;

RMN de 1H [DMSO- d_6]: δ = 6,34 (H-3, s); 6,90 (H-6, dd, J 8,7 e 2,2 Hz); 6,95 (H-8, d, J 2,2 Hz) 7,18 (H- α , d, J 16,2 Hz); 7,40-7,48 (H-3',4',5', m); 7,65 (H- β , d, J 16,2 Hz); 7,72 (H-2',6', d, J 6,91 Hz); 7,85 (H-5, d, J 8,7 Hz); 10,84 (7-OH, s);



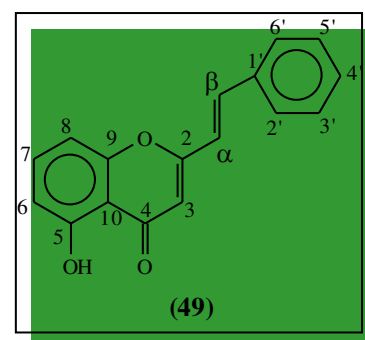
RMN de ^{13}C /DMSO- d_6 : δ = 102,4 (C-8); 110,0 (C-3); 114,8 (C-6); 116,4 (C-10); 120,7 (C- α); 126,6 (C-5); 127,7 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 129,7 (C-4'); 135,1 (C-1'); 135,7 (C- β); 157,3 (C-9); 161,0 (C-2); 162,8 (C-7); 176,4 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 264 (M^+ , 83), 263 (100), 247 (43), 235 (13), 207 (6), 178 (6), 155 (12), 137 (32), 128 (47), 118 (9), 108 (12), 102 (12), 91 (6), 77 (9), 63 (7), 51 (11).

5-hidroxi-2-estirilcromona (49); (51%); p.f. = 152-154 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 72,63 %; H, 4,97 %; Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, 72,34 %; H, 4,96 %;

RMN de ^1H : δ = 6,24 (H-3, s); 6,75 (H- α , d, J 16,0 Hz); 6,79 (H-6, dd, J 8,3 e 0,8 Hz); 6,96 (H-8, dd, J 8,3 e 0,8 Hz); 7,42 (H-3',4',5', m); 7,52 (H-7, t, J 8,3 Hz); 7,58 (H-2',6', m); 7,61 (H- β , d, J 16,0 Hz); 12,60 (5-OH, s);



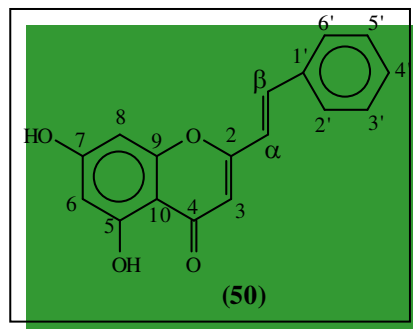
RMN de ^{13}C : δ = 106,8 (C-8); 109,0 (C-3); 110,9 (C-10); 111,3 (C-6); 119,5 (C- α); 127,8 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 130,2 (C-4'); 134,7 (C-1'); 135,3 (C-7); 138,0 (C- β); 156,2 (C-9); 160,8 (C-5); 162,8 (C-2); 183,6 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 264 (M^+ , 100), 263 (84), 246 (32), 235 (6), 218 (8), 189 (7), 155 (7), 136 (22), 128 (35), 127 (11), 108 (24), 102 (8), 91 (6), 77 (8), 51 (7).

5,7-di-hidroxi-2-estirilcromona (50); (48%); p.f. = 246-248 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 65,07 %; H, 4,46 %; Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; C, 65,39 %; H, 4,49 %;

RMN de ^1H /DMSO- d_6 : δ = 6,19 (H-6, d, J 2,1 Hz); 6,39 (H-3, s); 6,47 (H-8, d, J 2,1 Hz); 7,18 (H- α , d, J 16,2 Hz); 7,41-7,49 (H-3',4',5', m), 7,67 (H- β , d, J 16,2 Hz); 7,73 (H-2',6', dd, J 7,3 e 1,6 Hz); 10,9 (7-OH, s); 12,86 (5-OH, s largo);



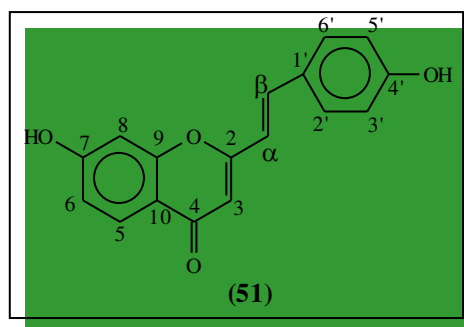
RMN de ^{13}C /DMSO- d_6 : δ = 94,0 (C-8); 98,8 (C-6); 104,1 (C-10); 108,3 (C-3); 120,1 (C- α); 127,9 (C-2',6'); 129,1 (C-3',5'); 130,0 (C-4'); 134,9 (C-1'); 136,9 (C- β); 157,3 (C-9); 161,6 (C-5); 162,3 (C-2); 164,4 (C-7); 181,7 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 280 (M^+ , 100), 279 (89), 262 (20), 251 (8), 234 (6), 165 (5), 153 (19), 128 (38), 124 (18), 102 (8), 77 (9), 69 (15), 63 (4), 51 (8).

7,4'-di-hidroxi-2-estirilcromona (51); (86%); p.f. = 306-307 °C;

Microanálise elemental: Encontrado; C, 69,16 %; H, 4,56 %; Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, 68,92 %; H, 4,73 %;

RMN de ^1H /DMSO- d_6 : δ = 6,25 (H-3, s); 6,83 (H-3',5', d, J 8,6 Hz); 6,88 (H-6, dd, J 8,7 e 2,2 Hz); 6,92 (H-8, d, J 2,2 Hz); 6,92 (H- α , d, J 16,2 Hz); 7,55 (H- β , d, J 16,2 Hz); 7,56 (H-2',6', d, J 8,6 Hz); 7,83 (H-5, d, J 8,7 Hz); 9,98 (4'-OH, s largo); 10,78 (7-OH, s largo);



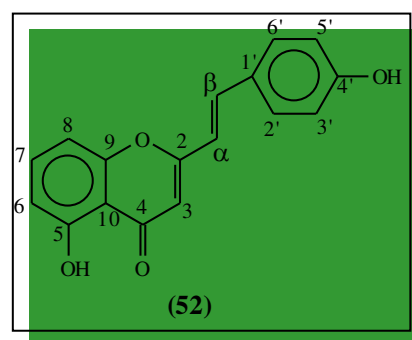
RMN de ^{13}C /DMSO- d_6 : δ = 102,4 (C-8); 108,8 (C-3); 114,6 (C-6); 115,9 (C-3',5'); 116,4 (C-10); 117,1 (C- α); 126,3 (C-1'); 126,6 (C-5); 129,7 (C-2',6'); 136,1 (C- β); 157,3 (C-9); 159,2 (C-4'); 161,8 (C-2); 162,7 (C-7); 176,3 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 280 (M^+ , 100), 279 (97), 263 (45), 251 (15), 234 (5), 223 (5), 171 (7), 144 (25), 137 (38), 126 (11), 115 (38), 108 (10), 89 (7), 84 (34), 66 (40), 63 (8), 52 (8), 51 (8).

5,4'-di-hidroxi-2-estirilcromona (52); (63%); p.f. = 278-280 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 70,24 %; H, 4,83 %; Calculado para $C_{17}H_{12}O_4 \cdot 1/2H_2O$; C, 70,59 %; H, 4,50 %;

RMN de 1H /DMSO- d_6 : δ = 6,44 (H-3, s); 6,78 (H-6, J 8,2 Hz); 6,84 (H-3',5', d, J 8,6 Hz); 6,99 (H- α , d, J 16,1 Hz); 7,11 (H-8, dd, J 8,2 e 0,7 Hz); 7,59 (H-2',6', d, J 8,6 Hz); 7,65 (H-7, t, J 8,2 Hz); 7,66 (H- β , d, J 16,1 Hz); 10,10 (4'-OH, s); 12,79 (5-OH, s);



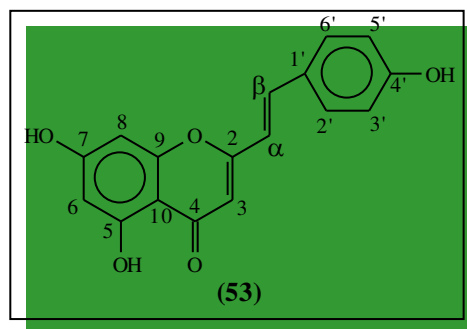
RMN de ^{13}C /DMSO- d_6 : δ = 107,2 (C-8); 107,4 (C-3); 110,2 (C-10); 110,8 (C-6); 116,0 (C-3',5'); 116,2 (C- α); 125,9 (C-1'); 130,0 (C-2',6'); 135,8 (C-7); 138,3 (C- β); 155,7 (C-9); 159,7 (C-4'); 160,0 (C-5); 164,1 (C-2); 182,9 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 280 (M^+ , 100), 279 (81), 262 (36), 251 (11), 234 (7), 205 (6), 171 (6), 144 (41), 137 (33), 126 (7), 115 (36), 108 (19), 89 (8), 63 (8), 52 (8), 51 (8).

5,7,4'-tri-hidroxi-2-estirilcromona (53); (50%); p.f. = 225-226 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 66,57 %; H, 4,22 %; Calculado para $C_{17}H_{12}O_5 \cdot 1/2H_2O$; C, 66,89 %; H, 4,26 %;

RMN de ^1H [(CD₃)₂CO]: δ = 6,22 (H-3, s); 6,24 (H-6, s); 6,49 (H-8, s); 6,92 (H-3',5', d, J 8,8 Hz); 6,92 (H- α , d, J 15,9 Hz); 7,60 (H-2',6', d, J 8,8 Hz); 7,64 (H- β , d, J 15,9 Hz); 13,01 (5-OH, s);



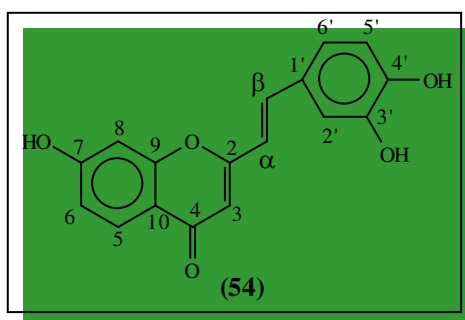
RMN de ^{13}C [(CD₃)₂CO]: δ = 93,3 (C-8); 98,2 (C-6); 104,2 (C-10); 106,8 (C-3); 115,4 (C-3',5'); 116,2 (C- α), 126,4 (C-1'); 129,3 (C-2',6'); 136,8 (C- β); 157,3 (C-9); 159,0 (C-4'); 162,1 (C-5); 162,8 (C-2); 163,6 (C-7); 181,7 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 296 (M⁺, 100), 295 (98), 279 (32), 267 (15), 250 (7), 241 (6), 213 (8), 171 (9), 165 (17); 153 (44), 144 (37), 134 (18), 123 (12), 115 (39), 96 (7), 91 (10), 78 (7), 69 (21), 55 (6), 51 (5).

7,3',4'-tri-hidroxi-2-estirilcromona (54); (80%); p.f. = 310-311 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 66,03 %; H, 4,49 %; Calculado para C₁₇H₁₂O₅.3/4H₂O; C, 65,91 %; H, 4,36 %;

RMN de ^1H /DMSO-d₆): δ = 6,27 (H-3, s); 6,79 (H-5', d, J 8,2 Hz); 6,82 (H- α , d, J 16,1 Hz); 6,86 (H-6, dd, J 8,7 e 2,2 Hz); 6,93 (H-8, d, J 2,2 Hz); 7,02 (H-6', dd, J 8,2 e 1,8 Hz); 7,10 (H-2', d, J 1,8 Hz); 7,47 (H- β , d, J 16,1 Hz); 7,83 (H-5, d, J 8,7 Hz); 10,8 (7-OH, s largo);



RMN de ^{13}C /DMSO-d₆): δ = 102,4 (C-8); 108,8 (C-3); 114,3 (C-2'); 114,6 (C-6); 115,8 (C-5'); 116,4 (C-10); 116,9 (C- α); 120,8 (C-6'); 126,5 (C-5); 126,7 (C-1'); 136,4 (C- β); 145,7 (C-3'); 147,8 (C-4'); 157,3 (C-9); 161,8 (C-2); 162,6 (C-7); 176,3 (C-4);

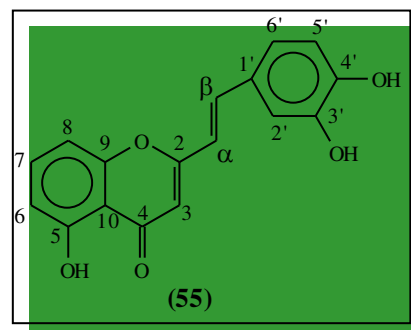


EM/IE m/z (int.rel.): 296 (M^+ , 100), 295 (58), 279 (25), 267 (9), 249 (9), 221 (8), 187 (9), 176 (17), 160 (18), 137 (58), 114 (12), 84 (32), 66 (38), 63 (8), 52 (6), 51 (8).

5,3',4'-tri-hidroxi-2-estirilcromona (55); (55%); p.f. = 275-276 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 67,06 %; H, 4,46 %; Calculado para $C_{17}H_{12}O_5 \cdot 1/2H_2O$; C, 66,89 %; H, 4,26 %;

RMN de 1H /DMSO- d_6 : δ = 6,47 (H-3, s); 6,78 (H-6, d, J 8,2 Hz), 6,81 (H-5', d, J 8,1 Hz); 6,88 (H- α , d, J 16,1 Hz); 7,02 (H-6', d, J 8,1 Hz); 7,12 (H-8, d, J 8,2 Hz); 7,13 (H-2', d, J 2,7 Hz); 7,59 (H- β , d, J 16,1 Hz); 7,64 (H-7, t, J 8,2 Hz); 9,23 (3'-OH, s largo); 9,69 (4'-OH, s largo); 12,80 (5-OH, s);



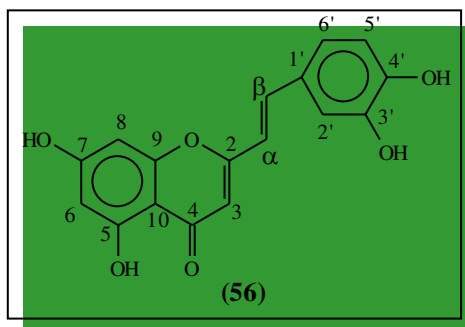
RMN de ^{13}C /DMSO- d_6 : δ = 107,2 (C-8); 107,4 (C-3); 110,2 (C-10); 110,8 (C-6); 114,5 (C-2'); 115,9 (C-5'); 116,1 (C- α); 121,3 (C-6'); 126,4 (C-1'); 135,7 (C-7); 138,7 (C- β); 145,7 (C-3'); 148,4 (C-4'); 155,7 (C-9); 160,0 (C-5); 164,1 (C-2); 182,9 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 296 (M^+ , 100), 295 (63), 279 (25), 267 (7), 249 (11), 221 (8), 186 (7), 176 (8), 160 (40), 137 (65), 114 (20), 108 (17), 88 (7), 77 (9), 63 (8), 52 (9), 51 (10).

5,7,3',4'-tetra-hidroxi-2-estirilcromona (56); (27%); p.f. = 304-306 °C;

Microanálise elementar: Encontrado; C, 63,27 %; H, 4,37 %; Calculado para $C_{17}H_{12}O_6 \cdot 1/2H_2O$; C, 63,55 %; H, 4,05 %;

RMN de ^1H /DMSO- d_6]: δ = 6,17 (H-6, d, J 2,0 Hz); 6,32 (H-3, s); 6,45 (H-8, d, J 2,0 Hz); 6,79 (H-5', d, J 8,2 Hz); 6,82 (H- α , d, J 16,0 Hz); 7,02 (H-6', dd, J 8,2 e 2,0 Hz); 7,10 (H-2', d, J 2,0 Hz); 7,51 (H- β , d, J 16,0 Hz); 9,20 (3'-OH, s largo); 9,64 (4'-OH, s largo); 10,85 (7-OH, s); 12,96 (5-OH, s largo);



RMN de ^{13}C /DMSO- d_6]: δ = 93,9 (C-8); 98,7 (C-6); 104,0 (C-10); 107,0 (C-3); 114,4 (C-2'); 115,9 (C-5'); 116,2 (C- α); 121,1 (C-6'); 126,5 (C-1'); 137,7 (C- β); 145,7 (C-3'); 148,1 (C-4'); 157,2 (C-9); 161,5 (C-5); 163,2 (C-2); 164,2 (C-7); 181,7 (C-4);

EM/IE m/z (int.rel.): 312 (M^+ , 13), 311 (9), 295 (2), 281 (3), 191 (10), 160 (4), 153 (8), 146 (35), 122 (3), 91 (4), 78 (85), 63 (100), 51 (2).

CAPÍTULO 6 – Bibliografía



- 1 - G. P. Ellis, "Chromenes, Chromanones and Chromones" ed. por G. P. Ellis, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1977**, p. 455.
- 2 - E. Wollenberger e M. Jay, "The Flavonoids- Advances in Resarch Since 1980" ed. por J. B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, **1988**, p. 233.
- 3 - K. R. Markham, G. J. Nieman e D. E. Giannasi, "The Flavonoids- Advances in Resarch Since 1980" ed. por J. B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, **1988**, p. 427, 469 e 479.
- 4 - W. H. Gerwick, A. Lopez, G. D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz e A. Baez, Tetrahedron Lett., **1986**, 27, 1979.
- 5 - W. H. Gerwick, J. Nat. Prod., **1989**, 52, 252.
- 6 - G. Doria, C. Romeno, A. Forgione, P. Sberze e N. Tibolla, Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther., **1979**, 14, 347.
- 7 - W. A. Price, A. M. S. Silva e J. A. S. Cavaleiro, Heterocycles, **1993**, 36, 2601.
- 8 - D. C. G. A. Pinto, "Tese de Doutorado", Universidade de Aveiro, **1996**.
- 9 - A. M. S. Silva, "Tese de Doutorado", Universidade de Aveiro, **1993**.
- 10 - J. Rigandy e S. P. Kleyney, "Nomenclature of Organic Chemistry-IUPAC", Pergamon Press, Oxford, **1979**.
- 11 - R. Robinson e J. Shinoda, J. Chem. Soc., **1925**, 127, 1973.
- 12 - U. S. Cheema, K. C. Gulati e K. Venkataraman, J. Chem. Soc., **1932**, 925.
- 13 - A. Hercouet, M. Le corre e Y. Le Floc'h, Synthesis, **1982**, 597.
- 14 - F. Zammattio, J. D. Brion, P. Ducrey e G. Le Baut, Synthesis, **1992**, 3757.
- 15 - I. M. Heilbron, H. Barnes e R. A. Morton, J. Chem. Soc., **1923**, 2259.
- 16 - K. C. Gulati, S. R. Seth e K. Venkataraman, J. Chem. Soc., **1934**, 1765.
- 17 - R. Alonso e A. Brossi, Tetrahedron Lett., **1988**, 29, 735.
- 18 - N. R. Ayyangar, R. A. Khan e V. H. Desphande, Tetrahedron Lett., **1988**, 29, 2347.
- 19 - H. S. Mahal e K. Venkataraman, J. Chem. Soc., **1934**, 1767.
- 20 - J. K. Makarandi e V. Kumari, Synth. Commun., **1989**, 19, 1919.
- 21 - H. L. Gaggad, K. N. Wadodkar e B. J. Ghiya, Indian J. Chem., **1985**, 24B, 1244.
- 22 - A. C. Jain, R. C. Gupta e R. Khazanchi, Tetrahedron, **1979**, 35, 2169.
- 23 - M. Tsukayama, Y. Kawamura, H. Tamaki, T. Kubo e T. Horie, Bull. Chem. Soc. Jpn., **1989**, 62, 826.



- 24** - A. C. Jain, N. K. Nayyar e Parya, *Indian J. Chem.*, **1996**, 25B, 646.
- 25** - M. Tsukayama, K. Fujimoto, T. Horie, M. Masumura e M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 136.
- 26** - R. A. W. Johnstone e Rose, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 2169.
- 27** - C. Huang, Z. Zhang, S. Li e Y. Li, *J. Chem. Res.*, **1999**, 148.
- 28** - A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida , J. A. S. Cavaleiro, C. Foces-Foces, A. L. Llamas-Saiz, C. Fontenas, N. Jagerovic e J. Elguero, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 11645.
- 29** - D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, L. M. P. M. Almeida, J. A. S. Cavaleiro, A. Lévai e T. Patonay, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 217.
- 30** - T. W. Greene, “Protective Groups in Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1981**.
- 31** - T. J. Mabry e A. Ulubelen, “Biochemical Applications of Mass Spectrometry”, ed. por G. R. Waller e O. C. Dermer, John Wiley & Sons, Nova Iorque, **1980**.
- 32** - D. H. Williams e I. Fleming, “Spectroscopic methods in organic chemistry”, McGraw-Hill Book Company, Londres, **1989**.
- 33** - F. W. McLafferty, “Interpretation of mass spectra”, University Science Books, Califórnia, **1980**.
- 34** - F. Zammattio, J. D. Brion, P. Hildgen e G. Le Baut, *J. Chem. Res.*, **1995**, 58.
- 35** - F. H. Guidugli, M. J. Pestchanker, J. Kavka e P. Joseph-Nathan, *Org. Mass Spectrom.*, **1984**, 19, 502.

Parte II

AVALIAÇÃO DA ACTIVIDADE

ANTIOXIDANTE DE

2-ESTIRILCROMONAS

CAPÍTULO 1 - Introdução





1.1 – Flavonóides: origem e funções

Os polifenóis são um grupo muito vasto de compostos que ocorrem naturalmente em frutos e vegetais, sendo responsáveis pela sua coloração, sabor e textura. Encontram-se em grande escala nas plantas superiores mas também ocorrem nos musgos, fungos e líquens em quantidades vestigiais.¹

Os flavonóides são conhecidos como metabolitos secundários das plantas, o que levou a estas substâncias serem consideradas como não essenciais. No entanto, através dos anos tem sido realçada a sua importância como uma parte importante na dieta humana e são considerados princípios activos em algumas plantas medicinais. A capacidade destes compostos para protegerem os frutos e vegetais de possíveis danos causados por radiação ultravioleta deve-se à sua forte absorção nesta região, actuando como filtros internos de radiações.^{2,3}

Os flavonóides através da capacidade de interferirem na actividade enzimática, remoção de radicais livres e de complexarem iões metálicos, têm sido reconhecidos como tendo actividade antialérgica,^{4,5} anti-inflamatória,^{6,7} antimicrobiana,^{8,9} anticarcinogénica^{4,5} e antioxidante¹⁰⁻¹³. Devido à similaridade estrutural entre as 2-estirilcromonas e algumas classes de compostos flavonóides, nomeadamente as flavonas (2-fenilcromonas), decidiu-se avaliar a actividade antioxidante das hidroxí-2-estirilcromonas sintetizadas na primeira parte deste trabalho.

1.2 – Antioxidantes

Os antioxidantes são compostos que têm como função prolongar a vida de uma grande variedade de produtos alimentares e o início da sua utilização na indústria alimentar data de 1940.

Certas substâncias naturais foram usadas inicialmente para preservar óleos e gorduras. Foram rapidamente substituídas por vários compostos sintéticos que tinham maior actividade antioxidante e que se podiam obter em maiores quantidades. A maior parte das matérias-primas usadas no processamento alimentar contém antioxidantes naturais. No entanto, durante o processamento ou armazenamento, os antioxidantes naturais esgotam-se, necessitando da adição de antioxidantes sintéticos.



Em geral, os antioxidantes actuam a nível de reacções em cadeia de radicais livres e são eficazes a baixas concentrações tornando-se oxidantes em níveis pouco elevados.¹

O uso de antioxidantes em produtos alimentares está regulamentado por leis em cada país ou por padrões internacionais. Os antioxidantes devem satisfazer vários requisitos antes de serem aceites para incorporação nos alimentos:

- Devem de ser solúveis em gorduras.
- Não devem transmitir cor, odor e sabor estranhos, mesmo após longo período de armazenamento.
- Devem ser eficazes pelo menos durante um ano, a uma temperatura de 25-30 °C.
- Devem ser estáveis ao aquecimento e proteger o produto acabado.
- Deve ser fácil a sua incorporação nos alimentos.
- Devem ser eficazes a baixas concentrações.

Para serem eficazes, os antioxidantes devem ser utilizados com produtos alimentares de boa qualidade. Não terão a sua acção protectora se os utilizarem em matérias primas deterioradas. Só se pode esperar bons resultados se os antioxidantes forem incorporados rapidamente em produtos de boa qualidade, acabados de preparar e se esses produtos forem imediatamente e devidamente embalados e armazenados em condições adequadas.¹⁻³

1.3 – Acção antioxidante dos flavonóides

Os antioxidantes são compostos capazes de doar um radical hidrogénio. Como consequência, reduzem radicais primários a espécies químicas não radicalares e são assim convertidos em radicais antioxidantes oxidados. A estrutura molecular deve ser adequada a doar um átomo de hidrogénio bem como formar um radical com baixa reactividade de forma a impossibilitar a reacção com lípidos.



Os flavonóides têm ainda a possibilidade de limitarem o fenómeno de lipoperoxidação através da capacidade de complexarem com metais de transição, principalmente iões cobre e ferro, evitando o seu envolvimento no passo de iniciação da reacção de radicais livres.

Assim, os principais mecanismos de acção desta classe de produtos naturais são a nível das actividades antirradicalar, antilipoperoxidante e quelante.¹⁴

1.3.1 – Actividade antirradicalar

Para que se iniciem as reacções de oxidação nos sistemas biológicos, é necessário a presença de um radical livre. As espécies radicalares podem ter origem no próprio organismo vivo ou derivarem de factores ambientais como por exemplo as radiações ultravioleta. Os radicais superóxido e hidroxilo destacam-se pela elevada capacidade de induzir a oxidação dos lípidos.^{15,16}

Os hidroxiflavonóides têm a capacidade de doar um átomo de hidrogénio a um radical livre, impedindo a propagação da autoxidação e transformando-se em espécies radicalares (resultantes dos flavonóides correspondentes) suficientemente estáveis para não captarem nenhum átomo de hidrogénio de outra molécula de um lípido.¹⁷

A reactividade dos flavonóides depende da espécie e da fonte geradora dos radicais livres. Reagem rapidamente com radicais hidroxilo, visto estes radicais serem bastante reactivos com compostos fenólicos. Por sua vez, com os radicais superóxido apresentam baixa reactividade, mesmo com os captadores de radicais mais eficientes, como o quempferol e a quercetina (Ver fórmulas de estruturas nas figuras 1 e 3, respectivamente).

1.3.1.1 - Radical hidroxilo

Os flavonóides podem reagir com radicais hidroxilo envolvendo o início da reacção em cadeia durante a autoxidação de ácidos gordos poli-insaturados. Husain et al.¹⁵ referem algumas características estruturais que influenciam a captação do radical hidroxilo por este tipo de compostos:

- A capacidade de captar o radical hidroxilo parece estar directamente relacionada com o número de grupos hidroxilo presentes no anel B, especialmente na posição 3'. Quando o número de grupos hidroxilos diminui a capacidade de captar o radical hidroxilo diminui tendo, por exemplo, a miricetina apresentado maior capacidade que o quempferol (que contém menos dois grupos hidroxilo que a miricetina) (Figura 1).¹⁵

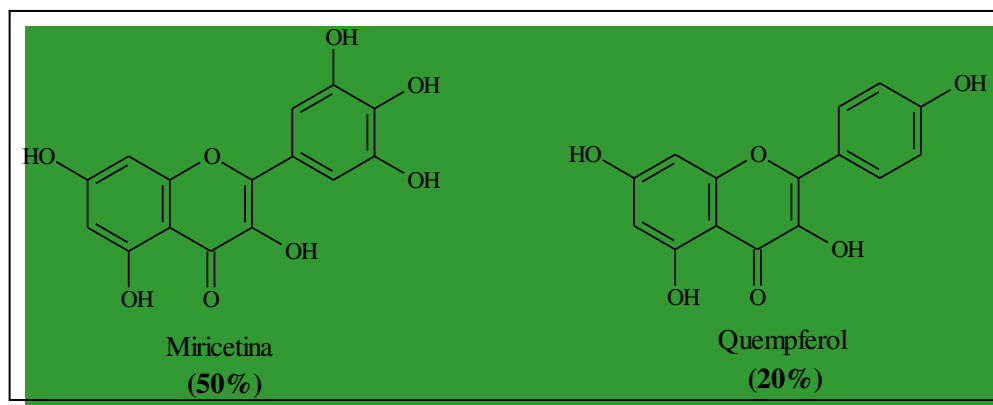


Figura 1 – Percentagem de captação do radical hidroxilo pela miricetina e pelo quempferol.

- A capacidade de captar o radical hidroxilo é independente da presença ou ausência da ligação dupla entre os carbonos C₂ e C₃ como se pode verificar pela comparação entre a flavona apigenina e da flavanona naringenina (Figura 2).¹⁵

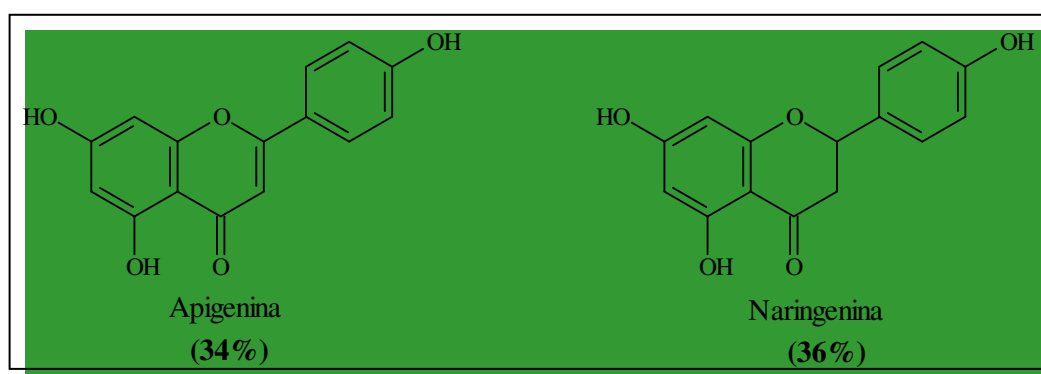


Figura 2 – Percentagem de captação do radical hidroxilo pela apigenina e pela naringenina.

- No entanto, a capacidade de captar o radical hidroxilo aumenta com a presença simultânea de um grupo carbonilo na posição 4 do anel C e da dupla ligação entre os carbonos C₂ e C₃, como se pode verificar comparando a catequina e a quercetina e verificando-se que a actividade da quercetina é maior (Figura 3).^{15,16}

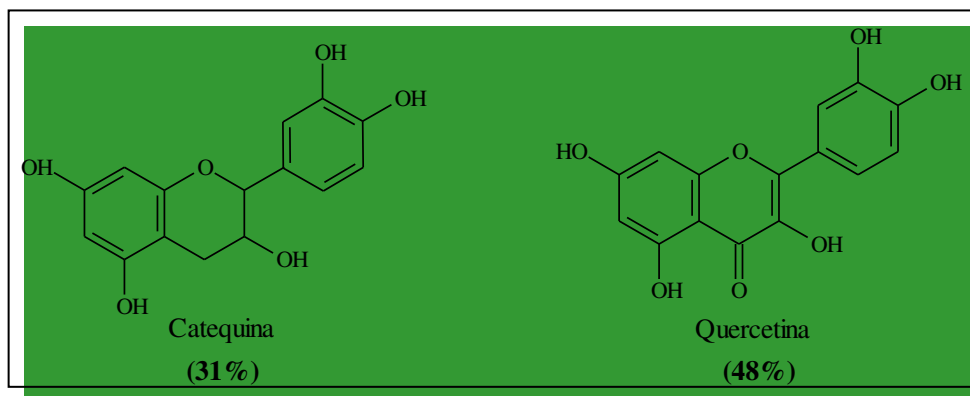


Figura 3 – Percentagem de captação do radical hidroxilo pela catequina e pela quercetina.

- A presença de um grupo hidroxilo na posição 3, a metilação ou a conjugação com um açúcar não contribuem para o aumento da actividade de captação do radical hidroxilo.¹³⁻¹⁵

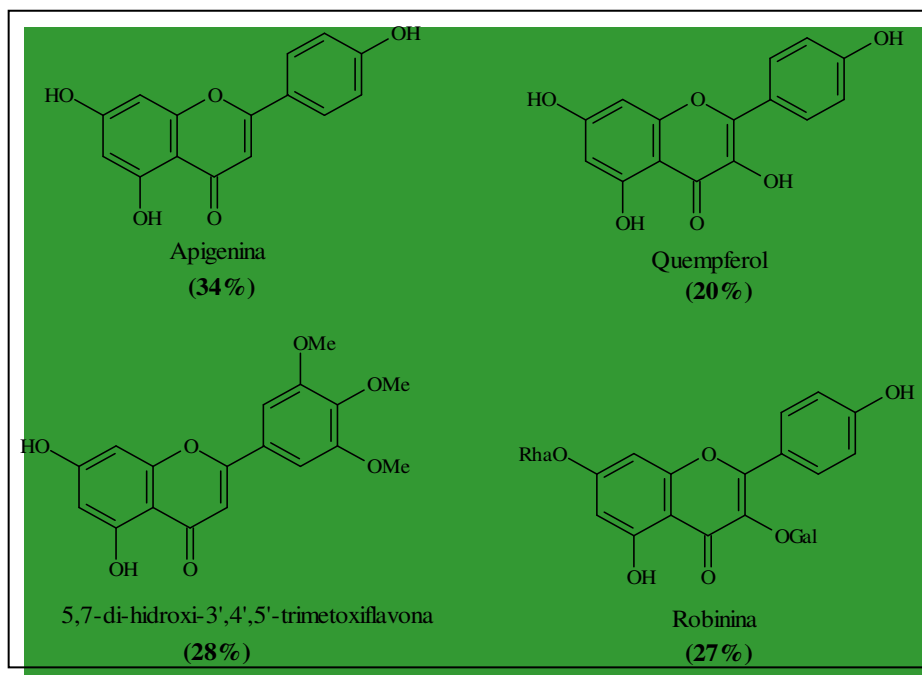


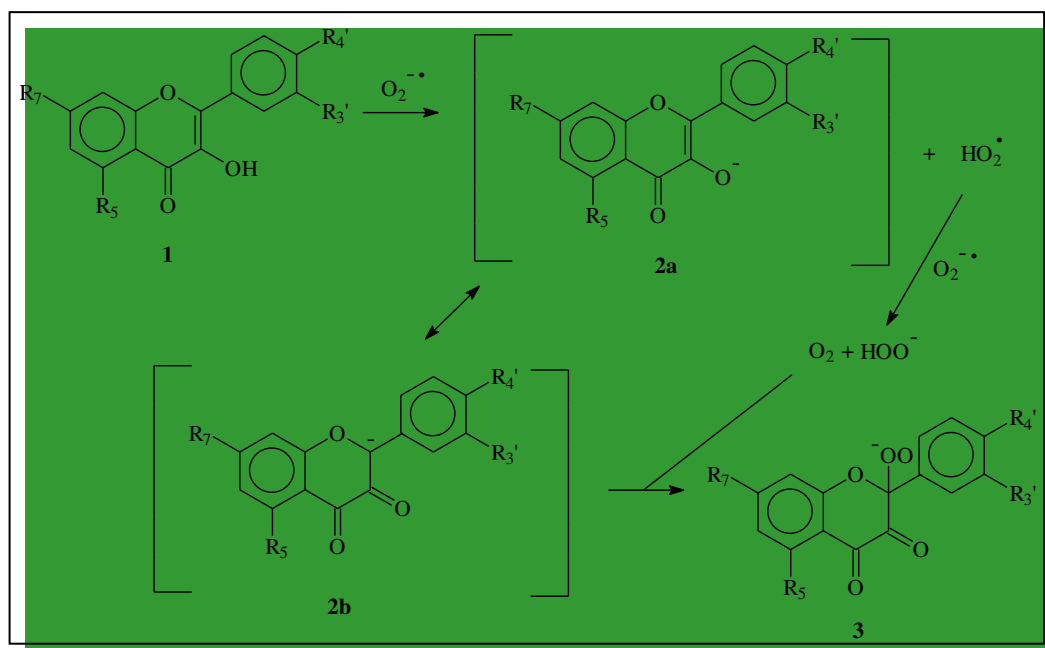
Figura 4 – Percentagem de captação do radical hidroxilo por algumas flavonas.

1.3.2.1 – Radical superóxido

Podemos também estabelecer algumas considerações estruturais que podem influenciar a captação do radical superóxido:

- A capacidade de captar o radical superóxido é maior em compostos que contenham uma dupla ligação entre os carbonos C₂ e C₃ em conjugação com um grupo 4-oxo no anel C, permitindo a conjugação entre os anéis A e B ou a deslocalização electrónica.¹⁸
- A capacidade de captar o radical superóxido aumenta com a presença de grupos substituintes hidroxilo. A presença de um grupo substituinte hidroxilo na posição 3 e de grupos hidroxilo no anel B são essenciais para as propriedades de captação do radical superóxido.¹⁹
- A presença de estruturas 3',4'-di-hidroxilo ou 3',4',5'-tri-hidroxilo no anel B são determinantes para a elevada eficácia de captação do radical superóxido.²⁰ No entanto, Yuting et al.²¹ reportaram que eram apenas necessários grupos hidroxilo no anel B, independentemente da posição que ocupam nesse anel.

Tournaire et al.¹⁶ verificaram que os flavonóis podem ser oxidados por KO₂ (superóxido de potássio) num meio heterogéneo, dando origem a ácidos e aldeídos por abertura do anel C (Figura 5). Os restantes flavonóides sofrem apenas reacções de desprotonação.



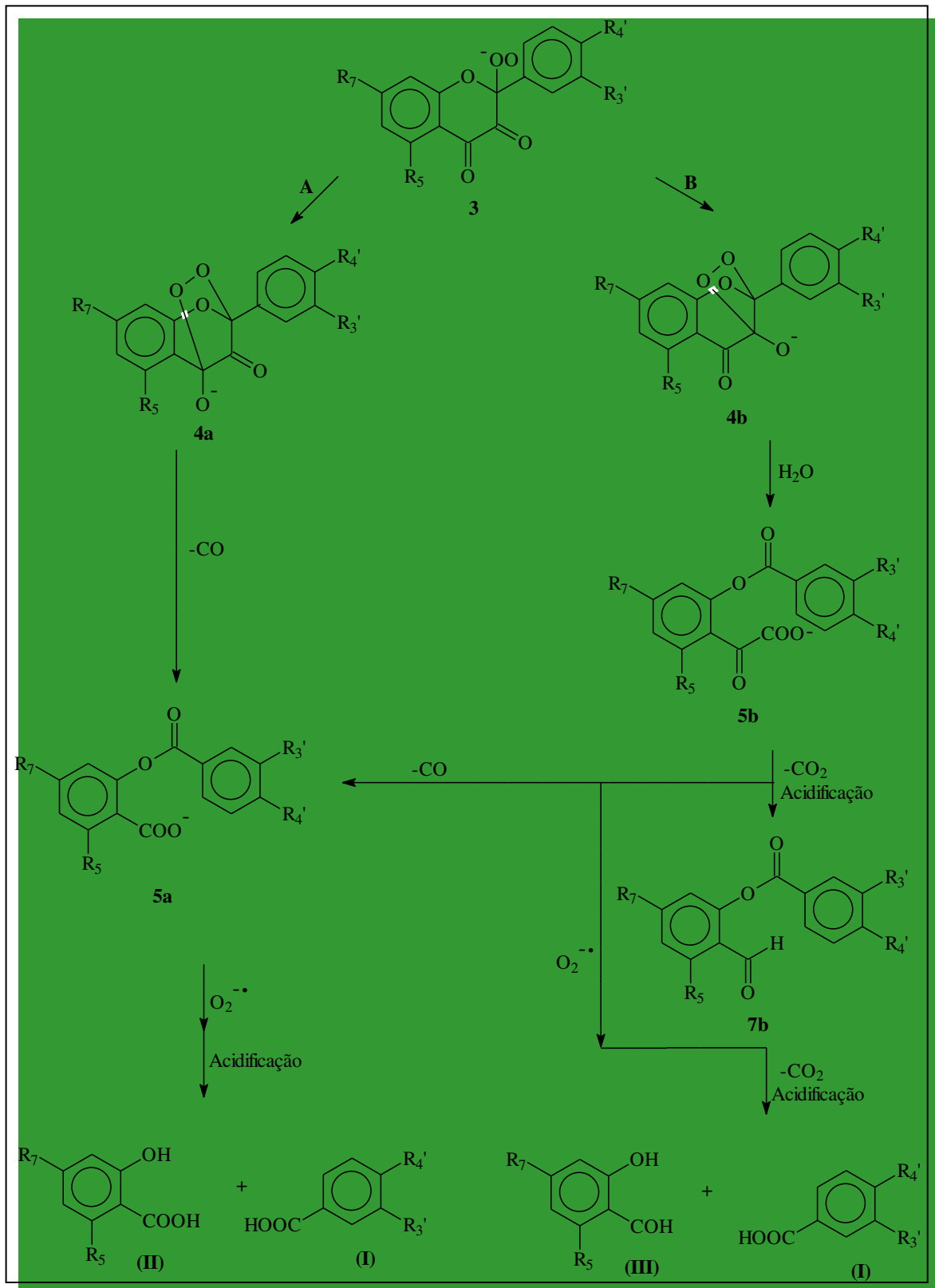


Figura 5 – Mecanismo da oxidação de flavonóis pelo KO_2 em meio heterogêneo.¹⁶



O mecanismo consiste no seguinte: o O_2 produzido na solução por reacção de $O_2^{\cdot-}$ e HO_2^{\cdot} reage com o anião **2** para formar o intermediário hidroperóxido **3**. Este intermediário **3** é instável e pode rearranjar-se por um ataque nucleófilo do anião hidroperóxido sobre os grupos carbonílicos do anel C. Formam-se então dois tipos de intermediário: 1,3-endoperóxido (**4a**) e 1,2-dioxetano (**4b**).

A formação do endoperóxido (**4a**) conduz, por eliminação de uma molécula de monóxido de carbono à abertura do anel C e formação de um éster (**5a**). Na presença de um excesso de KO_2 , dá-se o ataque nucleófilo ao carbono do grupo carbonilo do éster conduzindo à ruptura da função éster e formando-se deste modo os ácidos hidroxilados **(I)** e **(II)**.

A abertura do 1,2-dioxetano (**4b**) leva à formação de um intermediário do tipo éster (**5b**). Este pode, por sua vez, eliminar uma molécula de CO_2 e outra de CO, levando novamente à formação do éster (**5a**). Este pode seguir a via descrita anteriormente ou pode reagir com um excesso de KO_2 , seguido de descarboxilação obtendo-se os ácidos hidroxilados **(I)** e **(III)**.

1.3.2 – Actividade antilipoperoxidante

A capacidade dos flavonóides impedirem a autoxidação lipídica (Figura 6) resulta não só da possibilidade de captarem os radicais livres responsáveis pelo início da oxidação, mas também os radicais peróxilo e alcoxilo originados nos passos de propagação.^{1,14}

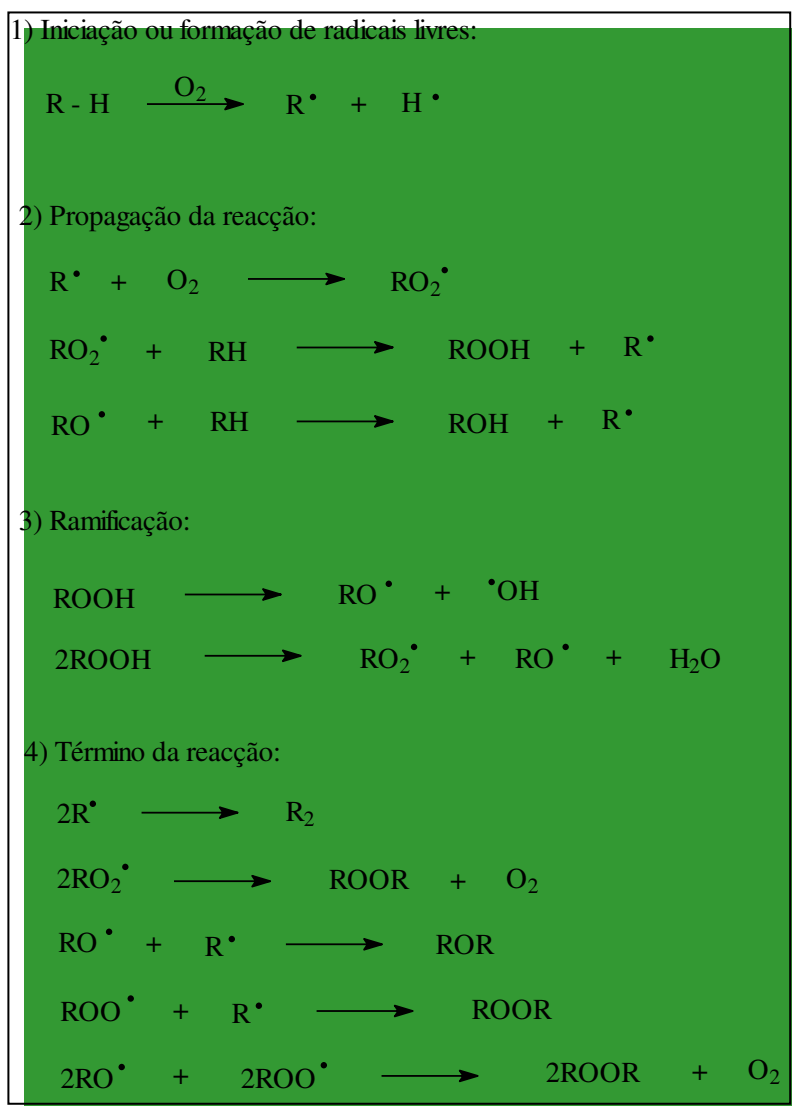
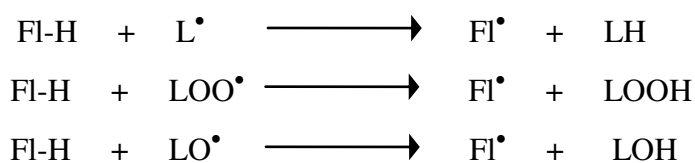
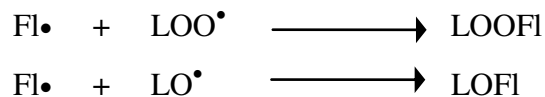


Figura 6 – Esquema da autoxidação lipídica (RH = Lípido).

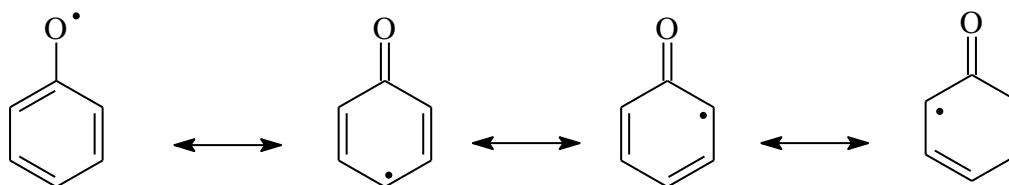
Os flavonóides podem atrasar ou inibir o passo de iniciação reagindo com radicais livres de ácidos gordos, ou inibir o passo da propagação reagindo com os radicais peróxido ou alcóxido (Fl = Flavonóide):²²



O radical livre antioxidante (Fl^\bullet) pode ainda interferir com as reacções de propagação em cadeia, formando compostos peroxiantioxidantes:



A reacção de antioxidantes fenólicos substituídos com os radicais livres resulta na formação de um radical livre fenóxilo. Este é estabilizado pela deslocalização do electrão desemparelhado no anel aromático.^{2,3}



Uma estabilização máxima ocorre quando a posição orto é substituída por grupos volumosos (formação de um radical terciário que é muito estável). A substituição também reduz o número de reacções de propagação que possam ocorrer envolvendo radicais livres antioxidantes.

Um excelente exemplo deste tipo de inibição é o fenol, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol vulgarmente designado por BHT, que reage com dois equivalentes de radicais peróxido convertendo-os em produtos menos activos (Figura 7).

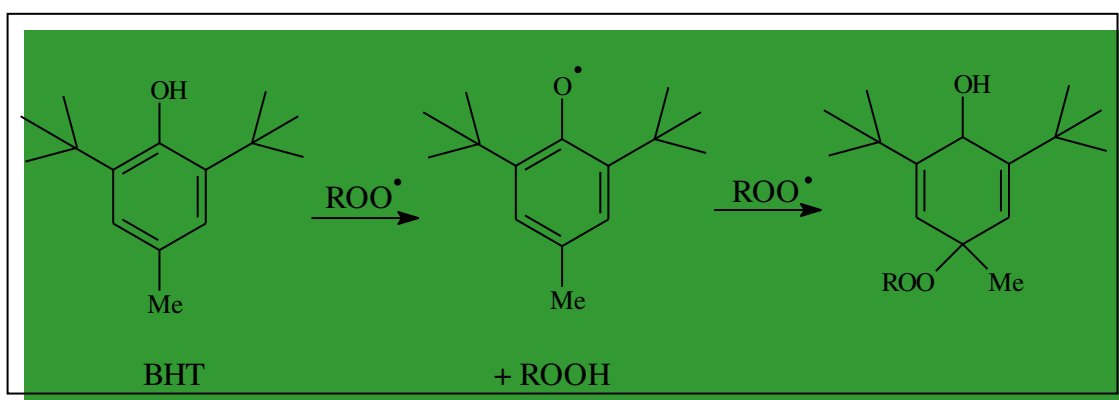


Figura 7 - Mecanismo de destruição dos radicais peróxido pelo antioxidante BHT.²³

Jovanovic et al.²⁵ propuseram um mecanismo de reacção dos flavonóides hidroxilados com os radicais peroxilo. Assim, na presença de um radical peroxilo o flavonóide sofre uma reacção de desidrogenação, formando-se a quinona correspondente (Figura 8).

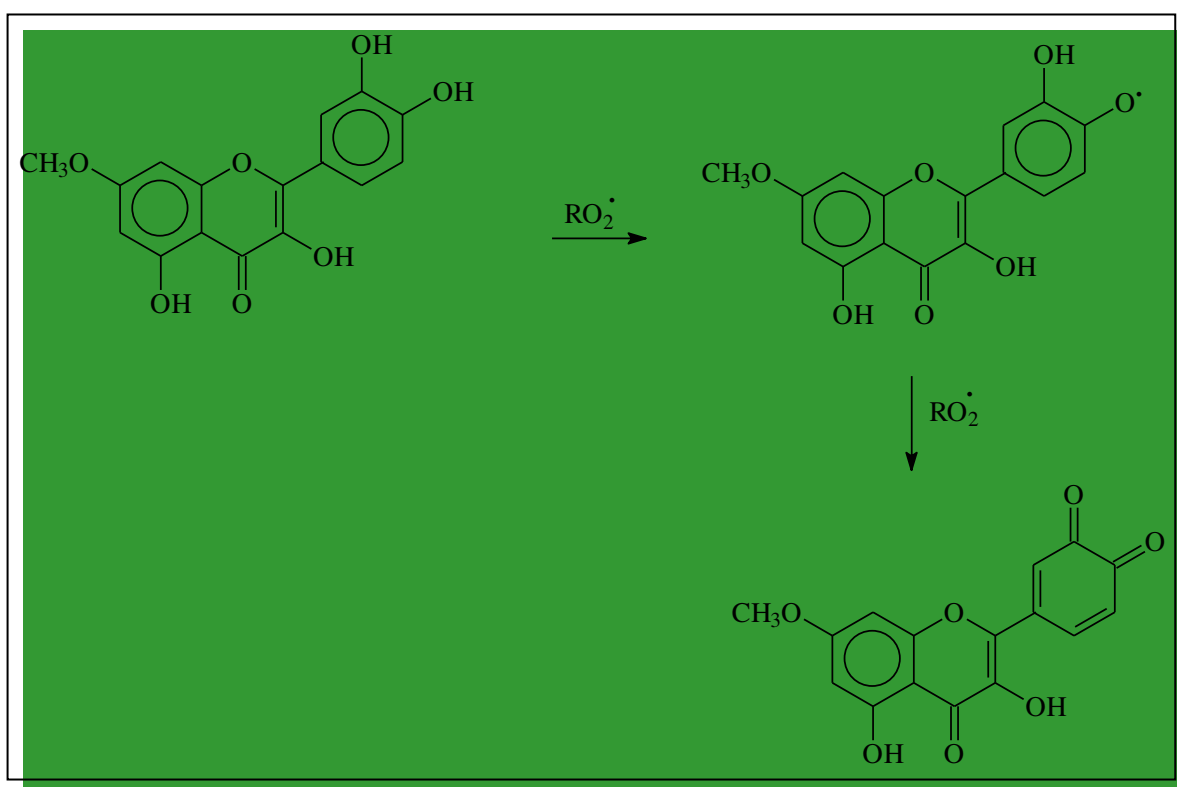


Figura 8 - Formação de quinonas: reacção de flavonóis com radicais peroxilo.²⁵

Aparentemente o radical peroxilo ataca selectivamente o anel B de qualquer 3',4'- e 2',5'-di-hidroxi-flavonol, provavelmente por o anel B ser mais rico em electrões e em consequência disso sofrer mais facilmente o ataque de qualquer oxidante.²⁴

Este estudo revelou também que as substituições 3,5-di-hidroxi e 3',4'-di-hidroxi, em conjugação com a ligação dupla C₂=C₃ e o grupo carbonilo do anel C, conferem as melhores propriedades antilipoperoxidantes dos flavonóides.²⁵

1.3.3 - Actividade quelante

Os flavonóides podem também limitar o fenómeno de lipoperoxidação, através da capacidade de complexarem iões de metais de transição, evitando o início da reacção com radicais livres (Figura 9). O processo de complexação dos flavonóides com iões metálicos como por exemplo o ferro(II) e o cobre(II), tem despertado particular atenção no processo de oxidação do ácido ascórbico. O ácido ascórbico (Vitamina C) é relativamente estável em soluções ácidas, mas sofre rápida oxidação a ácido desidroascórbico em soluções neutras ou alcalinas na presença de oxigénio. Esta reacção é catalisada pelos iões cobre(II) através de um mecanismo de radicais livres.²⁶

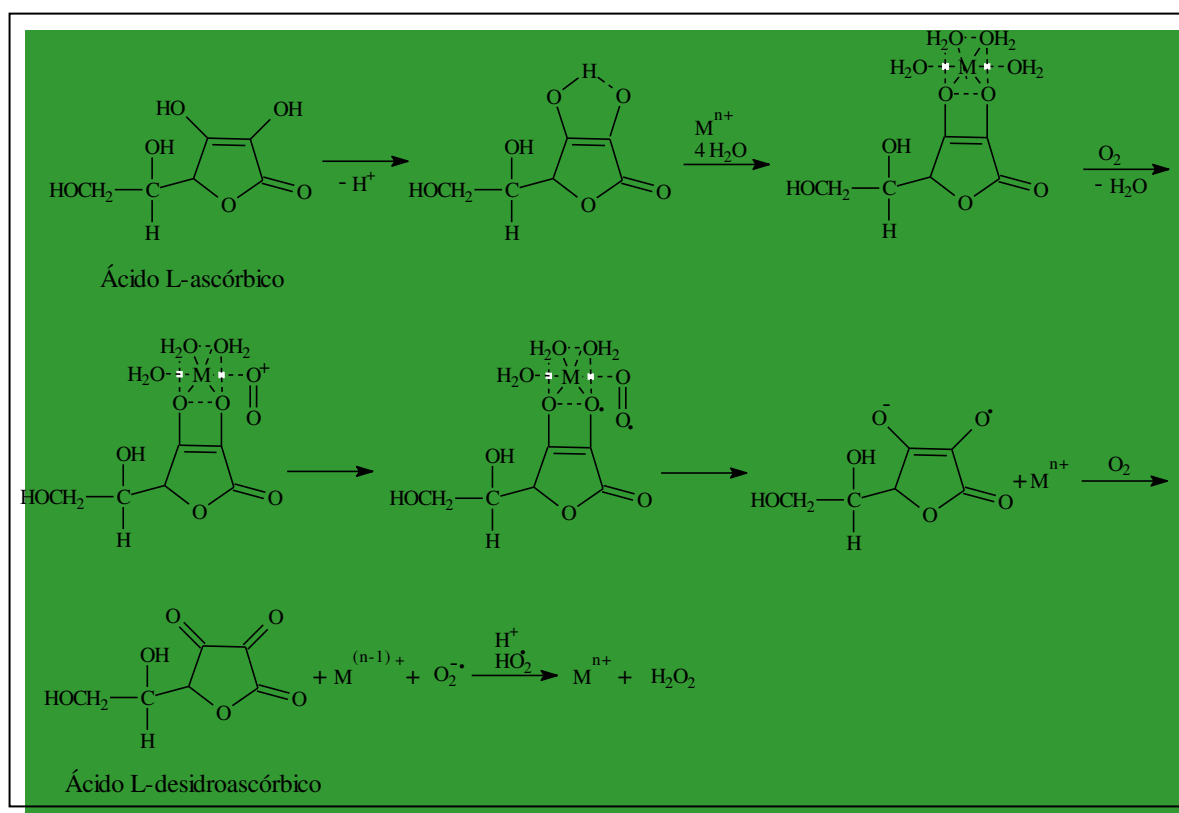


Figura 9 – Mecanismo de oxidação do ácido L-ascórbico a ácido L-desidroascórbico catalisada por iões metálicos.²⁶

Desconhece-se ainda a relação exacta entre o ião metálico e o flavonóide, mas sabe-se que esta depende do pH. Pensa-se, no entanto, ser necessário um sistema 3-hidroxi-4-oxo ou 5-hidroxi-4-oxo para a formação de complexos com iões metálicos (Figura 10), apesar do primeiro sistema formar complexos mais estáveis.^{27,28}

Letan²⁸ refere que o aumento da actividade complexante de algumas flavonas pode ser devido aos grupos 7- e 4'-hidroxilo poderem estar conjugados com o grupo 4-carbonilo, uma vez que estes se tornam fortemente ácidos.

Wanasundara e Shahidi²⁹ mencionaram também a importância do grupo 3',4'-di-hidroxilo no anel B e a estrutura cetónica no anel C para actividade quelante dos flavonóides.

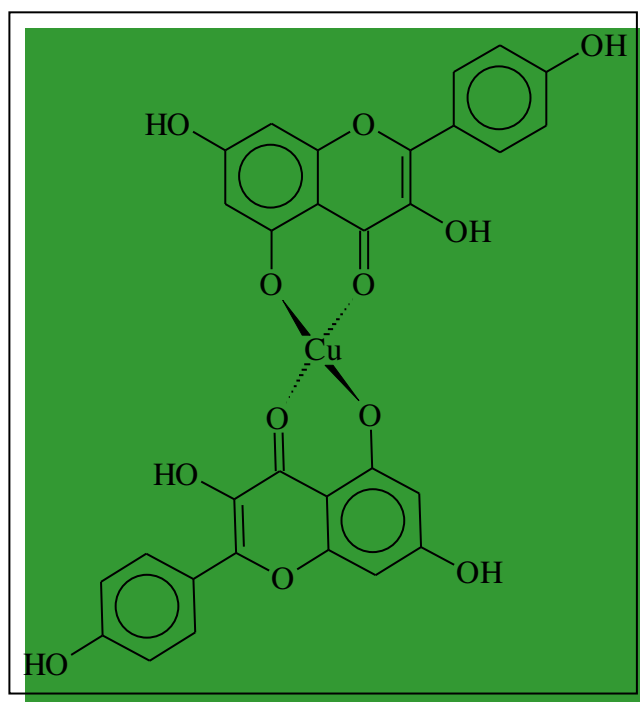


Figura 10 - Complexo da apigenina com Cu(II).

A figura 11 resume de uma forma esquemática a que nível os flavonóides podem interferir no processo de lipoperoxidação: 1- reacção com $O_2^{\bullet-}$ e OH^{\bullet} (actividade antirradicalar); 2- reacção com os radicais R^{\bullet} , RO^{\bullet} e ROO^{\bullet} (actividade antilipoperoxidante); 3- reacção com O_2 (actividade anti-oxigénio); 4- complexação com metais de transição (actividade quelante).

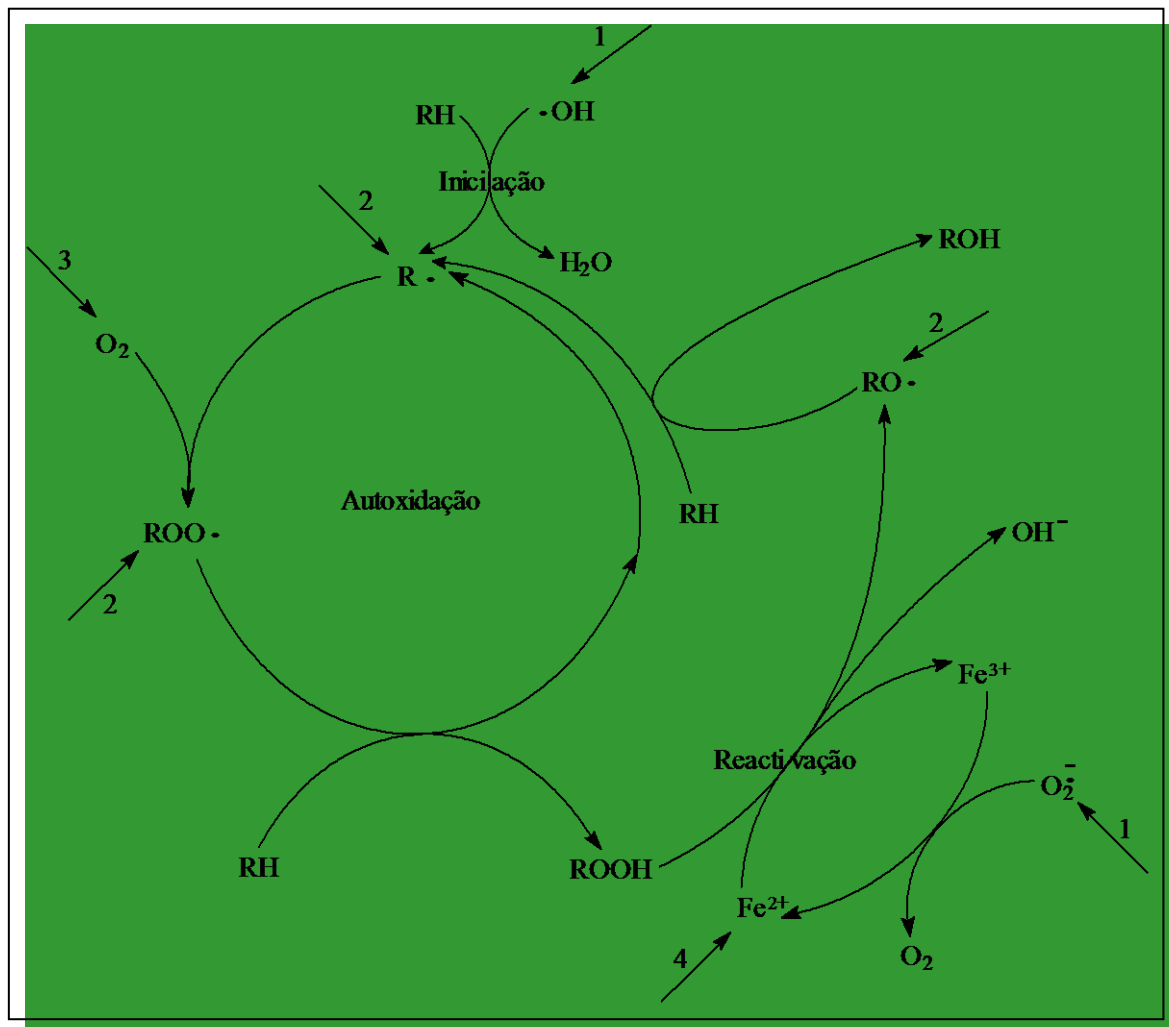


Figura 11 – Esquema representativo da autoxidação cíclica dos ácidos gordos polinsaturados (RH). Efeito preventivo dos flavonóides: 1-atividade antirradicalar; 2-atividade antilipoperoxidante; 3-atividade anti-oxigénio; 4-atividade quelante com metais de transição.¹⁴

1.4 - Métodos para a avaliação da actividade antirradicalar

Vários foram os métodos desenvolvidos para avaliar as propriedades antioxidantes / antirradicalares de compostos naturais e/ou sintéticos, entre os quais se salientam dois métodos enzimáticos para a determinação da actividade de captação do anião radical

superóxido no sistema hipoxantina/xantina oxidase³⁰⁻³⁴ e do radical peróxido obtido por decomposição térmica do 2,2'-azo-bis(amidinopropano) ou ABAP,³⁴ e um método químico para determinar a capacidade de inativação de um radical estável, o 2,2-difenil-1-picrilidrazilo ou DPPH•.³⁵⁻⁴⁰

1.4.1 – Sistema hipoxantina/xantina oxidase

Este método baseia-se na actividade catalítica oxidativa da enzima xantina oxidase (xantina: oxigénio oxidoreductase, E.C. 1.2.3.2) na transformação de bases purínicas em ácido úrico. A xantina oxidase catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e esta por sua vez em ácido úrico. Este processo ocorre na presença de oxigénio molecular, resultando como produtos da reacção o ácido úrico e o anião superóxido.³⁰⁻³³ Os aniões superóxido gerados podem ser determinados espectrofotometricamente seguindo a redução do ferrocitocromo C ou do azul de nitrotetrazólio (NBT) a 550 e 560 nm, respectivamente (Figura 12). Este é um método sensível e reprodutível e com a vantagem do NBT não ser facilmente reduzido por compostos fenólicos.³⁴

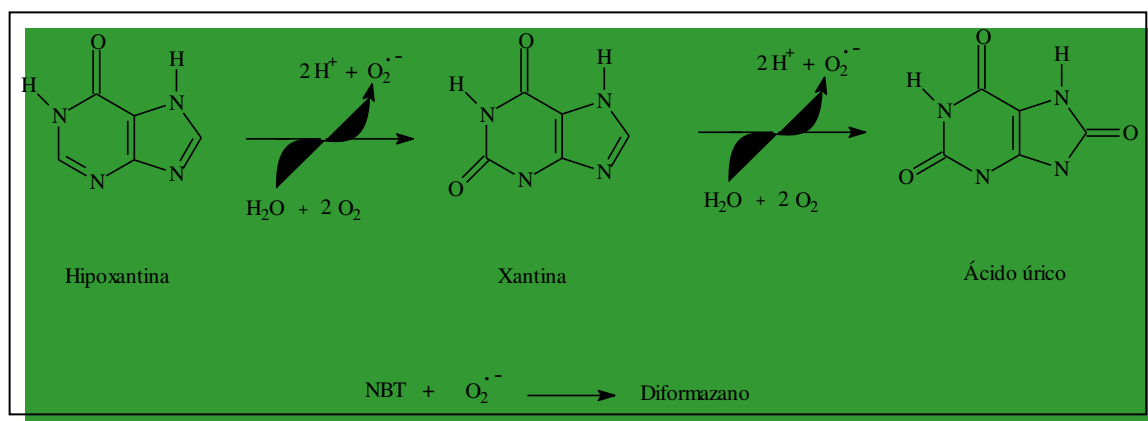


Figura 12 – Reacções de formação e detecção do radical superóxido.

1.4.2 – Radical peroxilo

Os radicais peroxilo são muito importantes no processo de peroxidação lipídica, visto serem os principais responsáveis pela fase de propagação da cadeia de reacções. Além da sua elevada reactividade, possuem grande lipossolubilidade que lhes permite penetrarem nas membranas celulares mesmo quando são obtidos a partir de um composto hidrossolúvel.

Os radicais alquilperoxilo (ROO^\bullet) podem ser obtidos por decomposição térmica (45°C durante 90 minutos) do composto hidrossolúvel 2,2-azo-bis(2-amidinopropano), o qual é uma fonte de radicais alquilo e em presença de oxigénio produz radicais peroxilo numa reacção controlada por difusão (Figura 13). Os radicais ROO^\bullet assim obtidos são capazes de inactivar a enzima lisozima por modificação dos seus resíduos de triptofano. A detecção da perda de actividade lisozímica efectua-se pela diminuição da capacidade desta em reduzir a turbidez de uma suspensão de *Micrococcus lysideikticus*. A determinação cinética é efectuada no UV-Vis a $\lambda = 450 \text{ nm}$.³⁴

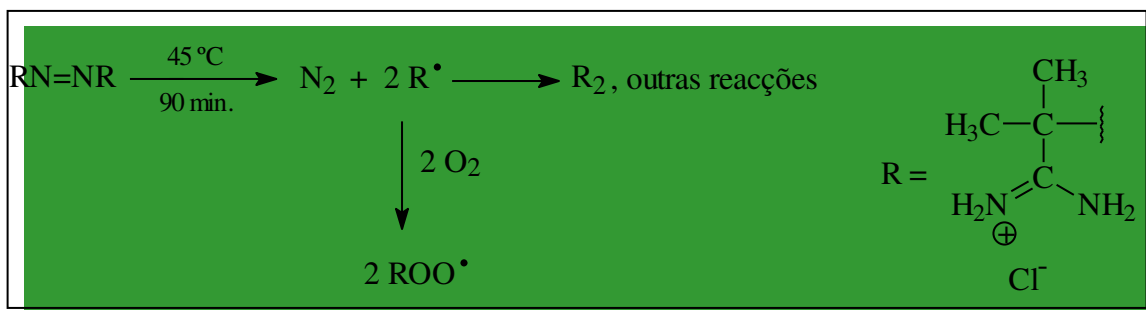


Figura 13 – Formação do radical alquilperoxilo.

1.4.3 – Radical DPPH•

O radical 2,2-difenil-1-picrilidrazilo ou DPPH^\bullet é um radical muito comum para a determinação da actividade antirradicalar de alguns compostos.

Várias são as técnicas descritas para a determinação desta actividade. O radical DPPH^\bullet é solúvel em metanol,³⁵ etanol³⁶⁻³⁹ ou DMSO ,⁴⁰ estas soluções apresentam

coloração violeta e com um máximo de absorvância a $\lambda = 517$ nm. O método consiste na determinação por espectrofotometria de UV, a este comprimento de onda, da diminuição de absorvância ao longo do tempo, devido à redução deste radical pelo composto antioxidante. Esta diminuição da absorvância traduz a maior ou menor capacidade antirradicalar das substâncias em estudo, a qual é proporcional ao número de electrões captados.

A reacção de redução do radical DPPH• é efectuada por abstracção de um átomo de hidrogénio dos compostos em estudo, formando um outro radical, e originando a forma reduzida DPPH-H (Figura 14).

Este foi o método por nós utilizado visto ser o mais simples, o mais rápido e o mais adequado às condições laboratoriais existentes.

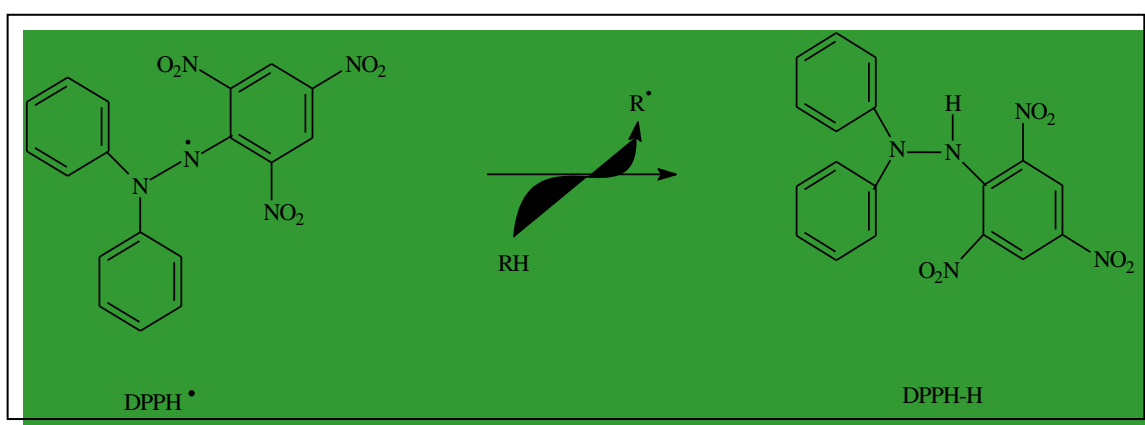


Figura 14 – Redução do radical DPPH•.



CAPÍTULO 2 – Apresentação e discussão de resultados



Para a avaliação da actividade antioxidante (antirradicalar) apenas foi utilizado o método do radical DPPH[•]. Iniciámos o nosso estudo por desenvolver este método visto ser de execução laboratorial simples, mas devido à sua morosidade não foi possível a aplicação de outros métodos que nos permitiriam efectuar estudos comparativos como era o nosso objectivo inicial.

Não há dados na literatura que refiram a actividade antirradicalar de 2-estirilcromonas, mas a sua fórmula de estrutura é interessante: possui uma parte de cromona e outra de um derivado cinâmico. Sabendo que é vasto o interesse e o estudo da actividade antioxidante destas duas famílias de compostos e que os resultados obtidos são notórios, considerámos que as 2-estirilcromonas são compostos com elevado potencial de aplicabilidade neste campo de investigação.

2.1 – Influência do solvente no método do radical DPPH[•]

A segunda parte deste trabalho tem como objectivo principal testar a actividade antirradicalar das hidroxil-2-estirilcromonas (**48-56**) sintetizadas na primeira parte.

As técnicas descritas para a determinação da actividade antirradicalar pelo método do DPPH[•] são variadas e envolvem a utilização de solventes como dimetilsulfóxido (DMSO), metanol ou etanol, sendo este último o mais utilizado.

As 2-estirilcromonas (**48-56**) são compostos solúveis em DMSO e não são solúveis em soluções 100% alcoólicas, pelo que tivemos que optar ou por uma mistura de solventes ou pela utilização de soluções 100% em DMSO para a execução prática deste método.

A primeira etapa consistiu em testar a influência do solvente na capacidade de captação do radical DPPH[•]. Para o efeito utilizaram-se soluções de compostos comerciais em que se variou o solvente. O procedimento experimental foi adaptado do relatado por Ohnishi et al.³⁶ e utilizou-se uma razão molar de 2/1 de radical DPPH[•] / antioxidante. Os compostos utilizados foram o ácido cinâmico, o ácido 4-hidroxicinâmico e o ácido 3,4-dihidroxicinâmico e os resultados obtidos estão apresentados na tabela 1.



	Ácido cinâmico	Ác. 4-hidroxicinâmico	Ác. 3,4-di-hidroxicinâmico
100% DMSO 0% EtOH	0,7±0,1	0,9±0,1	10,5±0,5
75% DMSO 25% EtOH	0,7±0,1	1,6±0,2	14,9±0,6
50% DMSO 50% EtOH	0,6±0,1	3,1±0,9	21,2±2,0
25% DMSO 75% EtOH	0,7±0,1	2,1±1,0	21,8±1,3
0% DMSO 100% EtOH	0,6±0,1	1,8±0,5	58,1±0,9

Resultados de 3 ensaios. Média ± DP de percentagem de inibição.

Tabela 1 – Influência do solvente na percentagem de inibição do radical DPPH•, pelos ácidos cinâmico, 4-hidroxicinâmico e 3,4-di-hidroxicinâmico.

Pela análise da tabela 1 podemos verificar que o solvente influencia os resultados obtidos por este método. Nos seus estudos, Dangles et al.⁴¹ já relataram um facto similar, tendo verificado o aumento significativo da oxidação pelo radical DPPH• quando o solvente passa de soluções 100% em metanol para misturas metanol/água (4:1). Verificaram ainda que a oxidação de alguns compostos é dez superior em metanol do que em DMF. Eles atribuíram este facto à ligação de hidrogénio entre a molécula de metanol (dador) e o grupo difenilamino do radical DPPH (aceitador) que reduz a deslocalização electrónica neste radical aumentando assim a sua reactividade.

Como os valores de inibição do radical DPPH• no caso do ácido cinâmico e do ácido 4-hidroxicinâmico são muito pequenos não é possível verificar a dependência desta inibição relativamente ao solvente usado. No caso do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico verificámos que os resultados são completamente distintos de acordo com o solvente utilizado. O valor máximo de % de inibição foi alcançado para soluções 100% etanólicas.

Face a estes resultados e dada a insolubilidade em etanol de alguns compostos a testar (48-56) tivemos que optar por uma mistura de dois solventes e decidimos utilizar uma mistura de 10% DMSO em 90% etanol. Assim, conseguimos solubilizar as hidroxi-2-estirilcromonas e minimizar o efeito do solvente nas análises a efectuar.



2.2 – Aplicação do método do radical DPPH• em 2-estirilcromonas e alguns compostos comerciais

2.2.1 – Utilizando soluções de 10% DMSO e 90% etanol

A segunda etapa deste trabalho consistiu em testar a capacidade de captação do radical DPPH• pelos compostos hidroxilados sintetizados na primeira parte (48-56) bem como de alguns compostos comerciais (ácidos hidroxicinâmicos, BHT, quercetina, dl- α -tocoferol e ácido L-ascórbico).

Começamos novamente por utilizar os ácidos cinâmicos em soluções de 10% DMSO e 90% etanol. Os resultados obtidos estão descritos na tabela 2 e como se pode verificar o valor de % de inibição para o ácido 3,4-di-hidroxicinâmico é mais baixo em soluções deste tipo do que em soluções de 100% etanol, o que está de acordo com o estudo feito anteriormente (comparar tabela 1 e 2).

Composto	Ác. cinâmico	Ác. 4-hidroxicinâmico	Ác. 3,4-di-hidroxicinâmico
% Inibição	0,9 \pm 0,1	1,2 \pm 0,3	51,5 \pm 0,5

Resultados de 3 ensaios. Média \pm DP de percentagem de inibição.

Tabela 2 – Percentagem de inibição do radical DPPH pelos ácidos hidroxicinâmicos em soluções de 10% DMSO e 90% etanol.

O BHT, a quercetina, o dl- α -tocoferol e o ácido L-ascórbico (Figura 6) foram também testados devido não só à sua presença em produtos naturais bem como à vasta utilização como antioxidantes na indústria alimentar.

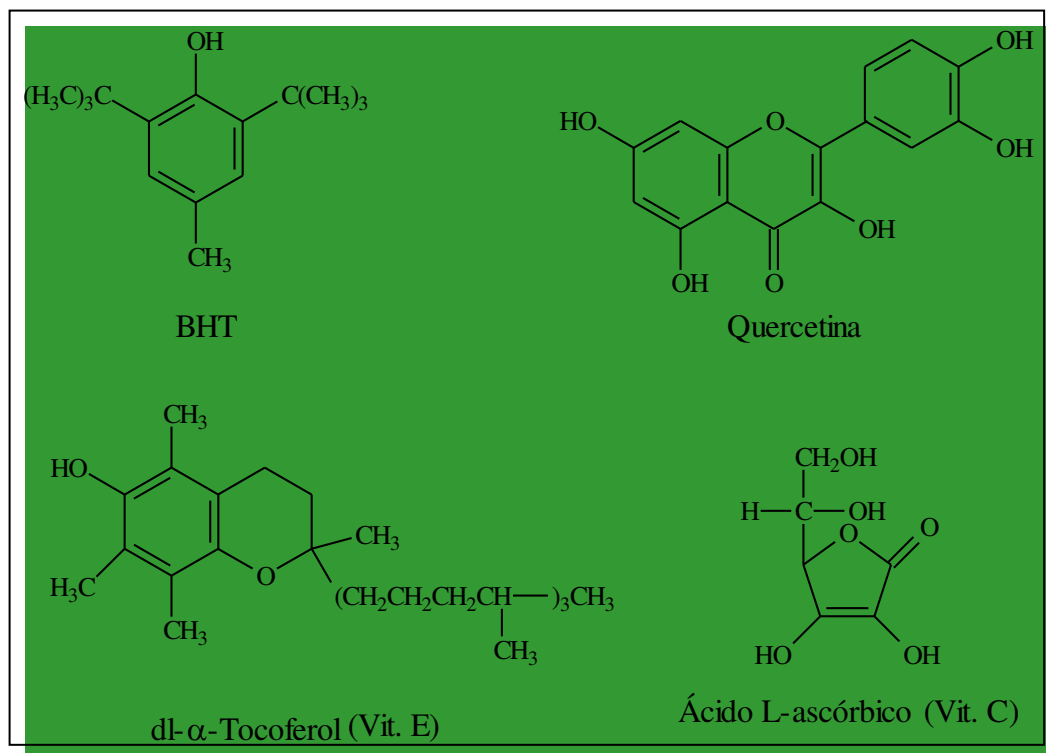


Figura 6 – Fórmula de estrutura do BHT, da quercetina, do dl- α -tocoferol e do ácido L-ascórbico.

Composto	% de Inibição
BHT	2,6 \pm 0,9
Quercetina	62,1 \pm 0,6
α -Tocoferol	67,3 \pm 0,5
Ácido L-ascórbico	85,0 \pm 0,4

Resultados de 3 ensaios. Média \pm DP de percentagem de inibição.

Tabela 3 – Percentagem de inibição do radical DPPH \cdot por alguns compostos comerciais em soluções de 10% DMSO e 90% etanol.

Pela análise da tabela 3 podemos verificar que o valor obtido para o BHT é extremamente baixo comparativamente aos resultados obtidos para os outros compostos,

mas está de acordo com a literatura³² para este teste modelo, revelando-se sempre como um valor insignificante.

Os restantes três compostos apresentam valores elevados de % de inibição do radical DPPH• sendo o ácido L-ascórbico o composto mais potente, como seria de esperar. O ácido L-ascórbico é vulgarmente conhecido como Vitamina C e está presente na maioria dos frutos e vegetais e funciona como antioxidante em inúmeros produtos alimentares. Nas plantas funciona também como agente biológico de oxidação-redução, actuando como transportador de electrões.

Finalmente, aplicou-se o método do radical DPPH• às hidroxi-2-estirilcromonas (48-56) (Figura 7) e a tabela 4 apresenta os resultados obtidos e a comparação com os dos respectivos ácidos cinâmicos. Tal como nas experiências anteriores o procedimento experimental foi adaptado do relatado por Ohnishi et al..³⁰

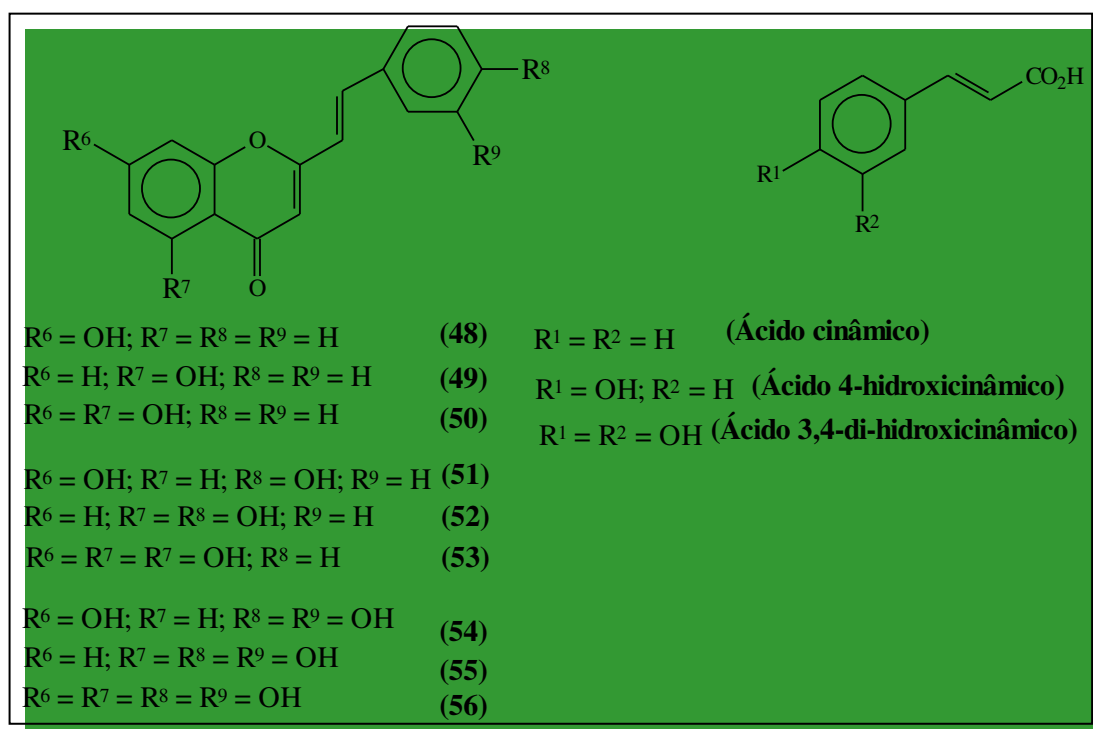


Figura 7 – Fórmula de estrutura dos ácidos cinâmicos e das hidroxi-2-estirilcromonas (48-56).



Ácido cinâmico	Ác. 4-hidroxicinâmico	Ác. 3,4-di-hidroxicinâmico
0,8±0,1	1,2±0,3	51,5±0,5
Composto (48)	Composto (51)	Composto (54)
1,4±0,2	6,6±0,2	57,5±0,4
Composto (49)	Composto (52)	Composto (55)
0,6±0,1	5,2±0,3	57,9±0,8
Composto (50)	Composto (53)	Composto (56)
4,2±0,3	5,3±0,4	54,2±0,5

Resultados de 3 ensaios. Média ± DP de percentagem de inibição.

Tabela 4 – Percentagem de inibição do radical DPPH* pelas hidroxi-2-estirilcromonas (48-56) e ácidos cinâmicos em soluções de 10% DMSO e 90% etanol.

Uma análise detalhada da tabela 4 permite-nos verificar que apenas os compostos com a substituição 3',4'-di-hidroxilo possuem actividade antirradicalar significativa.

A actividade antirradicalar/antioxidante de polifenóis é geralmente atribuída aos seus grupos hidroxilos mas não é o único factor que determina a eficácia da sua actividade. No caso do ácido 4-hidroxicinâmico o radical fenóxilo formado deslocaliza-se ao longo de toda a molécula permitindo deste modo a estabilização desta espécie radicalar. Quando comparamos estes valores com os obtidos para as 4'-hidroxi-2-estirilcromonas (51-53) verificamos que os resultados obtidos para estes últimos compostos são superiores. Este facto dever-se-á provavelmente à presença da dupla ligação C₂=C₃ e do grupo C=O na posição 4 já referida por vários autores, como essenciais para a actividade antirradicalar deste tipo de compostos.^{19,22-24,30-32}

A presença de um segundo grupo hidroxilo em posição orto é conhecido por aumentar a actividade antirradicalar devido à estabilização por ressonância adicional e à formação de orto-quinonas. Este facto serve para explicar a elevada eficiência na actividade antirradicalar do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico relativamente ao ácido 4-



hidroxicinâmico. Mais uma vez verificamos que a presença da dupla ligação $C_2=C_3$ e o grupo $C=O$ na posição 4 presente nas 3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromonas (**54-56**) são importantes para a actividade destes compostos, quando comparados com os resultados obtidos com o ácido 3,4-di-hidroxicinâmico.

2.2.2 – Utilizando soluções de 100% DMSO

Numa tentativa de fundamentar a influência do solvente em todos os compostos a testar aplicamos novamente o método do radical DPPH[•] mas agora em soluções de 100% DMSO. Assim e tal como nas experiências anteriores o procedimento experimental foi adaptado do relatado por Ohnishi et al.³⁰

A percentagem de inibição obtida para cada um dos compostos comerciais (BHT, quercetina, dl- α -tocoferol e ácido L-ascórbico) estão apresentados na tabela 5.

Composto	% de Inibição
BHT	1,9 \pm 0,5
Quercetina	6,3 \pm 0,8
dl- α -Tocoferol	39,5 \pm 1,5
Ácido L-ascórbico	38,5 \pm 1,4

Resultados de 3 ensaios. Média \pm DP de percentagem de inibição.

Tabela 5 – Percentagem de inibição do radical DPPH[•] por alguns compostos comerciais em soluções de 100% DMSO.

Numa primeira análise podemos verificar que os valores obtidos com este tipo de solução são notoriamente inferiores aos obtidos para as soluções de 10% DMSO e 90% etanol, o que está de acordo com o nosso estudo prévio sobre a influência do solvente na captação do radical DPPH[•].

Mais uma vez, verificamos que o BHT apresenta valores insignificantes de % de inibição e que o dl- α -tocoferol e o ácido L-ascórbico continuam a revelar-se como bons



captadores do radical DPPH• mesmo em solventes como o DMSO. No entanto, os resultados obtidos para estes dois últimos compostos são cerca de 50% inferiores aos obtidos em soluções de 10% DMSO e 90% etanol.

O resultado mais surpreendente foi o obtido para a quercetina. A % de inibição em solução de 100% DMSO não ascendeu a 7%. Quando comparamos o valor obtido em solução alcoólica com o valor obtido em solução de 100% DMSO podemos afirmar que este composto é praticamente inactivo neste tipo de solvente. Este facto poderá estar relacionado com a capacidade do etanol estabelecer uma ligação de hidrogénio com o grupo difenilamino do radical DPPH• reduzindo a sua deslocalização electrónica e aumentando assim a reactividade desta espécie.⁴¹

Ácido cinâmico	Ác. 4-hidroxicinâmico	Ác. 3,4-di-hidroxicinâmico
0,7±0,2	0,9±0,3	10,5±0,4
Composto (48)	Composto (51)	Composto (54)
0,4±0,2	4,4±0,4	19,3±1,5
Composto (49)	Composto (52)	Composto (55)
0,4±0,1	2,2±0,5	31,1±1,6
Composto (50)	Composto (53)	Composto (56)
0,4±0,2	3,3±0,6	23,2±1,3

Resultados de 3 ensaios. Média ± DP de percentagem de inibição.

Tabela 6 – Percentagem de inibição do radical DPPH• pelas hidroxí-2-estirilcromonas (48-56) e pelos ácidos cinâmicos em soluções de 100% DMSO.

Analisando a tabela 6 constatamos mais uma vez que os valores de % de inibição do radical DPPH• para soluções de 100% DMSO apresentam valores inferiores aos apresentados em soluções alcoólicas, para todos os compostos testados. Esta diferença de valores ronda os 50% para os compostos com a substituição do tipo 3',4'-di-hidroxilo.



Apenas o ácido 3,4-di-hidroxicinâmico e as 3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromonas (**54-56**) apresentam actividade antirradicalar significativa. Os restantes compostos apresentam valores praticamente nulos de % de inibição do radical DPPH•.

Verificamos novamente que a presença da dupla ligação C₂=C₃ e a presença do grupo 4-oxo é essencial para o aumento da actividade antirradicalar deste tipo de compostos: quando comparamos o valor de 10,5% do ácido 3,4-di-hidroxicinâmico com os valores obtidos pelas hidroxi-2-estirilcromonas (**54-56**) constatamos que esses valores são duas vezes superior.

O valor máximo obtido na % de inibição do radical DPPH• foi alcançado pela 5,3',4'-tri-hidroxi-2-estirilcromona (**55**) (comparar tabela 4 e 6), independentemente do solvente utilizado. Certos autores^{10,16,18,27} já reportaram a influência adicional de um grupo hidroxilo na posição 5 para o aumento da actividade antioxidante de alguns compostos, nomeadamente flavonas.

2.3 – Influência da concentração das 2-estirilcromonas e ácidos cinâmicos na captação do radical DPPH•

Para finalizar o nosso estudo verificámos a importância da concentração de antioxidante na % de inibição do radical DPPH•. Este estudo só foi efectuado para as soluções de 10% DMSO e 90% etanol e para os compostos mais activos pois só nestes compostos seria possível obter diferenças significativas nos resultados a obter.

Para o efeito utilizaram-se concentrações finais de 100, 200 e 400 mM. Os compostos a testar foram o ácido 3,4-di-hidroxicinâmico e as 3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromonas (**54-56**).

Os resultados obtidos foram os teoricamente esperados (Tabela 7),^{10,30} quanto maior a concentração de antioxidante maior a % de inibição do radical DPPH• (Gráfico 1).

	100 mM	200 mM	400 mM
Ácido 3,4-di-hidroxicinâmico	33,1±2,4	51,5±0,5	61,9±1,2
Composto (54)	39,3±0,5	57,5±0,4	64,0±0,4
Composto (55)	43,3±0,9	57,9±0,8	61,6±2,1
Composto (56)	34,4±0,4	54,2±0,5	63,0±1,2

Resultados de 3 ensaios. Média ± DP de percentagem de inibição.

Tabela 7 - Percentagem de inibição do radical DPPH[•] pelo ácido 3,4-di-hidroxicinâmico e pelas 3',4'-di-hidroxi-2-estirilcromonas (54-56) em soluções de 10% DMSO e 90% etanol, em diferentes concentrações.

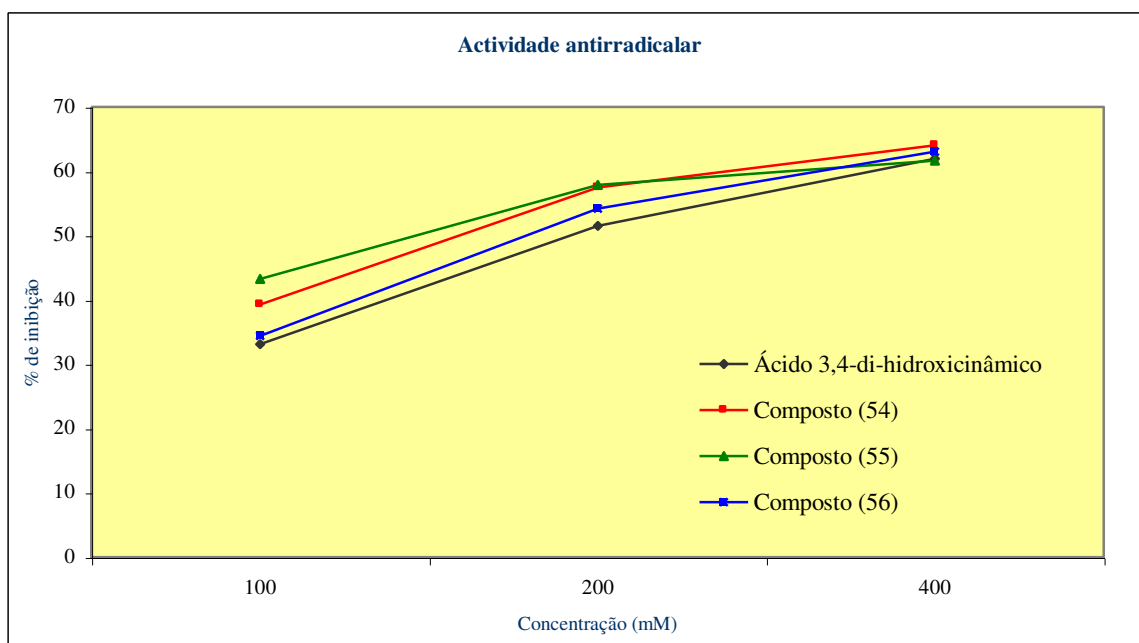


Gráfico 1 – Efeito da concentração de antioxidante na % de inibição do radical DPPH[•] em soluções de 10% DMSO e 90% etanol.

De modo a facilitar uma visualização dos resultados obtidos elaboraram-se os gráficos de absorvância em função do tempo dos quatro compostos descritos anteriormente.

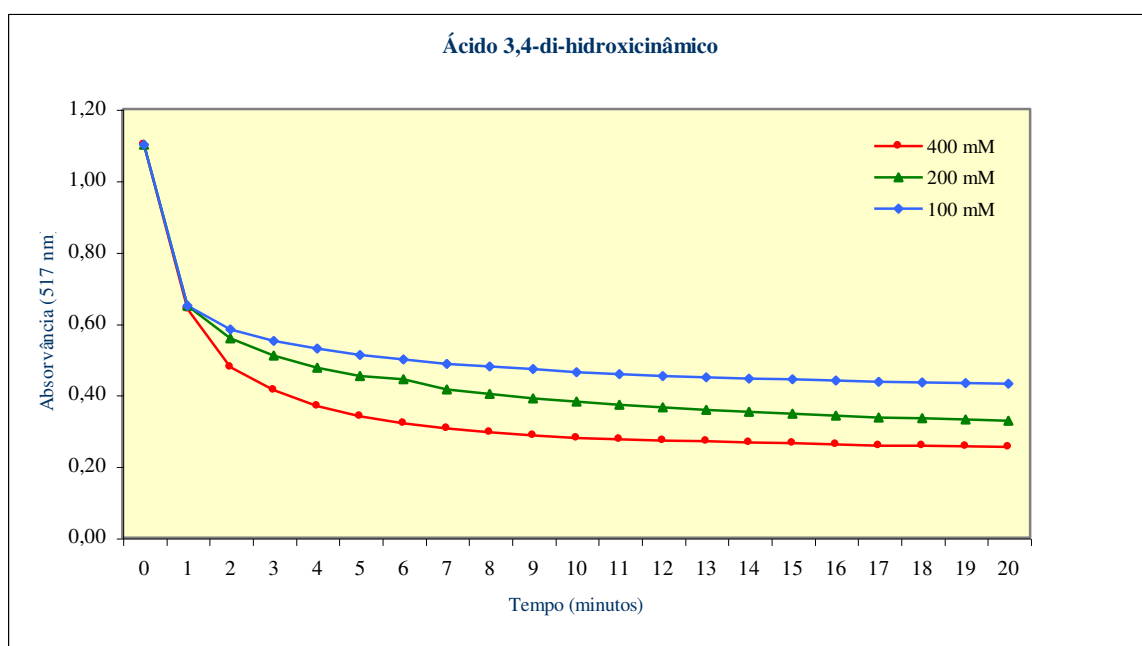


Gráfico 2 – Efeito da variação da concentração de ácido 3,4-di-hidroxicinâmico na % de inibição do radical DPPH* ao longo do tempo.

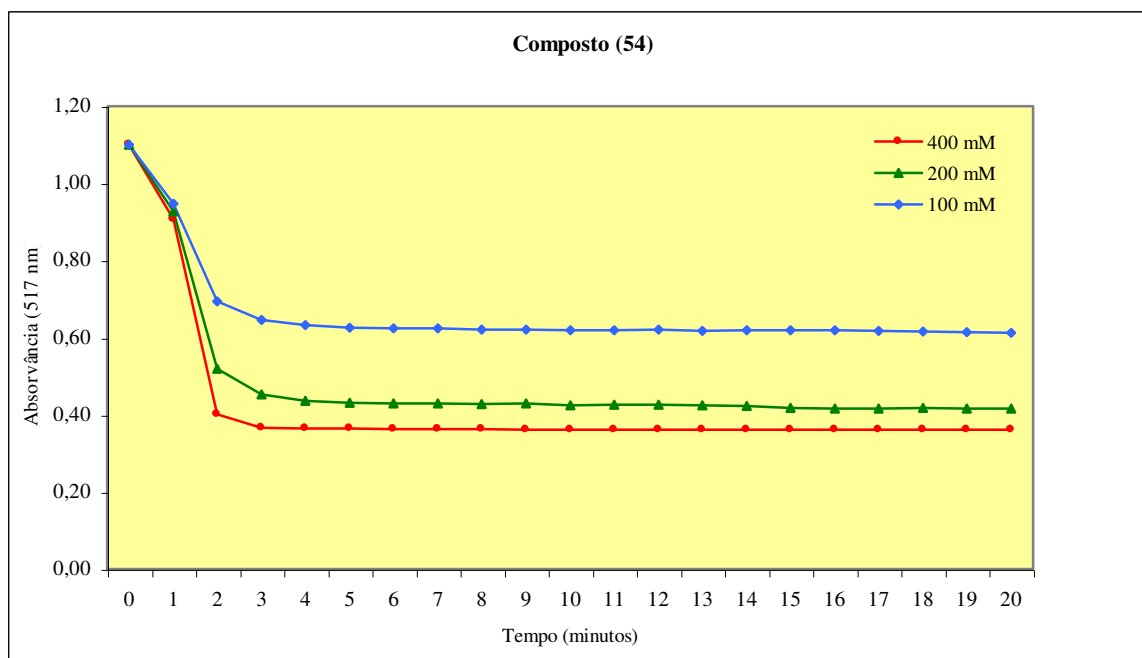


Gráfico 3 – Efeito da variação da concentração do composto (54) na % de inibição do radical DPPH* ao longo do tempo.

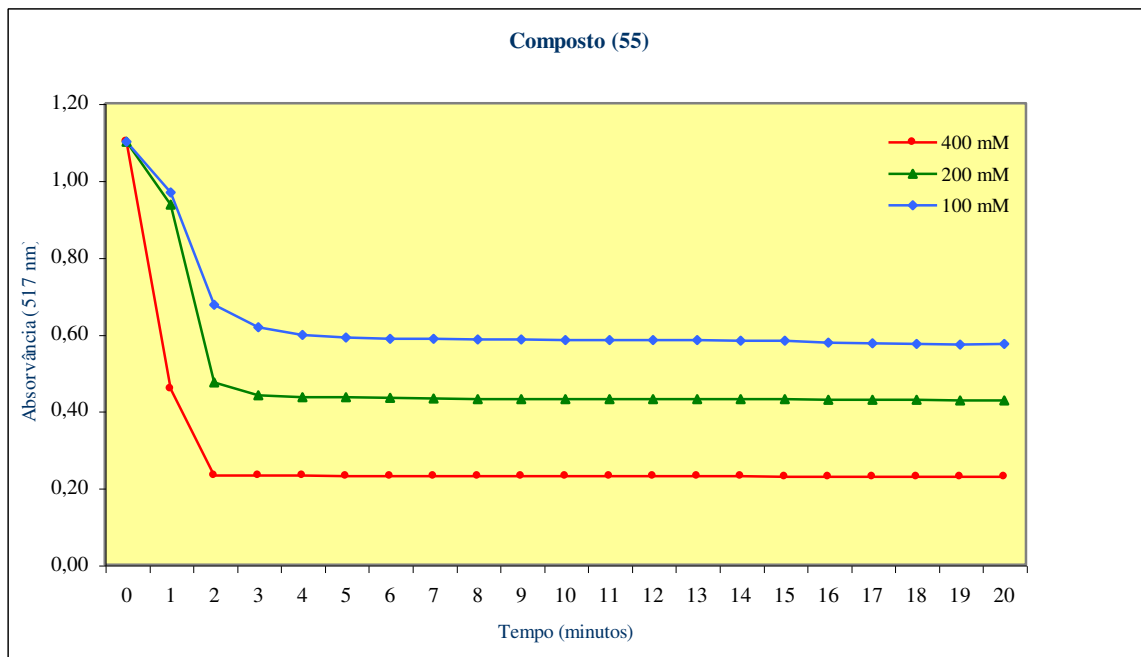


Gráfico 4 – Efeito da variação da concentração do composto (55) na % de inibição do radical DPPH• ao longo do tempo.

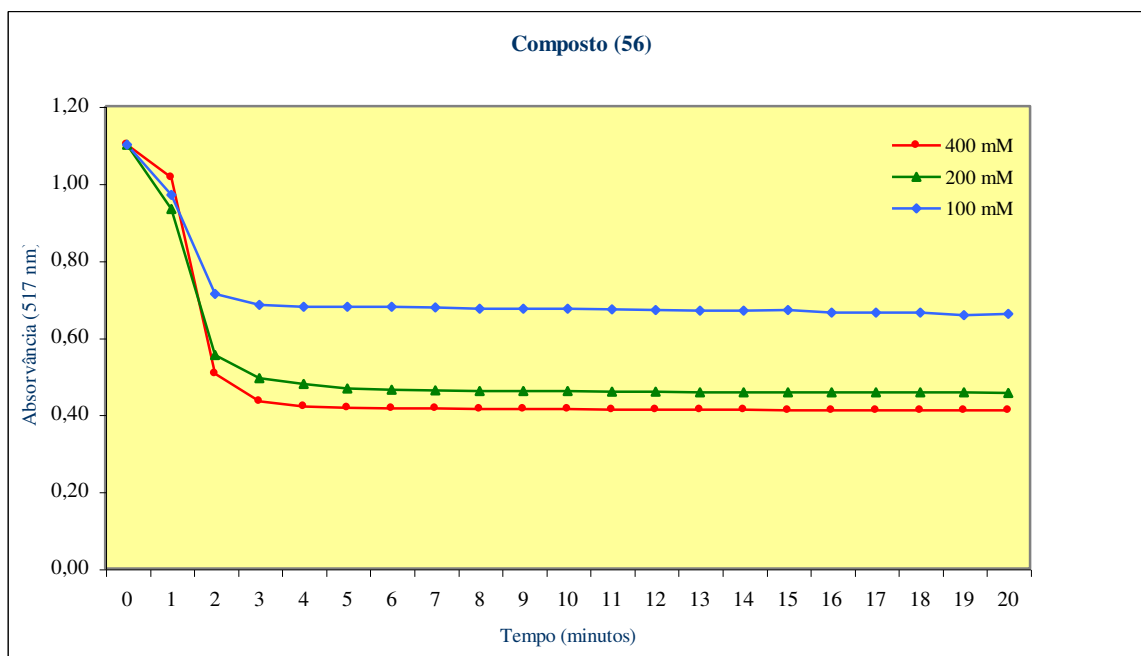


Gráfico 5 – Efeito da variação da concentração do composto (56) na % de inibição do radical DPPH• ao longo do tempo.



Após uma análise cuidadosa dos gráficos 2,3,4 e 5 podemos salientar os seguintes pontos:

- A reacção de redução do radical DPPH• com este tipo de compostos é extremamente rápida não sendo necessário mais do que 3 minutos para as hidroxi-2-estirilcromonas (**54-56**) e sendo esse período ligeiramente superior para os ácidos hidroxicinâmicos.
- O tempo de análise em cada experiência foi de 20 minutos. Mesmo sabendo que após metade do intervalo de tempo as reacção já alcançaram o equilíbrio, o restante período serve para confirmar que o sistema se mantém nesse estado não havendo pois a ocorrência de mais nenhum tipo de reacção.
- À medida que aumenta a concentração dos compostos a testar, mais acentuada é a curva inicial do decréscimo da absorvância. Este ponto é sustentado pelo facto da % de inibição estar directamente relacionada com a concentração. Quanto maior a concentração dos compostos a testar maior é a capacidade de reagir com o radical DPPH•, provocando uma diminuição brusca nos valores de absorvância. Quanto maior a diferença entre os valores inicial e final de absorvância maior é a capacidade de captar o radical DPPH• pelos compostos em causa.

Para finalizar faz-se de seguida um breve resumo dos resultados obtidos na segunda parte deste trabalho:

- O solvente influencia os resultados obtidos pelo método do radical DPPH. O etanol é o solvente vulgarmente utilizado neste método tendo-se revelado também como o melhor para o estudo das hidroxi-2-estirilcromonas (**48-56**) bem como para alguns compostos comerciais (ácidos cinâmicos, BHT, quercetina, α -tocoferol e ácido L-ascórbico).
- Os valores de % de inibição utilizando DMSO são cerca de 50% inferiores aos obtidos utilizando soluções maioritariamente etanólicas, para todos os compostos testados.



- De todos os compostos analisados, o ácido L-ascórbico (Vit. C) revelou-se como o composto mais potente, como seria de esperar, visto estar presente na maioria dos frutos e vegetais e funcionar como antioxidante em inúmeros produtos alimentares.
- Em relação aos ácidos cinâmicos e às hidroxi-2-estirilcromonas (**48-56**), apenas os compostos com substituição 3',4'-di-hidroxilo possuem actividade antirradicalar significativa.
- Em relação às 2-estirilcromonas, a 5,3',4'-tri-hidroxi-2-estirilcromona (**55**) é aquela que apresenta o valor máximo de % de inibição do radical DPPH. Este facto está relacionado com a presença do grupo 3',4'-di-hidroxilo e com a influência adicional de um grupo hidroxilo na posição 5, já referido por vários autores como essencial para a actividade antirradicalar deste tipo de compostos.
- A % de inibição do radical DPPH está directamente relacionada com a concentração de antioxidante, sendo tanto maior quanto maior for a concentração de antioxidante presente em solução.
- Os valores de % de inibição dos ácidos cinâmicos são sempre inferiores aos obtidos para as respectivas hidroxi-2-estirilcromonas. Se tivermos em atenção que estes ácidos são os compostos de partida na síntese das 2-estirilcromonas podemos afirmar que sintetizamos compostos mais activos que os compostos iniciais, o que fundamenta a ideia inicial de que as 2-estirilcromonas são compostos interessantes do ponto de vista das suas propriedades antirradicalares.

CAPÍTULO 3 – Metodologia

experimental



3.1 – Reagentes e equipamento

- Os reagentes comerciais foram utilizados sem qualquer purificação prévia.
- Os solventes utilizados foram o etanol, da Merck a 99,8%, e o DMSO, da Lab-Scan com 99,5% de pureza.
- As soluções do radical DPPH• foram preparadas em DMSO/EtOH com uma concentração inicial de 10 mM.
- As determinações espectrofotométricas foram obtidos num espectrofotómetro de ultravioleta-visível, UV-160A, da SHIMADZU.

3.2 – Procedimento experimental

3.2.1 – Protocolo experimental

Numa primeira análise, efectuou-se um ensaio em que a 2,0 ml de uma solução de radical DPPH• 10 mM em DMSO se adicionou 0,5 ml de DMSO e leu-se a absorvância a $\lambda = 517$ nm após a adição e por um período de 20 minutos. Para verificar se o solvente ou algum factor exterior, como o oxigénio, influenciavam a actividade de captação do radical. Posteriormente, a 2,0 ml de uma solução de radical DPPH• 10 mM em DMSO adicionou-se-lhe 0,5 ml de cada uma das soluções das amostras em DMSO a testar. A razão estequiométrica de mol de antioxidante / mol de radical DPPH• foi de 2. Leu-se a absorvância a $\lambda = 517$ nm após a adição e por um período de 20 minutos.

A absorvância da solução do radical DPPH• sem antioxidante, ou seja, o controlo, é medido diariamente. Fizeram-se análises em triplicado.

O mesmo procedimento experimental foi executado para os diferentes tipos de solventes utilizados.

Para testar a influência da concentração na % de inibição do radical DPPH• foram utilizadas concentrações finais de 100, 200 e 400 mM de cada composto.



3.2.2 – Cálculos

Os cálculos são apresentados como percentagem de inibição do radical DPPH* e foram efectuados com base na seguinte fórmula:

$$\% \text{ Inibição} = [A_{C(0)} - A_{A(t)} / A_{C(0)}] \times 100$$

em que,

$A_{C(0)}$ = Absorvância do controlo para $t = 0$ minutos.

$A_{A(t)}$ = Absorvância da amostra para $t = 20$ minutos.

CAPÍTULO 4 - Bibliografía





- 1 - D. L. Madhavi, S. S. Deshpande e D. K. Salunkhe, "Food antioxidants: technological, toxicological and health perspectives"; Marcel Dekker Inc., **1995**, Nova Iorque, E.U.A..
- 2 - P. J. Fellows, "Food processing technology - principles and practice"; Ellis Horwood Limited, **1992**, p. 424-430, Londres, Inglaterra.
- 3 - R. Macrae, R. K. Robinson e M. J. Sadler, "Encyclopaedia of food science, food technology and nutrition"; Academic Press Limited, **1993**, Vol 7, p. 4704-4705, Londres, Inglaterra.
- 4 - N. Cotelle, J.-L. Bernier, J.-P. Catteau, J. Pommery, J.-C. Wallet e E. M. Gaydou, Free Rad. Biol. Med., **1996**, 20, 35.
- 5 - F. Ursini, M. Maiorino, P. Morazzoni, A. Roveri e G. Pifferi, Free Rad. Biol. Med., **1994**, 16, 547.
- 6 - E. J. C. Gamez, L. Luyengi, S. K. Lee, L.-F. Zhu, B.-N. Zhou, H. H. S. Fong, J. M. Pezzuto e A. D. Kinghorn, J. Nat. Prod., **1998**, 61, 706.
- 7 - D. V. Rajakumar e M. N. A. Rao, Free Rad. Res., **1995**, 22, 309.
- 8 - H. Fukui, K. Goto e N. Tabata, Chem. Pharm. Bull., **1988**, 36, 4174.
- 9 - Y. Wang, M. Hamburger, J. Gueho e K. Hostettmann, Phytochemistry, **1988**, 27, 1017.
- 10 - L. Mathiesen, K. E. Malterud e R. B. Sund, Free Rad. Biol. Med., **1997**, 22, 307.
- 11 - T. Sato, A. Kawamoto, A. Tamura, Y. Tatsumi e T. Fujii, Chem. Pharm. Bull., **1992**, 40, 721.
- 12 - F. Nanjo, K. Goto, R. Seto, M. Suzuki, M. Sakai e Y. Hara, Free Rad. Biol. Med., **1996**, 21, 895.
- 13 - N. Cotelle, J. L. Bernier, J. L. Hénichart, J. P. Catteau, E. Gaydou e J. C. Wallet, Free Rad. Biol. Med., **1992**, 13, 211.
- 14 - J. Pincemail, "Flavonoids as antioxidants"; Proceedings of the 3rd International Symposium of Flavonoids in Biology & Medicine, ed. por N. P. Das; Singapura, **1989**, p. 160-179.
- 15 - S. R. Husain, J. Cillard e P. Cillard, Phytochemistry, **1987**, 9, 2489.
- 16 - C. Tornaire, M. Hocquaux, I. Beck, E. Oliveros e M. Maurette, Tetrahedron, **1994**, 50, 9303.
- 17 - A. Puppo, Phytochemistry, **1992**, 31, 85.



- 18 - C. A Rice-Evans, N. J. Miller, P. G. Bolwell, P. M. Bramley e J. B. Pridham, *Free Rad. Res.*, **1995**, 22, 375.
- 19 - G. Sichel, C. Corsaro, M. Scalia, A. J. Di Bilio e R. P. Bonomo, *Free Rad. Biol. Med.*, **1991**, 11, 1.
- 20 - A. T. Canada, E. Giannella, T. D. Nguyen e R. P. Mason, *Free Rad. Biol. Med.*, **1990**, 9, 441.
- 21 - C. Yuting, Z. Ronglian, J. Zhongjian e J. Yong, *Free Rad. Biol. Med.*, **1990**, 9, 19.
- 22 - J. Torel, J. Cillard e P. Cillard, *Phytochemistry*, **1986**, 25, 383.
- 23 - R. A. Larson, *Phytochemistry*, **1988**, 27, 969.
- 24 - V. Misic e K. Ondrias, *Fitoterapia*, **1991**, 1, XII.
- 25 - S. V. Jovanovic, S. Steenken, M. Tosic, B. Marjanovic e M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 16, 4846.
- 26 - J. Davídek, J. Velísek e J. Pokorný, “Chemical changes during food processing”; Elsevier, Amesterdão, **1990**.
- 27 - M. Thompson e C. R. Williams, *Anal. Chim. Acta*, **1976**, 55, 375.
- 28 - A. Letan, *J. Food Science*, **1966**, 518.
- 29 - U. N. Wanasundara e F. Shahidi, *Food Chem.*, **1994**, 50, 393.
- 30 - P. Cos, L. Ying, M. Calomme, J. P. Hu, K. Cimanga, B. V. Poel, L. Pieters, A. J. Vlietinck e D. V. Berghe, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 71.
- 31 - R. Radi, H. Rubbo, L. Thomson e E. Prodanov, *Free Rad. Biol. Med.*, **1990**, 8, 121.
- 32 - Y. Okada e M. Okada, *J. Agric. Food Chem.*, **1998**, 46, 401.
- 33 - O. I. Aruoma, A. Murcia, J. Butler e B. Halliwell, *J. Agric. Food Chem.*, **1993**, 41, 1880.
- 34 - L. M. M. Vieira, “Tese de Doutoramento”, Universidade do Porto, **1998**.
- 35 - T. Yoshida, K. Mori, T. Hatano, T. Okumura, I. Uehara, K. Komagoe, Y. Fujita e T. Okuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **1989**, 37, 1919.
- 36 - M. Ohnishi, H. Morishita, H. Iwahashi, S. Toda, Y. Shirataki, M. Kimura e R. Kido, *Phytochemistry*, **1994**, 36, 579.
- 37 - A. von Gadow, E. Joubert e C. F. Hansmann, *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, 45, 632.
- 38 - J. H. Chen e C.-T. Ho, *J. Agric. Food Chem.*, **1997**, 45, 2374.



- 39** - W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier e C. Berset, *Lebesm.-Wiss.u-Technol.*, **1995**, 28, 25.
- 40** - P. W. Teguio, B. Fauconneau, G. Deffieux, F. Huguet, J. Vercauteren e J.-M. Mérillon, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 655.
- 41** - O. Dangles, G. Fargeix e C. Dufour, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1999**, 1387.