

ARTUR MANUEL SOARES DA SILVA

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE
FLAVONOIDES E COMPOSTOS AFINS

Universidade de Aveiro
1993

RESUMO

Ao longo desta dissertação reportam-se sínteses de compostos de diferentes classes de flavonoides, nomeadamente, 2'-hidroxicalconas, 2'-hidroxi-di-hidrocalconas, flavonas, flavanonas e isoflavonas; outros compostos, considerados do tipo flavonoide, nomeadamente, (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas, 2- e 3-estirilcromonas e 2-estiril-4-cromanonas são também considerados. Estabeleceram-se novas rotas de síntese para a maior parte daqueles compostos e, em especial, para os seguintes: 2'-hidroxi-di-hidrocalconas, flavonas, flavanonas, (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas, 2- e 3-estirilcromonas e 2-estiril-4-cromanonas.

Na síntese de hidroxi- ou poli-hidroxi-flavonoides tornou-se necessário proteger os grupos hidroxilo dos reagentes de partida, sendo a remoção destes grupos protectores feita em fase terminal da síntese. Desse modo, reportam-se estudos de alquilação e desalquilação de compostos fenólicos, os quais permitiram o estabelecimento de um novo método de hidrogenólise de benzilos em flavonas e isoflavonas.

A caracterização da maioria dos compostos obtidos foi efectuada pelas técnicas analíticas actuais, em especial através de estudos exaustivos de espectroscopia de RMN, nomeadamente de ^1H e ^{13}C , estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo (COSY) e heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) e de efeito nuclear de Overhauser (NOE). Estes estudos foram especialmente exaustivos quando se pretendeu estabelecer as estereoquímicas presentes em alguns compostos, tais como 2'-hidroxicalconas, (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas, 2- e 3-estirilcromonas, as quais poderiam originar mais de um isómero.

Igualmente se reporta a síntese de complexos de 5-hidroxi-flavonas 2'-hidroxi-di-hidrocalconas e 2'-hidroxicalconas com iões metálicos [Co (II), Cu (II) e Ru (II)]. A característica diamagnética do ião Ru (II) permitiu que se efectuasse estudos exaustivos de RMN nesses complexos.

Efectuou-se ainda a síntese de um novo e diferente tipo de flavonoide, constituído por duas 2'-hidroxi-di-hidrocalconas contendo os correspondentes locais de complexação virados para o interior da cavidade do macrociclo por elas formado.

A terminar apresentam-se também os resultados obtidos em estudos de actividade fungicida e citotóxica de alguns dos compostos sintetizados.

A análise dos resultados obtidos neste trabalho encontra-se explicitada nos capítulos A₂ a A₈ e a realização experimental do mesmo nos capítulos B₁ a B₇ desta dissertação. A informação relativa à nomenclatura e bibliografia consideradas pertinentes encontram-se nos capítulos A₁ e C, respectivamente.

ABSTRACT

The syntheses of several flavonoids are reported, namely, 2'-hydroxy-chalcones, 2'-hydroxydihydrochalcones, flavones, flavanones and isoflavones; other compounds related to flavonoids were also synthesized, namely, (2-hydroxyphenyl)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienyl]ketones, 2- and 3-styrylchromones and 2-styryl-4-chomanones. For the syntheses of most of these compounds, new methods have been found, specifically for 2'-hydroxy-dihydrochalcones, flavones, flavanones, (2-hydroxyphenyl)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienyl]ketones, 2- and 3-styrylchromones and 2-styryl-4-chomanones.

In the synthesis of hydroxy- or polyhydroxyflavonoid compounds, it became necessary to protect the hydroxyl groups in the starting materials and subsequently deprotect them at a later stage. In the work reported, a new method was established which allows for the hydrogenolysis of benzyloxyflavones and benzyloxyisoflavones.

A majority of the obtained compounds were characterized using modern analytical techniques, especially through exhaustive NMR spectroscopic studies. The NMR methods used include ^1H , ^{13}C , two dimensional homonuclear correlated spectroscopy (COSY), heteronuclear correlated spectroscopy (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), and nuclear Overhauser effect (NOE) experiments. These studies were particularly exhaustive in the establishment of the stereochemistry of certain compounds, such as 2'-hydroxychalcones, (2-hydroxyphenyl)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienyl]ketones, 2- and 3-styrylchromones.

Also reported are the syntheses of Co (II), Cu (II), and Ru (II) complexes of 5-hydroxyflavones, 2'-hydroxychalcones and 2'-hydroxydihydrochalcones. The diamagnetic properties of Ru(II) allowed for exhaustive NMR spectroscopic studies of these complexes.

A novel flavonoid was synthesized that consists of two 2'-hydroxy-dihydrochalcone moieties bonded in a macrocyclic fashion. The possible sites of complexation are in the cavity of the macrocycle.

Finally, several of the synthesized compounds were tested for fungicidal activity and cytotoxicity.

The analysis of the obtained results are found in chapters A_2 through A_8 and the corresponding experimental sections are found in chapters B_1 through B_7 . Information related to nomenclature and literature citations are found in chapters A_1 and C, respectively.

ABREVIATURAS

IUPAC - União Internacional de Química Pura e Aplicada

Me - Metilo

Et - Etilo

OMe - Metoxilo

Ph, Ø - Fenilo

Bz - Benzilo

OBz - Benziloxilo

Ar - Arilo

Bzo - Benzoílo

Cu(OAc)₂ - Acetato de cobre (II)

TTN - Trinitrato de tálio (II)

MeOH - Metanol

MeCN - Acetonitrilo

THF - Tetra-hidrofurano

DMSO - Dimetilsulfóxido

DMF - Dimetilformamida

HMPT - Hexametilfosforotriamida

TMOF - Ortoformato de trimetilo

C₆D₆ - Benzeno hexadeuterado

DMSO-d₆ - Dimetilsulfóxido hexadeuterado

CDCl₃ - Clorofórmio deuterado

[(CD₃)₂CO] - Acetona hexadeuterada

O-DMSO - Ligando dimetilsulfóxido coordenado pelo oxigénio

S-DMSO - Ligando dimetilsulfóxido coordenado pelo enxofre

TMS - Tetrametilsilano

UV - Ultravioleta

IV - Infravermelho

RMN ¹H - Ressonância magnética nuclear de protão

- RMN ^{13}H - Ressonância magnética nuclear de carbono
- J - Constante de acoplamento
- ^3J - Constante de acoplamento a três ligações
- ^4J - Constante de acoplamento a quatro ligações
- ppm - Partes por milhão
- δ - Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
- $\Delta\delta$ - Diferença de desvios químicos (em ppm)
- d - Dupleto
- t - Tripleto
- dd - Duplo dupleto
- dt - Duplo tripleto
- R_f - Factor de retardação
- tlc - Cromatografia de camada fina
- p.f. - Ponto de fusão
- EM - Espectrometria de massa
- m/z - Relação massa carga (espectrometria de massa)
- int. rel. - Intensidade relativa
- IE - Impacto electrónico
- FAB - Bombardeamento atómico rápido
- $\text{M}^{+\bullet}$ - Ião molecular
- lit. - Literatura
- NOE - Efeito nuclear de Overhauser
- COSY - Espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear.
- COSYLR - Espectro bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear a longa distância.
- HETCOR - Espectro bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear.
- NOESY - Espectro bidimensional de espectroscopia de troca

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	2
Resumo.....	5
Abstract.....	7
Abreviaturas.....	9
Índice geral.....	11

PARTE A

A₁ - INTRODUÇÃO

1.1 - Preâmbulo.....	3
1.2 - Nomenclatura.....	3
1.2.1 - Flavonoides.....	3
1.2.1.1 - Calconas e di-hidrocalconas.....	4
1.2.1.2 - Flavonas, flavanonas e isoflavonas.....	4
1.2.2 - Outros Compostos.....	5
1.2.2.1 - (2-Hidroxifenil)-(4-aril-1,3-butadienil)cetonas e compostos similares.....	5
1.2.2.2 - 2-Estirilcromonas, 3-estirilcromonas e 2-estiril-4- -cromanonas.....	6
1.2.2 - Espécies iônicas formadas por espectrometria de massa de impacto electrónico.....	7
1.3 - Ocorrência e funções.....	9
1.3.1 - Flavonoides.....	9
1.3.2 - Estirilcromonas.....	12

A₂ - ALQUILAÇÃO E DESALQUILAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS

2.1 - Introdução.....	15
2.2 - Alquilação de compostos fenólicos.....	17

2.2.1 - Metilação de hidroxacetofenonas e hidroxiflavona.....	17
2.2.2 - Benzilação de hidroxacetofenonas	19
2.2.3 - Caracterização estrutural de acetofenonas	21
2.2.4 - Benzilação de hidroxibenzaldeídos.....	24
2.3 - Desalquilação de compostos fenólicos.....	25
2.3.1 - Desmetilação de metoxicalconas, flavonas e isoflavonas	25
2.3.2 - Desbenzilação de benziloxiflavonas e isoflavonas.....	26
A₃ - CALCONAS E DI-HIDROCALCONAS E (2-HIDROXIFENIL)-	
-[4-ARIL-(1E,3E)-BUTADIENIL]CETONAS	
3.1 - Calconas.....	30
3.1.1 - Introdução	30
3.1.2 - Métodos de síntese de calconas	31
3.1.3 - Síntese de calconas no presente trabalho	33
3.1.4 - Caracterização estrutural de 2'-hidroxicalconas.....	35
3.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e de ¹³ C.....	35
3.1.4.1.1 - 2'-Hidroxicalconas substituídas somente no anel B.....	35
3.1.4.1.2 - 2'-Hidroxicalconas substituídas nos anéis A e B	42
3.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa	43
3.2 - Di-hidrocalconas.....	44
3.2.1 - Introdução.....	44
3.2.2 - Métodos de síntese de di-hidrocalconas	45
3.2.3 - Síntese de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidro- -calcona.....	46
3.2.4 - Caracterização de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di- -hidrocalcona	46
3.3 - (2-Hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas.....	47
3.2.1 - Introdução.....	47

3.2.2 - Métodos de síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aril- -(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-butadienil]cetonas	48
3.3.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-butadienil]- cetonas no presente trabalho	48
3.3.3 - Caracterização estrutural de (2-hidroxifenil)-[4-aril- -(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-butadienil]cetonas e (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)- -3,5-dimetil-(1,3,5)-hexatrienil]cetonas	53
3.3.3.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e de ¹³ C.....	53
3.3.3.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	61
 A₄ - FLAVONAS E 2-ESTIRILCROMONAS	
4.1 - Flavonas	65
4.1.1 - Introdução.....	65
4.1.2 - Métodos de síntese de flavonas	67
4.1.2.1 - Métodos de Allan-Robinson, de Baker- -Venkataraman e similares.....	67
4.1.2.2 - A partir de (2-hidroxifenil)-(2-aril-etinil)cetonas	69
4.1.2.3 - A partir de 2'-hidroxicalconas ou de flavanonas.....	69
4.1.3 - Síntese de flavonas no presente trabalho.....	73
4.1.3.1 - Ciclização oxidativa de calconas.....	73
4.1.3.1.1 - Com DMSO e iodo	73
4.1.3.1.2 - Com cloreto de paládio (II).....	76
4.1.3.2 - Método de Baker-Venkataraman	79
4.1.4 - Caracterização estrutural de flavonas.....	83
4.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e ¹³ C.....	83
4.1.4.1.1 - Flavonas não substituídas nos anéis A e C ...	83
4.1.4.1.2 - Flavonas com substituintes hidroxilo, metoxilo e benziloxilo na posição 5.....	87
4.1.4.2. - Caracterização por espectrometria de massa.....	93
4.1.5 - Caracterização de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas	96

4.2 - 2-Estirilcromonas	98
4.2.1 - Introdução	98
4.6.2 - Métodos de síntese de 2-estirilcromonas	99
4.6.3 - Síntese de 2-estirilcromonas no presente trabalho	100
4.1.4 - Caracterização estrutural de 2-estirilcromonas	105
4.1.4.1 - Caracterização por RMN de ^1H e ^{13}C	105
4.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa	113

A₅ - ISOFLAVONAS E 3-ESTIRILCROMONAS

5.1 - Isoflavonas	118
5.1.1 - Ocorrência e funções	118
5.1.2 - Métodos de síntese de isoflavonas	118
5.1.2.1 - A partir de 2-hidroxifenil-benzilcetonas	119
5.1.2.2 - A partir de 2'-hidroxicalconas	120
5.1.2.3 - A partir de flavanonas	122
5.1.3 - Síntese de isoflavonas no presente trabalho	123
5.1.4 - Caracterização das isoflavonas	124
5.1.4.1 - Caracterização por RMN de ^1H	124
5.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa	125
5.2 - 3-Estirilcromonas	126
5.2.1 - Introdução	126
5.2.2 - Métodos de síntese de 3-estirilcromonas	126
5.2.3 - Síntese de (<i>E</i>)-3-estirilcromonas no presente trabalho	127
5.2.4 - Caracterização de (<i>E</i>)-3-estirilcromonas	130
5.2.4.1 - Caracterização por RMN de ^1H e de ^{13}C	130
5.2.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa	133

A₆ - FLAVANONAS E 2-ESTIRIL-4-CROMANONAS

6.1 - Flavanonas	135
6.1.1 - Ocorrência e funções	135

6.1.2 - Métodos de síntese de flavanonas.....	136
6.1.3 - Síntese de flavanonas no presente trabalho.....	137
6.1.4 - Caracterização de flavanonas	138
6.1.4.1 - Caracterização por RMN de ^1H e de ^{13}C	138
6.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	142
6.2 - 2-Estiril-4-cromanonas	143
6.2.1 - Introdução.....	143
6.2.2 - Síntese de 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas neste trabalho .	143
6.2.3 - Caracterização de 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas.....	144

A₇ - COMPLEXAÇÃO DE FLAVONOIDES COM IÕES METÁLICOS [Cu (II), Co (II) e Ru (II)], SÍNTESE DE UM MACROCICLO FLAVONOIDE

7.1 - Complexação de flavonoides com iões metálicos Cu (II), Co (II) e Ru (II)..	147
7.1.1 - Introdução.....	147
7.1.2 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Cu (II).....	148
7.1.3 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Co (II).....	149
7.1.4 - Complexação de 5-hidroxi flavonas com Ru (II)	150
7.1.4.1 - Introdução	150
7.1.4.2 - Síntese de complexos Ru(flavonato) ₂ (DMSO) ₂	151
7.1.4.3 - Caracterização de complexos Ru(flavonato) ₂ (DMSO) ₂ ..	152
7.1.4.4 - Discussão da estrutura dos complexos Ru(L ^F) ₂ (DMSO) ₂	157
7.1.4.5 - Considerações cinéticas sobre a formação do complexo Ru(L ^{F3}) ₂ (DMSO) ₂	159
7.1.5 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Ru (II).....	162
7.1.5.1 - Síntese de calconatos	162
7.1.5.2 - Síntese de complexos Ru(calconato) ₂ (DMSO) ₂	164
7.1.5.3 - Caracterização de complexos Ru(calconato) ₂ (DMSO) ₂ ...	165

7.1.5.4 - Discussão da estrutura dos complexos	
Ru(L ^C) ₂ (DMSO) ₂	170
7.1.6 - Complexação da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di- -hidrocalcona com Ru (II).....	173
7.1.6.1 - Síntese de complexos Ru(di-hidrocalconato) ₂ (DMSO) ₂	173
7.1.6.2 - Caracterização dos isómeros do complexo	
Ru(di-hidrocalconato) ₂ (DMSO) ₂	174
7.1.6.3 - Discussão da estrutura dos isómeros do complexo	
Ru(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato) ₂ (DMSO) ₂	175
7.2 - Síntese de um macrociclo flavonoide.....	176
7.2.1 - Introdução.....	176
7.2.2 - Síntese da 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona...	179
7.2.3 - Síntese de 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil- calcona.	179
7.2.4 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di- -hidrocalcona	180
7.2.5 - 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona	180
7.2.6 - Reacção de macrociclização	181

A₈ - AVALIAÇÃO DA ACTIVIDADE FUNGICIDA E CITOTÓXICA DE ALGUNS DOS FLAVONOIDES SINTETIZADOS

8.1 - Introdução.....	185
8.2 - Avaliação da actividade fungicida	185
8.2 - Avaliação da actividade citotóxica.....	187

PARTE B

B ₁ - REAGENTES E EQUIPAMENTO	192
--	-----

B₂ - ALQUILAÇÃO DE DESALQUILAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS.

2.1 - Síntese de 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona e de 2',6'-di-metoxi-acetofenona	196
2.2 - Síntese de 5-hidroxi-3',4',5',7-tetrametoxiflavona	197
2.3 - Síntese de 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxi-acetofenona	198
2.4 - Síntese de 2'-benziloxi-6'-hidroxi-acetofenona	198
2.5 - Síntese de 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona e de 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-acetofenona	199
2.6 - Síntese de 3-, 4-benziloxibenzaldeído	200
2.7 - Desmetilação de flavonas, isoflavonas e calconas	201
2.8 - Desbenzilação de benziloxiflavonas, flavanona e isoflavonas	203
2.8.1 - Hidrogenólise catalítica de transferência	203
2.8.2 - Hidrogenólise catalítica	205

B₃ - SÍNTESE DE 2-HIDROXICALCONAS, 2'-HIDROXI-3,4,4',5,6'-PENTAMETOXI-DI-HIDROCALCONA E (2-HIDROXIFENIL)-[4-ARIL-(1E,3E)-BUTADIENIL]CETONAS.

3.1 - Síntese de 2'-hidroxicalconas	207
3.1.1 - 2'-Hidroxicalconas substituídas no anel B	207
3.1.2 - 2'-Hidroxicalconas substituídas nos anéis A e B	211
3.2 - Síntese de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona	213
3.3 - Síntese de (2-Hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetonas	214
3.3.1 - Síntese de 2'-hidroxicalconas e de (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetonas	214
3.3.2 - Síntese de 4-cloro-2'-hidroxicalcona e de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]cetona	217
3.3.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[3-alquil-4-(4-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetonas	218

3.3.4 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1 <i>E</i> ,3 <i>E</i>)-butadienil]- cetonas	221
--	-----

B₄ - SÍNTESE DE FLAVONAS, 2-ESTIRILCROMONAS

E COMPOSTOS AFINS

4.1 - Síntese de flavonas	225
4.1.1 - Ciclização oxidativa de calconas	225
4.1.1.1 - Usando DMSO e iodo	225
4.1.1.1.1 - Flavonas substituídas no anel B	225
4.1.1.1.2 - Flavonas com substituintes hidroxilo, metoxilo e benziloxilo na posição 5.....	228
4.1.1.2 - Usando cloreto de paládio (II)	231
4.1.1.3 - Usando cloreto de paládio (II) e 1,4-benzoquinona....	233
4.1.1.4 - Usando cloreto de paládio (II) e cloreto de cobre (II) di-hidratado.....	233
4.1.2 - Modificação do método de Baker-Venkataraman.....	235
4.1.2.1 - Síntese das 5-hidroxi flavonas e das 3-aroíl- -5-hidroxi-flavonas	235
4.1.3 - Método de Baker-Venkataraman	240
4.1.3.1 Síntese de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas	240
4.1.3.2 - Síntese de 3-aroíl-5-hidroxi flavonas e 5-hidroxi flavonas.	241
4.2 - Síntese de 2-estirilcromonas.	243
4.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona...	251
4.3 - Síntese de 12 <i>H</i> -benzo[12 <i>a</i>]benzoxantenona.....	252

B₅ - SÍNTESE DE ISOFLAVONAS E (*E*)-3-ESTIRILCROMONAS

5.1 - Síntese de isoflavonas.	254
5.2 - Síntese de (<i>E</i>)-3-estirilcromonas.....	256

B₆ - SÍNTESE DE FLAVANONAS E 2-ESTIRIL-4-CROMANONAS

6.1 - Síntese de flavanonas	262
6.2 - Síntese de 4'-cloro-2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas	265
6.3 - Síntese de 4'-cloro-2-(α -metil-estiril)-4-cromanona.....	267

B₇ - SÍNTESE DE COMPLEXOS DE FLAVONOIDES COM IÕES METÁLICOS [Cu (II), Co (II) E Ru (II)] E SÍNTESE DE UM MACROCÍCLO FLAVONOIDE.

7.1 - Síntese de complexos de flavonoides com iões metálicos Cu (II), Co (II) e Ru (II).....	269
7.1.1 - Síntese de complexos de cobre (II) com calconatos	269
7.1.2 - Síntese de complexos de cobalto (II) com calconatos.....	269
7.1.3 - Síntese de flavonatos	270
7.1.4 - Síntese de complexos de ruténio (II) com flavonatos	271
7.1.5 - Síntese de calconatos	274
7.1.6 - Síntese de complexos de ruténio (II) com calconatos	275
7.1.7 - Síntese de 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato	281
7.1.8 - Síntese de complexos bis(dimetilsulfóxido).....	281
7.2 - Síntese de um macrociclo flavonoide.....	284
7.2.1 - Síntese de 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona...284	
7.2.2 - Síntese de 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil- calcona.....	285
7.2.3 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidro- calcona.....	286
7.2.4 - Síntese de 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metildi-hidro- calcona.....	287
7.2.5 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-5'-metil-3'-metoximetil-di-hidro- calcona.....	288
7.2.6 - Síntese de macrociclo	289

PARTE A

CAPÍTULO A₁ - INTRODUÇÃO

1.1 - Preâmbulo	3
1.2 - Nomenclatura.....	3
1.2.1 - Flavonoides.	3
1.2.1.1 - Calconas e di-hidrocalconas	4
1.2.1.2 - Flavonas, flavanonas e isoflavonas	4
1.2.2 - Outros Compostos	5
1.2.2.1 - (2-Hidroxifenil)-(4-aryl-1,3-butadienil)cetonas e compostos similares	5
1.2.2.2 - 2-Estirilcromonas, 3-estirilcromonas e 2-estiril-4- -cromanonas	6
1.2.2 - Espécies iônicas formadas por espectrometria de massa de impacto electrónico	7
1.3 - Ocorrência e funções.....	9
1.3.1 - Flavonoides	9
1.3.2 - Estirilcromonas	12

1.1 - Preâmbulo.

Neste trabalho fizeram-se estudos de síntese, de caracterização estrutural e de complexação de vários tipos de compostos flavonoides. Também se efectuou a síntese e caracterização estrutural de algumas estirilcromonas e estirilcromanonas, as quais são estruturalmente similares a alguns tipos de flavonoides. Por isso, ao longo deste trabalho, esses compostos serão referidos como sendo do tipo flavonoide.

Em função do exposto, considera-se ser pertinente referir, embora de modo muito sumário, não só a nomenclatura de flavonoides e de alguns dos seus mais importantes fragmentos iónicos obtidos em estudos de espectrometria de massa de impacto electrónico, mas também a ocorrência e funções desempenhadas por alguns desses compostos na Natureza.

1.2 - Nomenclatura.

1.2.1 - Flavonoides.

O "esqueleto" básico dos flavonoides é constituído por quinze carbonos, englobando dois grupos fenilo ligados por uma cadeia de três carbonos.

A estrutura e disposição desta cadeia central é responsável pela diversidade de compostos que integram o grupo flavonoide. De forma que, geralmente, podemos encontrar compostos deste grupo possuindo um esqueleto de 1,1-, ou 1,2- ou 1,3-difenilpropano. Em cada um destes casos poderão ainda existir outros tipos de ligações envolvendo um hetero-átomo, geralmente oxigénio, com a formação de um anel heterocíclico de cinco ou seis lados.

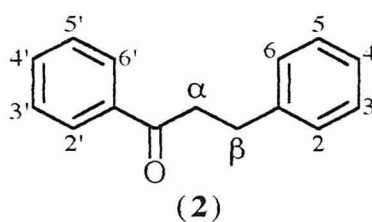
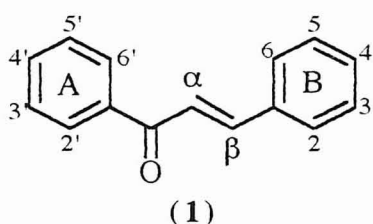
Podem ser dados vários nomes aos compostos flavonoides, nomes esses sistemáticos ou parcialmente sistemáticos, de acordo com a unidade estrutural básica¹. Devido a este facto e à diversidade e complexidade das várias classes de compostos do tipo flavonoide, considera-se ser pertinente apresentar, de modo sintético, a nomenclatura daqueles grupos de compostos, e só daqueles, em que se integram os usados nos estudos presentes.

1.2.1.1 - Calconas e di-hidrocalconas.

As calconas são flavonoides do tipo (1), nos quais dois anéis aromáticos A e B se encontram ligados por um sistema carbonílico α,β -insaturado. O composto mais simples, representado por essa estrutura (1), é designado por calcona.

O nome trivial calcona² e o sistema de numeração indicado em (1), que será o que se usará ao longo deste trabalho, seguem o sistema adoptado pelo Chemical Abstracts³, o qual é ainda aceite pela IUPAC⁴. Contudo, já foi proposto pela IUPAC que tal nome trivial deixasse de ser usado. E, em tal caso, o nome das calconas, seus derivados e correspondentes sistemas de numeração deveriam seguir as regras actualmente em uso para as demais cetonas. Outros investigadores^{5,6} também já propuseram outro sistema de numeração, no qual desapareceriam as letras do alfabeto grego, passando essas posições a ser numeradas com algarismos árabes e no seguimento da numeração do anel B.

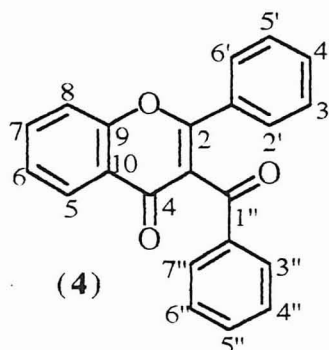
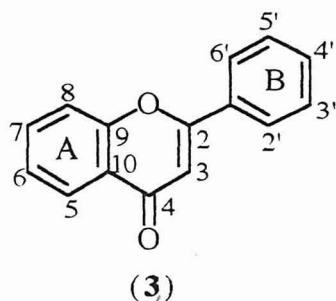
As di-hidrocalconas (2) estão directamente relacionadas com as calconas, a partir das quais se podem obter por redução do sistema α,β -insaturado. O seu sistema de numeração segue o usado nas calconas.



1.2.1.2 - Flavonas, flavanonas e isoflavonas.

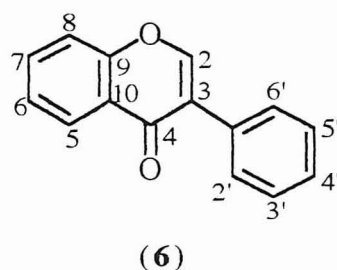
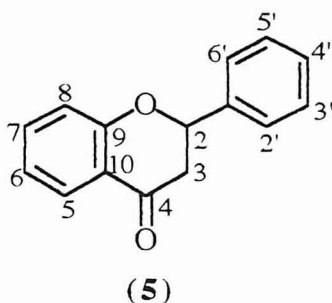
O termo flavona é usado para designar o composto não substituído (3). Assim, na designação genérica de flavonas estão envolvidos compostos que possuem aquela estrutura básica, com substituintes em determinadas posições dos anéis A e B e da posição 3.

O sistema de numeração das 3-aroilflavonas que se usará ao longo deste trabalho é o indicado em (4).



As flavanonas (5) são compostos relacionados com as flavonas, diferindo delas por terem o anel heterocíclico saturado nas posições 2 e 3.

As isoflavonas são isômeros posicionais das flavonas, como se mostra em (6).



1.2.2 - Outros Compostos.

Neste caso iremos expor a nomenclatura com correspondentes sistemas de numeração, que se usa ao longo deste trabalho para as estilcromonas, para os correspondentes intermediários em rotas de síntese e outros compostos afins.

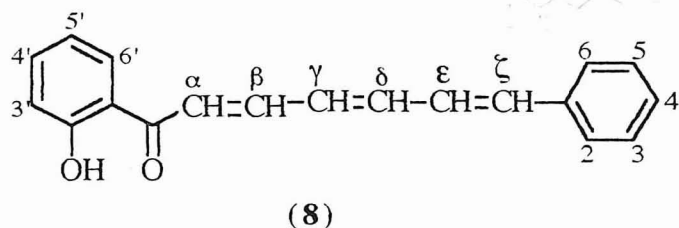
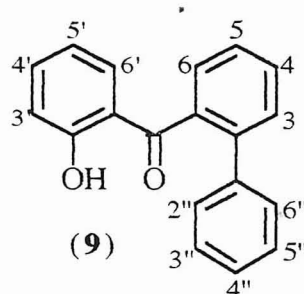
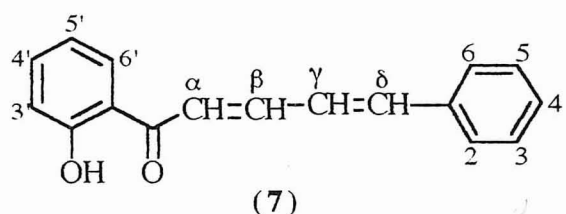
1.2.2.1 - (2-Hidroxifenil)-(4-aryl-1,3-butadienil)cetonas e compostos similares.

Os compostos do tipo (7) são intermediários na síntese de estilcromonas e de estilcromanonas. O nome de tais compostos será construído considerando-os derivados de cetonas, de tal forma que serão

designados genericamente por (2-hidroxifenil)-(4-aryl-1,3-butadienil)cetonas. Escolheu-se como sistema de numeração o indicado em (7), por uma questão de facilidade de trabalho na sua identificação estrutural por RMN e por semelhança com o das calconas.

Os compostos do tipo (8) são referidos neste trabalho e estão directamente relacionadas com as (2-hidroxifenil)-(4-aryl-1,3-butadienil)-cetonas, porque são obtidas como produto secundário na síntese daquelas. Tal como com os compostos do tipo (7), o nome correspondente será construído seguindo as regras actualmente em uso para as demais cetonas, sendo denominadas como (2-hidroxifenil)-(6-aryl-1,3,5-hexatrienil)cetonas. O seu sistema de numeração (8) é semelhante ao usado para os compostos do tipo (7).

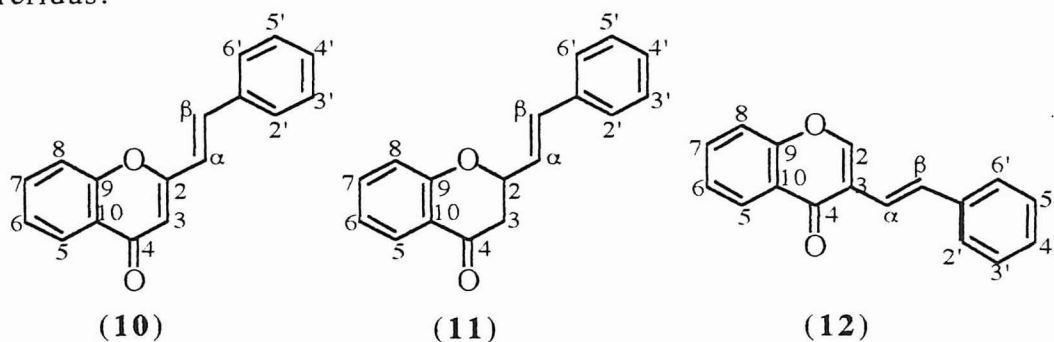
O composto (9) também é considerado derivado de cetonas, denominando-se por (2-hidroxifenil)-(2-fenilaril)cetona, e o sistema de numeração que se usará ao longo deste trabalho é o indicado em (9).



1.2.2.2 - 2-Estirilcromonas, 3-estirilcromonas e 2-estiril-4-cromanonas.

Os compostos do tipo (10), (11) e (12) são derivados de cromonas e de cromanonas e por essa razão são denominados de 2-estirilcromonas, 2-estiril-4-cromanonas e 3-estiril-cromonas, respectivamente.

O sistema de numeração das 2-estirilcromonas (10), das 3-estirilcromonas (12) e das 2-estiril-4-cromanonas (11) é muito similar ao apresentado para as flavonas, isoflavonas e flavanonas, respectivamente, devido à sua semelhança de estrutura. Os carbonos da cadeia vinílica são identificados pelas letras gregas α e β por comodidade de trabalho e para se poder efectuar comparações do resto da molécula com as estruturas similares já referidas.



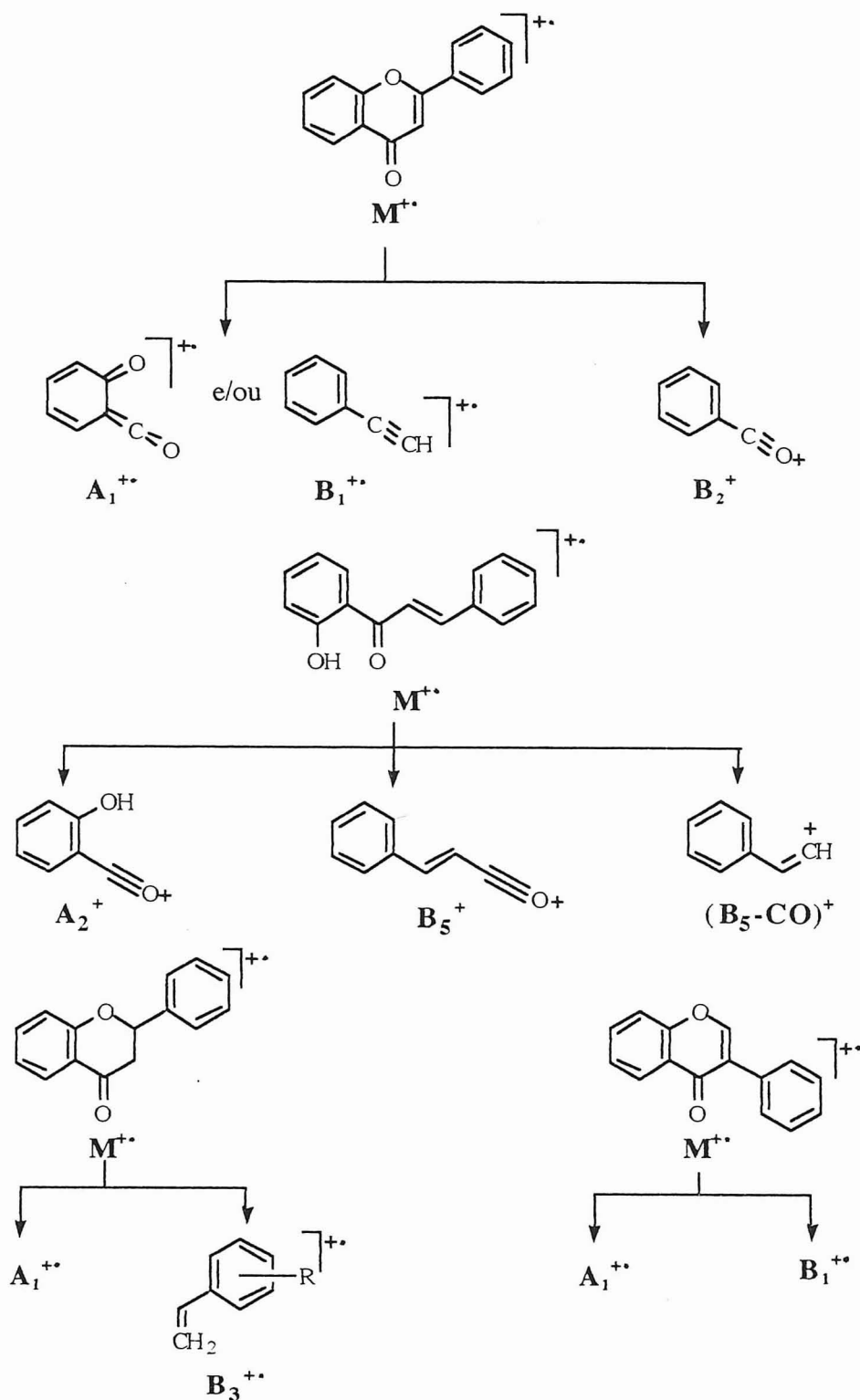
1.2.3 - Espécies iónicas formadas por espectrometria de massa de impacto electrónico.

O estudo exaustivo de espectrometria de massa de impacto electrónico das várias classes de flavonoides, feitos por vários grupos de investigadores, estabeleceu as diferentes vias de fragmentação de tais compostos⁷. Esse estudo estabeleceu que a via de fragmentação mais útil, do ponto de vista de caracterização estrutural de flavonoides, envolve a quebra da molécula com formação de fragmentos contendo os anéis A e B intactos. Tais iões fragmentos foram identificados como A₁, A₂... e B₁, B₂...etc., tendo-se em conta os dois aspectos seguintes:

- As letras A ou B representam o anel contido no respectivo fragmento;
- A numeração foi atribuída de forma sequencial. Os primeiros compostos a serem usados foram as flavonas, tendo-se aí iniciado a numeração dos respectivos fragmentos, A₁, B₁ e B₂. Seguidamente usaram-se outras classes de compostos flavonoides e à medida que surgiam fragmentos, com

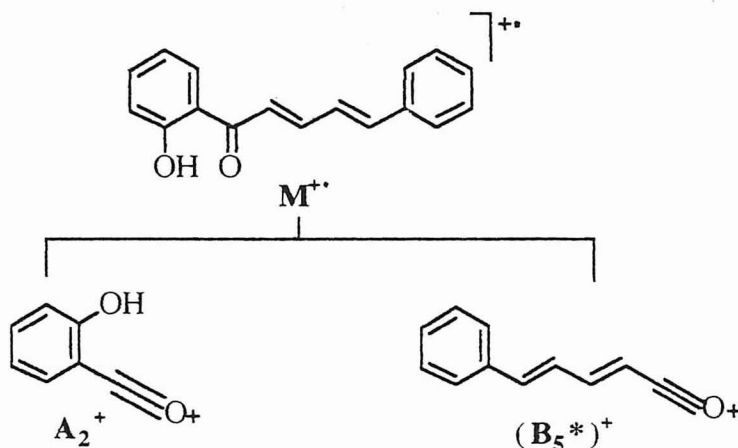
estruturas diferentes iam-lhe sendo atribuídos as correspondentes letras com números por ordem crescente.

A estrutura e identificação dos fragmentos, obtidos em espectrometria de impacto electrónica, dos compostos flavonoides estudados ao longo desse trabalho, são apresentados em seguida:



A identificação aqui exposta para os fragmentos iónicos de algumas classes de flavonoides é a que é normalmente usada na literatura de identificação estrutural de tais compostos.

Como foi já referido, ao longo deste trabalho estudar-se-ão compostos estruturalmente similares aos flavonoides atrás referidos, sendo os fragmentos resultantes, por espectrometria de massa de impacto electrónico, identificados com uma representação igual se apresentarem a mesma estrutura; e uma representação idêntica e um asterisco quando não apresentarem a mesma estrutura, mas derivem de uma via de fragmentação similar. Como, por exemplo, no caso das (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1,3)-butadienil]cetonas:



1.3 - Ocorrência e funções.

1.3.1 - Flavonoides.

Pensa-se que a acumulação de flavonoides nas primeiras plantas verdes, há 3,2 biliões de anos, foi desenvolvida para as proteger contra os níveis elevados de radiação ultravioleta, os quais existiam na Terra antes da existência de uma atmosfera de oxigénio e ozono⁸. Os flavonoides, devido à forte absorção na região do ultravioleta, providenciariam uma excepcional e efectiva protecção a biomoléculas vitais (tirosina, tiamina, NAD/NADP) que fossem susceptíveis à radiação ultravioleta. Deste modo, é possível que o sucesso da colonização da terra pelas plantas verdes tenha sido, inicialmente,

dependente, entre outras coisas, da habilidade de biossintetizar compostos, como os flavonoides, que as protegessem de radiações ultravioleta. Assim sendo, não é surpreendente que quase todas as plantas verdes da face da terra produzam flavonoides, embora se possam invocar outras razões e não somente a protecção contra radiações ultravioletas.

Por isso, os flavonoides constituem um dos grupos de compostos naturais heterocíclicos mais numeroso. Tal grupo é diversificado e ubíquo nas plantas superiores, angiospérmicas e gimnospérmicas. Contudo, também podem ser encontrados em larga escala em algumas classes de plantas inferiores, briófitas e fetos⁸⁻¹¹.

Nas plantas superiores podem ocorrer em todos os órgãos das plantas, mas estão, geralmente, mais concentrados nas folhas e flores.

Muitas e variadas funções têm sido demonstradas e/ou propostas para os flavonoides nas plantas. Estas funções incluem: (1) protecção das plantas contra radiações ultravioletas (já referida), contra insectos, vírus e bactérias; (2) atracção de polinizadores, contribuindo para a polinização directa e cruzada; (3) acção como anti-oxidantes; (4) controle de hormonas de plantas; (5) inibição de enzimas; (6) acção como agentes aleloquímicos¹²⁻¹⁹, etc.

Uma das funções mais importantes dos flavonoides nas plantas é atribuído à protecção que desempenham contra danos causados por microrganismos e na actuação como enfastiantes de insectos e de animais herbívoros. Sendo os flavonoides compostos fenólicos, eles podem reagir com as proteínas e, desse modo, podem interactuar com determinadas enzimas podendo tornar-se tóxicos para certos microrganismos, inibindo o seu crescimento ou provocando sensações de sabor desagradável nos animais.

Outra das funções dos flavonoides nas plantas está na sua contribuição para a polinização directa e cruzada. Os flavonoides apresentam cores vivas e brilhantes, sendo, assim, visíveis aos insectos, ou absorvendo radiações de comprimento de onda entre 240 e 270 nm, zona do ultravioleta ainda

"detectada" por muitos polinizadores, contribuindo, provavelmente, tais compostos para tornar "atractivas" as folhas e flores aos referidos insectos.

Os flavonoides, uma vez que interaccionam com enzimas e, desse modo, com processos biológicos na célula, poderão ter aplicações farmacológicas potenciais. Para vários compostos deste grupo têm sido encontrados diversos tipos de actividade, como, por exemplo, as seguintes: anti-microbiana²⁰⁻²², citotóxica²³⁻²⁵, anti-inflamatória^{15,26,27} (similar à da hidrocortisona), anti-vírica^{28,29}, anti-cancerígena^{19,30-32}, anti-hemorrágica¹⁷ e ainda de inibição potente de enzimas, tais como, iodotironina desiodinase¹⁵, a qual regula a produção da hormona tiróide, e a aldose reductase^{33,34}, responsável pela formação das cataratas nos olhos dos diabéticos.

No seguimento da sua aplicabilidade como fármacos³⁵, já existem alguns medicamentos, no mercado, à base de flavonoides. Estes são usados no tratamento de problemas circulatórios, de hipertensão e como co-factor da vitamina C.

É sabido que muitos flavonoides naturais se comportam como fitoalexinas. Partindo desse facto já foram encontradas para diversos compostos desta família actividades fungicida^{36,37}, bactericida^{38,39}, moluscicida^{40,41} e anti-vírica^{27,29}. Assim tais compostos poderão vir a ter aplicações importantes como biocidas. De realçar que existem alguns que já são usados como larvicidas, actuando contra o mosquito *Aedes aegypti*¹⁶.

Vários investigadores sugeriram que uma das maiores funções dos flavonoides nas plantas é o de funcionarem como anti-oxidantes naturais de lípidos e do ácido ascórbico⁴²⁻⁴⁴.

O ácido ascórbico é um componente universal das células das plantas, nas quais funciona como agente biológico de oxidação-redução, isto é, ele é facilmente oxidado a ácido desidro-ascórbico, e este prontamente reduzido, regenerando o primeiro. Por esse facto, o ácido ascórbico actua, biologicamente, como transportador de electrões. Porém, o ácido ascórbico perde a sua actividade biológica quando o ácido desidro-ascórbico sofre

oxidação degradativa, a qual é catalisada por iões metálicos ou por enzimas com grupos prostéticos que contenham iões metálicos. Vários flavonoides evitam essa degradação por actuarem como anti-oxidantes, aparentemente, removendo os iões metálicos por complexação.

Os flavonoides também apresentam actividade anti-oxidante apreciável em sistemas contendo lípidos oxidáveis, tais como, ácido linoleico e carotenos, presumivelmente, por actuarem como captadores de radicais livres.

Caldwell⁴³ *et al.* sugeriram que os flavonoides, devido à sua forte absorção na região do ultravioleta, devem actuar como filtros internos de radiações, contribuindo, desse modo, para a protecção de vários organelos das células de possíveis danos causados por radiação ultravioleta. Com o objectivo de confirmar esta sua observação, esse autor constatou que:

- Existem em grandes concentrações vários desses compostos, que absorvem radiações ultravioleta, nos vacúolos e cloroplastos de células da epiderme das folhas das plantas;

- As folhas de quase todas as espécies de plantas cujo meio ambiente tem elevados teores de radiação UV, como as das altas elevações do ártico e dos trópicos, tem baixa transmitância de radiação ultravioleta.

Os flavonoides não são tão importantes para o homem como o são para as plantas. Porém, eles formam uma pequena parte da nossa dieta, calculando-se que consumimos várias gramas de flavonoides diariamente. Atendendo a esse facto, à actividade anti-oxidante e ainda às características adoçantes de alguns flavonoides, tais compostos poderão vir a ter ainda um futuro promissor na indústria alimentar.

1.3.2 - Estirilcromonas.

A maior parte das cromonas encontradas na natureza são do tipo 2-fenilcromona, também denominadas por flavonas, embora também exista um número considerável de 3-fenilcromonas, as quais são designadas por isoflavonas³⁵. Estas duas classes, flavonas e isoflavonas, pertencem à família

dos flavonoides, o que significa que a maioria das cromonas naturais se incluem nessa família. Contudo, a família das cromonas naturais é composta por outros tipos de compostos, que não serão objecto de estudo e referência neste trabalho, excepto as estirilcromonas que serão estudadas.

Recentemente, foram encontradas 2-estirilcromonas em algas azuis-esverdeadas^{46,47}. Tais compostos apresentam, *in vitro*, actividade citotóxica potente contra várias células humanas cancerosas.

Capítulo A₂ - Alquilação e desalquilação de compostos fenólicos

2.1 - Introdução	15
2.2 - Alquilação de compostos fenólicos	17
2.2.1 - Metilação de hidroxacetofenonas e hidroxiflavona.....	17
2.2.2 - Benzilação de hidroxacetofenonas	19
2.2.3 - Caracterização estrutural de acetofenonas	21
2.2.4 - Benzilação de hidroxibenzaldeídos.....	24
2.3 - Desalquilação de compostos fenólicos.....	25
2.3.1 - Desmetilação de metoxicalconas, flavonas e isoflavonas	25
2.3.2 - Desbenzilação de benziloxiflavonas e isoflavonas.....	26

2.1 - Introdução.

A síntese de determinadas moléculas polifuncionalizadas exige, muitas vezes, o envolvimento de grupos protectores. Porém, a escolha desses grupos protectores constitui uma decisão importante na metodologia de síntese; esses grupos devem responder aos critérios seguintes:

- Derivarem de reagentes, aquando da sua introdução, e originarem produtos, durante a sua clivagem, o menos tóxicos possível para fácil manuseamento;

- Reagir selectivamente e com bom rendimento com os grupos a proteger;

- Resistir às condições de reacção que se usam ao longo de todos os passos da síntese;

- Terem um mínimo de grupos funcionais para evitar criarem novos locais de possível reacção;

- Serem removidos selectivamente, e com bom rendimento, com reagentes, de preferência, não tóxicos e que não réajam com o grupo funcional regenerado.

Existem ainda mais dois factos, a ter em consideração antes de se iniciar a protecção de grupos funcionais, a saber:

- Usar, se possível, o mesmo grupo protector em diferentes grupos funcionais, quando se pretende removê-los ao mesmo tempo;

- Usar grupos protectores diferentes, que necessitem de diferentes condições para a sua clivagem, quando se pretende efectuar uma remoção selectiva desses grupos.

Na síntese de flavonoides dever-se-á proceder à derivatização dos grupos hidroxilo dos reagentes de partida, para se obter melhores rendimentos em todos os passos da síntese e para se evitar a formação de produtos secundários.

De entre o grande número de grupos protectores que se podem usar para grupos hidroxilo fenólicos⁴⁸⁻⁵⁶, somente dois, os grupos metilo e benzilo, são os mais usados em sínteses de flavonoides. Os éteres metílicos e benzílicos

resultantes são formados a partir da reacção de fenóis com haletos de metilo e de benzilo, respectivamente, em meio alcalino homogéneo ou em condições de transferência de fase. No caso da formação do éter metílico, este também pode ser obtido a partir da reacção de fenóis com sulfato de dimetilo, em meio alcalino.

Normalmente, utiliza-se com maior frequência o grupo benzilo como protector de fenóis, pela facilidade com que se pode remover. Esta clivagem pode ser efectuada por hidrogenólise catalítica^{53,57-59} ou de transferência^{60,61} ou ainda por refluxo do produto a desbenzilar numa mistura de ácido acético:ácido clorídrico^{62,63} (1:1).

Contudo, dever-se-á dizer que, por vezes, existem alguns problemas na formação e clivagem dos éteres benzílicos de fenóis. Assim, por exemplo, quando se efectua a benzilação de acetofenonas poli-hidroxiladas, obtém-se, na maior parte dos casos, as polibenziloxi-acetofenonas pretendidas e também polibenziloxi-acetofenonas C-benziladas no anel aromático^{52,64,65}. Estes últimos produtos formam-se devido à grande activação do anel aromático causada pela presença de vários grupos hidroxilo, originando, desse modo, uma reacção de substituição electrofílica indesejada.

Também na clivagem de éteres benzílicos, por hidrogenólise, por exemplo, em benziloxi-isoflavonas poder-se-á observar não só a desbenzilação desejada, mas também a redução da dupla ligação e até do grupo carbonilo^{66,67}.

A razão pela qual se utiliza o grupo metilo como grupo protector de fenóis é diferente da do benzilo e tem como objectivo, geralmente, a obtenção de produtos metoxilados nas fases finais de síntese. Contudo se for necessário clivar o grupo referido poder-se-á usar, para tal fim, ácido iodídrico^{68,69}, brometo de piridínio anidro⁶⁸, ou ainda cloreto de alumínio^{64,66} em benzeno, ambos anidros. Porém, tendo em conta o significado biológico de 5-hidroxi- e de 3-hidroxi-polimetoxiflavonas e ainda pela necessidade, em estudos de elucidação estrutural de derivados naturais, de se sintetizarem

polimetoxiflavonas, mono- ou di-hidroxiladas em posições específicas, tem-se feito um desenvolvimento apreciável do método de clivagem selectiva desses grupos metoxilados. Na desmetilação de polimetoxiflavonas com cloreto de alumínio em acetonitrilo, ambos anidros, a clivagem do metilo do grupo 5-metoxilo é preferencial⁷¹. Contudo, existem situações que favorecem, e outras que complicam, esta clivagem selectiva. O tratamento de derivados da 3,5-dimetoxiflavona com o referido sistema de reagentes, origina uma mistura de derivados de 3-hidroxi-5-metoxiflavona e de 5-hidroxi-3-metoxiflavona, excepto se existir um substituinte 6-hidroxilo ou 6-metoxilo, obtendo-se, nesse caso, somente o isómero referido em segundo lugar⁷¹⁻⁷⁵. Também no tratamento de derivados da 3,5-dimetoxiflavona, sem substituintes 6-hidroxilo ou 6-metoxilo, com cloreto de alumínio em éter etílico, anidros⁷¹, obtém-se somente derivados do isómero 3-hidroxi-5-metoxiflavona.

2.2 - Alquilação de compostos fenólicos.

Neste trabalho efectuaram-se estudos diversos de metilação e benzilação de acetofenonas, estudos esses conducentes a alquilações selectivas e em bons rendimentos. As condições encontradas foram, mais tarde, aplicadas à metilação selectiva duma flavona.

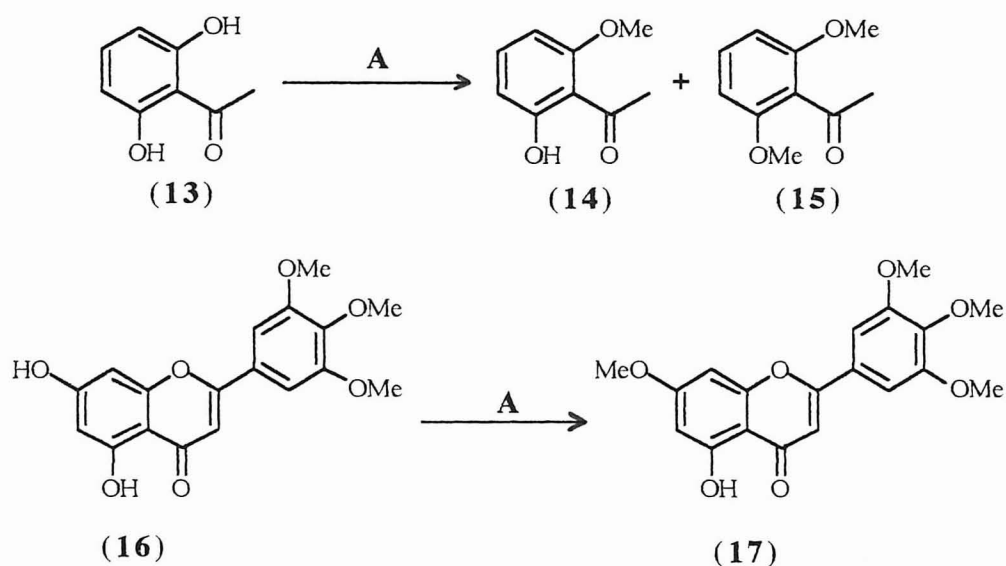
2.2.1 - Metilação de hidroxi-acetofenonas e hidroxiflavona.

Neste processo de metilação começou-se por estudar o método referido por Johnstone e Rose⁷⁶ para fenóis. Método esse que foi modificado no presente trabalho, do ponto de vista do tempo de reacção e/ou da quantidade de base utilizada - um equivalente por grupo hidroxilo a proteger; tendo sido assim possível obter os produtos derivatizados com bons rendimentos (Esquema 1). Porém, se no caso da metilação da 5,7-di-hidroxi-3',4',5'-trimetoxiflavona (**16**) o processo foi selectivo, tendo-se obtido a pretendida 5-hidroxi-3',4',5',7-tetrametoxiflavona (**17**), já no caso da 2',6'-di-hidroxi-

-acetofenona (**13**) não o foi, tendo-se obtido o produto mono (**14**) e dimetilado (**15**).

Este facto, deve-se a que a ligação de ponte de hidrogénio entre o protão do grupo 5-hidroxilo e o carbonilo adjacente das flavonas é muito mais forte do que a correspondente ligação nas acetofenonas, impedindo, desse modo, a formação do produto dimetilado no caso da flavona.

Verificou-se também que no caso da acetofenona (**13**), quanto maior o tempo de reacção maior é a quantidade de produto dimetilado (**15**), isto é, ao fim de 24 e 48 horas obtiveram-se misturas de (**14**) e (**15**) com rendimentos de 60% e 20 % e de 20 % e 40 %, respectivamente.



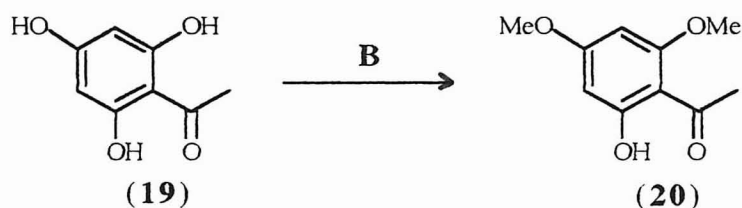
A - NaOH/DMSO, MeI.

Esquema 1

Com o objectivo de monometilar de forma selectiva a 2',6'-di-hidroxi-acetofenona seguiu-se o método referido por Khanna e Seshadri⁷⁷, o qual consiste no tratamento da referida acetofenona (**13**) com sulfato de dimetilo em meio alcalino, originando a 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona (**14**) com um bom rendimento (~ 95 %).

Este referido método também foi aplicado à 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona (**19**) (Esquema 2), tendo sido possível efectuar, como se pretendia

neste caso, uma dimetilação selectiva, ou seja, obteve-se a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxi-acetofenona (**20**) com um rendimento quase quantitativo.



B - (Me)₂SO₄, acetona/K₂CO₃, 5 horas de refluxo.

Esquema 2

2.2.2 - Benzilação de hidroxacetofenonas.

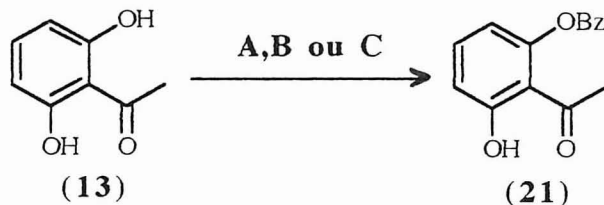
Com as acetofenonas metoxiladas, anteriormente referidas, obter-se-iam flavonoides metoxilados na posição 5 ou nas posições 5 e 7. Em tais compostos a clivagem selectiva do metilo do grupo 5-metoxilo é fácil. Contudo a clivagem simultânea dos metilos dos grupos metoxilos das posições 5 e 7 exige condições enérgicas, as quais implicariam também a clivagem dos do anel B, o que se tornaria inaceitável nas sínteses de alguns flavonoides. Por esse facto, e atendendo também a que se pretendia verificar qual o grupo protector - metilo ou benzilo - originaria flavonoides em melhores rendimentos, procedeu-se à síntese de derivados benziloxilados similares aos metoxilados já referidos.

Começou-se por estudar a monobenzilação selectiva da 2',6'-di-hidroxacetofenona (Esquema 3), segundo o método referido por Tsukayama⁵² *et al.*. Assim sendo, tratou-se a 2',6'-di-hidroxacetofenona (**13**) com cloreto de benzilo, em dimetilformamida com carbonato de potássio anidro e refluxando durante uma hora. Desses modo foi obtido o produto pretendido, a 2'-benziloxi-6'-hidroxacetofenona (**21**), embora em rendimento pouco satisfatório (42 %). Como alternativa ensaiou-se então outro método diferente e referido por Jain⁷⁸ *et al.*. Tal método consiste no tratamento da 2',6'-di-hidroxacetofenona com cloreto de benzilo, em acetona com carbonato e iodeto

de potássio, a refluxo durante oito horas. Tal procedimento permitiu a obtenção da 2'-benziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (**21**) pretendida em bom rendimento (77 %). Trata-se de um método que usa condições de reacção mais suaves e de mais fácil isolamento do produto de síntese, condições essas que acarretarão, possivelmente, um melhor rendimento de produto.

Com o objectivo de melhorar ainda mais o rendimento da síntese da 2'-benziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (**21**) foi testado um terceiro método, referido também por Tsukayama⁵⁵ *et al.*. Este consiste no tratamento da 2',6'-di-hidroxi-acetofenona (**13**) com cloreto de benzilo, em hexametilfosforotriamida (HMPT) com carbonato de potássio anidro, a uma temperatura de 100 °C durante uma hora e meia.

Tal método permitiu efectuar a pretendida monobenzilação, de forma selectiva, em bom rendimento (92 %). Porém, há que referir que este método é muito mais dispendioso que o anterior, devido ao custo elevado da HMPT.



A - DMF/K₂CO₃, BzCl, refluxo 1 hora.

B - Acetona/K₂CO₃/KI, BzCl, refluxo 8 horas.

C - 1° HMPT/K₂CO₃, BzCl, 100 °C durante 1,5 horas.

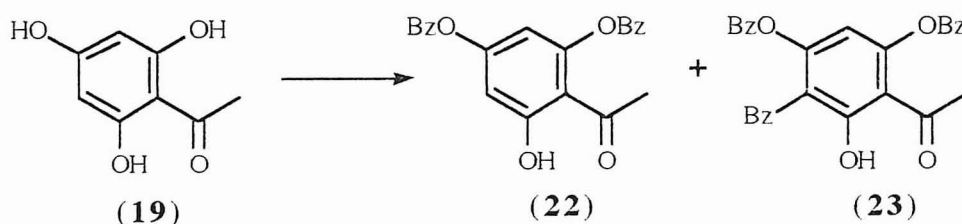
2° HCl (aq.), 60-70 °C durante 1 hora.

Esquema 3

Após se ter terminado o estudo da monobenzilação da 2',6'-di-hidroxi-acetofenona (**13**), tornou-se necessário pesquisar as melhores condições para se efectuar a dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona (**19**).

Os dois primeiros métodos usados na monobenzilação, anteriormente referida, não são os melhores para a pretendida dibenzilação da 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona. Isto fica a dever-se ao facto de originarem misturas de

2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (**22**) e de 2'-hidroxi-3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-acetofenona (**23**)^{51,78} (Esquema 4). Por esse facto, e antes de utilizar o método dispendioso em que se usa a HMPT como solvente, utilizou-se a já referida modificação do método de Johnstone e Rose⁷⁶ para tentar obter a pretendida acetofenona dibenzilada (**22**). Contudo, também por esse processo se obteve uma mistura das acetofenonas (**22**) e (**23**) (Esquema 4). Em consequência de tais processos originarem misturas, foi necessário recorrer àquele que usa HMPT. A 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona (**19**) foi tratada com cloreto de benzilo, em HMPT com carbonato de potássio anidro, tendo-se obtido a 2',6'-dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (**22**) em bom rendimento (81 %).



Esquema 4

2.2.3 - Caracterização estrutural de acetofenonas.

Todas as acetofenonas obtidas foram caracterizadas por RMN de ¹H e de ¹³C (neste caso para a grande maioria) e por espectrometria de massa.

A partir dos espectros de RMN de ¹H identificaram-se os sinais, em forma de singuleto, correspondentes:

- Aos protões dos metilos dos grupos acetilo a δ 2.5-2.6 ppm;
- Ao protão do grupo hidroxilo em ligação de ponte de hidrogénio [excepto na acetofenona (**15**)], a δ 12-14 ppm;
- Aos protões dos substituintes metoxilos das acetofenonas (**14**), (**15**) e (**20**) a δ 3.7-3.9 ppm;
- Aos protões de $\underline{\text{CH}}_2$ dos grupos substituintes benziloxilos das acetofenonas (**21**), (**22**) e (**23**) a δ 5.1-5.6 ppm;

- Aos protões de $\underline{\text{CH}}_2$ do substituinte C-benzilo da acetofenona (23) a δ 3.9 ppm.

Nos espectros de RMN de ^1H das acetofenonas (14) e (21) os sinais correspondentes a H-3' e a H-5' aparecem na forma de dois dupletos, e o de H-4' aparece na forma de um triplete na gama de frequências típicas de protões aromáticos. O sinal de H-4' aparece a valores de frequência mais elevados do que os de H-3' e H-5', devido ao efeito desprotector do grupo carbonilo. No espectro de RMN de ^1H da 2',6'-dimetoxi-acetofenona (15), identifica-se o sinal, sob a forma de um duplete, correspondente à ressonância de H-3' e H-5', devido a estes protões serem equivalentes.

Nos espectros de RMN de ^1H das acetofenonas (20) e (22) os sinais correspondentes a H-3' e H-5' aparecem na forma de dupletos, podendo-se determinar as correspondentes constantes de acoplamento a quatro ligações, $4J$ 2.4-2.6 Hz. No caso da acetofenona (23) identifica-se o sinal de H-5' em forma de um singuleto, uma vez que a posição 3' se encontra substituída. Estes espectros apresentam também dois sinais, em forma de singuleto, próximos de δ 5 ppm, os quais se devem à ressonância dos protões de $\underline{\text{CH}}_2$ dos grupos benziloxilo. Contudo, o sinal de $\underline{\text{CH}}_2$ dos grupos 4'-benziloxilo aparece a valores de frequência mais elevados do que o do correspondente do grupo 2'-benziloxilo. Este facto deve-se ao efeito desprotector do grupo carbonilo, conforme já referido.

A partir dos espectros de RMN de ^{13}C identificam-se facilmente os sinais de alguns carbonos, por aparecerem em determinadas gamas características. Assim sendo:

- O sinal do carbono do metilo dos grupos acetilo surge a δ 33-35 ppm e o dos grupos metoxilos a δ 55.5 ppm;
- O sinal do carbono de $\underline{\text{CH}}_2$ dos grupos benziloxilo surge a δ 71-72 ppm;
- Os sinais dos carbonos aromáticos directamente ligados a metoxilos e benziloxilos surgem a δ 161-168 ppm;
- O sinal do carbono dos grupos carbonilos surge a δ 203-206 ppm.

Todos os assinalamentos dos outros carbonos foram baseados em dados da literatura⁷⁹ e nos dados obtidos a partir do espectro de RMN de ¹³C com acoplamento de próton da 2'-benziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (**21**). Este espectro permitiu assinalar inequivocamente a ressonância dos seus carbonos aromáticos e confirmar a dos alifáticos.

O sinal de C-3' aparece como um duplo duplete, devido aos acoplamentos a uma e a três ligações com H-3' e H-5', respectivamente, e a uma frequência menor (δ 102.9 ppm) do que o sinal de C-5' (δ 111.7 ppm), o qual aparece como um duplo tripleto, devido ao seu acoplamento, a uma ligação, com H-5' e a três ligações com H-3' e com o próton do grupo 6'-hidroxilo. O sinal de C-6' aparece como um duplete, devido ao seu acoplamento, a três ligações, com H-4' e a uma frequência menor do que a do sinal correspondente a C-2'. Este aparece como um multiplete, a δ 165.4 ppm, devido ao seu acoplamento a três ligações com H-4' e com os prótons do $\underline{\underline{\text{CH}}}_2$ do grupo benziloxilo. O sinal de C-4', tal como já referido para H-4', sofre o efeito desprotector do grupo carbonilo.

Os espectros de RMN de ¹³C das acetofenonas (**22**) e (**23**) apresentam, entre si, algumas diferenças significativas. O do composto (**22**) apresenta mais um sinal na gama de frequências típicas de carbonos saturados, a δ 28.5 ppm, o qual se deve à ressonância do carbono de $\underline{\underline{\text{CH}}}_2$ do grupo 3'-benzilo. A presença deste grupo substituinte origina um desvio no sinal do carbono ao qual se encontra directamente ligado [de δ 92,6 ppm (**22**) para δ 110.5 ppm (**23**)]. Estes espectros também permitiram verificar que:

- O sinal de C-1 do fenilo do substituinte benzilo aparece a um valor de frequência (δ 141.0 ppm) mais elevado do que os sinais correspondentes dos grupos benziloxilo ($\delta \sim 136$ ppm);

- Os sinais devidos à ressonância de $\underline{\underline{\text{CH}}}_2$ do grupo 4'-benziloxilo também sofrem o efeito do carbonilo, com valores de desvios químicos mais elevados do que os dos correspondentes do 2'- e 6'-benziloxilo.

O espectro de RMN de ¹³C com acoplamento de próton da acetofenona (23) permitiu concluir que o substituinte benzilo se encontra ligado ao carbono já mencionado (C-3') e não no outro possível (C-5'). Deste modo, o sinal correspondente à ressonância de C-5' aparece na forma de duplete, devido ao acoplamento a uma ligação com H-5'. Porém se o substituinte benzilo se encontrasse ligado nesse carbono (C-5') o sinal correspondente a C-3' apareceria na forma de um duplo duplete, devido ao acoplamento a uma ligação com H-3' e a três ligações com o próton do grupo 2'-hidroxilo.

2.2.4 - Benzilação de hidroxibenzaldeídos.

Quando se pretende sintetizar flavonoides com substituintes hidroxilo no anel B, torna-se necessário realizar as transformações seguintes:

- a) Derivatizar esses mesmos grupos nos reagentes de partida que irão originar esse referido anel B (no nosso caso são os hidroxibenzaldeídos);
- b) Clivar esses grupos protectores, regenerando, desse modo, os grupos hidroxilo nas moléculas finais dos flavonoides a obter.

Procedeu-se, por isso, à benzilação de 3- e 4-hidroxibenzaldeídos segundo o método referido por Farkas⁶⁶ *et al.*. Este consiste no tratamento dos hidroxibenzaldeídos com cloreto de benzilo, em DMF com carbonato de potássio anidro, a uma temperatura de 100 °C e durante duas horas. Obtiveram-se os correspondentes 3- e 4-benziloxibenzaldeídos com rendimentos de 84 % e 87 %, respectivamente.

Estes dois compostos foram caracterizados por RMN de ¹H e de ¹³C. Nos espectros de ¹H identificaram-se os sinais, em forma de singuleto, do próton do grupo carbonilo a δ 10 ppm e dos prótons CH_2 benzílicos a δ 5.1 ppm. No caso do 3-benziloxibenzaldeído todos os sinais dos restantes prótons aromáticos aparecem em forma de um multiplete, enquanto que no caso do 4-benziloxibenzaldeído se conseguem identificar dois pares de dupletos correspondentes a um sistema AB, originado pelo anel aromático

para-substituído, e ainda um multiplete correspondente à ressonância dos restantes prótons aromáticos.

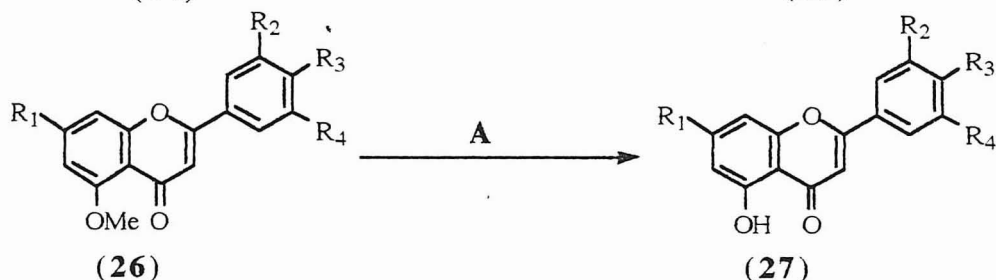
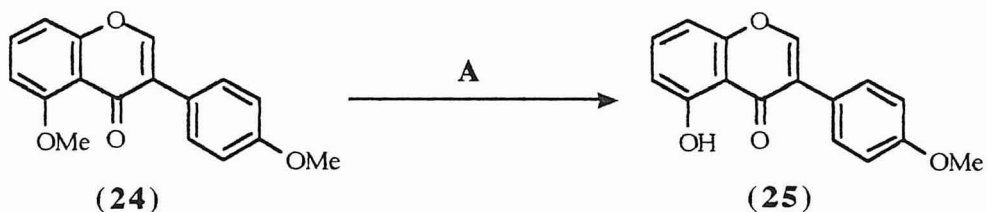
A partir dos espectros de RMN de ¹³C identificaram-se os sinais correspondentes às ressonâncias dos carbonos carbonílicos a δ 191 e 192 ppm, dos carbonos directamente ligados ao grupo benziloxilo a δ 159 e 164 ppm e ainda os de $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ benzílico a δ 70 ppm. Todos os sinais dos outros carbonos foram assinalados com base na literatura⁸⁰ e na regra empírica dos efeitos aditivos, originados na ressonância dos carbonos aromáticos, pelos substituintes benziloxilo e carbonilo⁸⁰.

2.3 - Desalquilação de compostos fenólicos.

2.3.1 - Desmetilação de metoxicalconas, flavonas e isoflavonas.

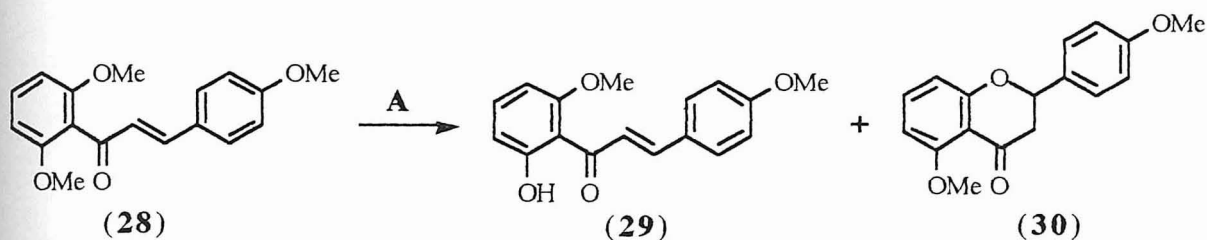
No seguimento do que se havia referido anteriormente e para se obterem 5-hidroxi-flavonoides, ou calconas com o grupo hidroxilo em posição equivalente à desses flavonoides, procedeu-se à desmetilação dos correspondentes compostos metoxilados com cloreto de alumínio em acetonitrilo, ambos anidros⁷¹.

Deste modo, a desmetilação da isoflavona (**24**) e das flavonas (**26.a** e **26.b**) originou a correspondente 5-hidroxi-isoflavona (**25**) e as 5-hidroxi-flavonas (**27**) (**17**), respectivamente, em bons rendimentos, (86-92 %). Porém, a desmetilação da 2',6'-dimetoxicalcona (**28**) originou a correspondente 2'-hidroxicalcona (**29**), (60 %), juntamente com a 4',5-dimetoxiflavanona (**30**), (25 %), (Esquema 5). Esta última deriva da ciclização da 2'-hidroxicalcona (**29**), catalisada pelo ácido clorídrico que é usado no segundo passo do processo de desmetilação.



a) $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=OMe$
 b) $R_1=R_2=R_3=R_4=OMe$

27) $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=OMe$
 17) $R_1=R_2=R_3=R_4=OMe$;

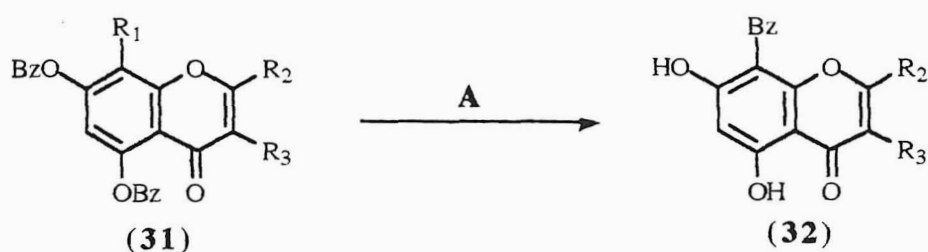


A - 1^o $AlCl_3$ (anidro)/MeCN (anidro), 10 horas de refluxo.
 2^o HCl (aq.), 60 °C durante 3 horas.

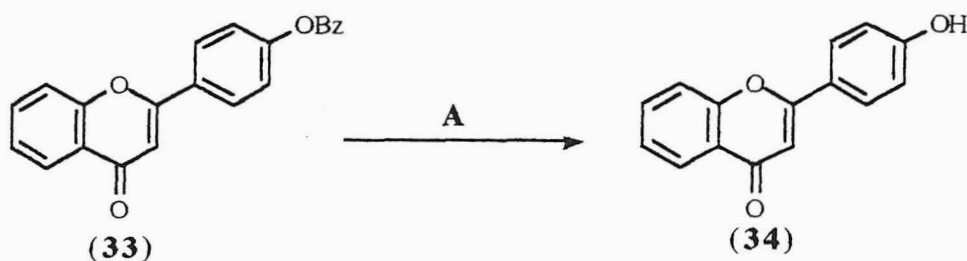
Esquema 5

2.3.2 - Desbenzilação de benziloxiflavonas e isoflavonas.

Como já foi referido, a desbenzilação de benziloxi-isoflavonas por hidrogenólise catalítica, (H_2 , Pd-C), constitui, geralmente, um processo que pode envolver a formação de produtos secundários^{66,67}, embora existam publicados alguns trabalhos referindo tal método como eficiente^{59,82,83}. Houve, assim, a preocupação de encontrar um método sem ambiguidades, suave e originando bons rendimentos. Esse método consiste em hidrogenólise catalítica de transferência, utilizando formato de amónio e Pd-C em acetona a refluxo, numa modificação do referido por Bieg e Szeja⁶⁰. A sua aplicação a isoflavonas (31) e a flavonas (33), conduziu à obtenção dos produtos desejados, em qualquer dos casos, em bons rendimentos (> 95 %).



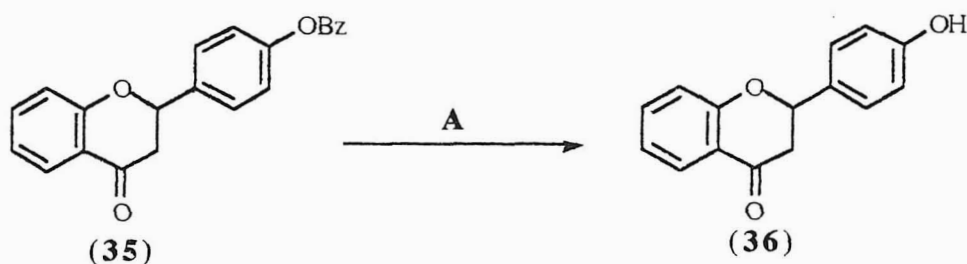
- a) $R_1=R_2=H$; $R_3=-C_6H_4-4-OCH_3$
 b) $R_1=Bz$; $R_2=H$; $R_3=-C_6H_4-4-OCH_3$
 c) $R_1=R_3=H$; $R_2=-C_6H_4-4-OCH_3$
 d) $R_1=Bz$; $R_3=H$; $R_2=-C_6H_4-4-OCH_3$



A - $NH_4HCO_2/Pd-C$; acetona, 1 hora de refluxo.

Esquema 6

A aplicação do referido método de hidrogenólise catalítica de transferência a uma pequena quantidade de substância de 4'-benziloxiflavanona (35), originou uma mistura de três produtos de Rf muito próximos e de difícil separação. Atendendo a esse facto e também a que Krishnamurty e Sathyanarayana⁸⁴ demonstraram que a hidrogenólise catalítica de transferência de flavanonas, com formato de sódio-ácido fórmico e Pd-C, originou 2'-hidroxi-di-hidrocalconas, resolveu-se efectuar a desbenzilação da 4'-benziloxiflavanona (35) pelo processo de hidrogenólise catalítica, (H_2 , Pd-C), tendo-se obtido a 4'-hidroxiflavanona (36) em bom rendimento (92 %).



A - $H_2/Pd-C$; MeOH/Acetato de etilo.

Esquema 7

A discussão da caracterização estrutural das calconas, flavonas e isoflavonas referidas neste capítulo será efectuada em capítulos posteriores.

**Capítulo A₃ - Calconas, di-hidrocalconas e (2-Hidroxifenil)-
-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetonas**

3.1 - Calconas.....	30
3.1.1 - Introdução	30
3.1.2 - Métodos de síntese de calconas	31
3.1.3 - Síntese de calconas no presente trabalho	33
3.1.4 - Caracterização estrutural de 2'-hidroxicalconas	35
3.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e de ¹³ C	35
3.1.4.1.1 - 2'-Hidroxicalconas substituídas somente no anel B	35
3.1.4.1.2 - 2'-Hidroxicalconas substituídas nos anéis A e B	42
3.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa	43
3.2 - Di-hidrocalconas.....	44
3.2.1 - Introdução.....	44
3.2.2 - Métodos de síntese de di-hidrocalconas	45
3.2.3 - Síntese de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidro- -calcona.....	46
3.2.4 - Caracterização de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di- -hidrocalcona	46
3.3 - (2-Hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetonas.....	47
3.2.1 - Introdução.....	47
3.2.2 - Métodos de síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aril- -(1E,3E)-butadienil]cetonas	48
3.3.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]- cetonas no presente trabalho	48
3.3.3 - Caracterização estrutural de (2-hidroxifenil)-[4-aril- -(1E,3E)-butadienil]cetonas e (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)- -3,5-dimetil-(1,3,5)-hexatrienil]cetonas	53
3.3.3.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e de ¹³ C	53
3.3.3.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	61

3.1 - Calconas.

3.1.1 - Introdução.

As benzilideno-acetofenonas, também denominadas de calconas, constituem uma classe de pigmentos de grande ocorrência natural. Estes compostos têm sido isolados a partir de diferentes partes de plantas: raízes, caules, folhas, flores e frutos; em estado "livre" ou em formas "combinadas" como glicosídeos¹⁴.

A calcona não substituída não foi ainda encontrada como produto natural, embora se encontrem alguns dos seus derivados mais simples, tais como, a 4'-hidroxi ou 4'-metoxicalcona. Porém, a maioria das calconas naturais são substituídas em ambos os seus anéis aromáticos, em maior ou menor extensão, sendo os substituintes mais encontrados, os grupos hidroxilo, metoxilo, metilo e isopentenilo.

As calconas têm sido objecto de estudos diversos. Esses compostos formam um grupo importante de compostos orgânicos, apresentam propriedades biocidas, biológicas e farmacológicas^{14,17,85,86} significativas e são intermediários importantes na síntese e biossíntese doutros flavonoides⁹⁰⁻⁹³.

As calconas são o intermediário central C₁₅ da biossíntese de todos os flavonoides, e após isomerização, pela enzima calcona isomerase, as flavanonas resultantes dão origem a quase todas as classes de flavonoides.

De entre o elevado número de possíveis aplicações que lhes podem ser atribuídas, poderão referir-se algumas das mais importantes: agentes anti-cancerosos, vasodilatadores, protectores da fragilidade capilar, tranquilizantes, antibióticos, bactericidas, fungicidas, insecticidas e repelentes de insectos, inibidores de enzimas, etc. Podem-se referir ainda as aplicações potenciais como novos materiais ópticos orgânicos no campo da tecnologia das telecomunicações e ópticas integradas⁹⁴.

Também têm sido usadas, como intermediários, na síntese de quase todas as classes de flavonoides, de tal forma que a sua ciclização representa um dos

estudos reaccionais efectuados mais exaustivamente. Nos capítulos seguintes deste trabalho discutir-se-ão diferentes condições para tal tipo de ciclização, obtendo-se diferentes classes de flavonoides.

3.1.2 - Métodos de síntese de calconas.

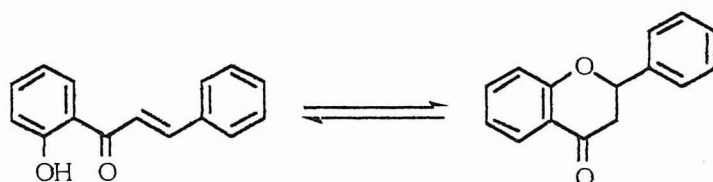
As calconas podem ser sintetizadas por uma grande variedade de métodos, a partir de precursores simples. Contudo, existem três desses métodos que são os mais difundidos na literatura^{90,91,93,95-100}, a saber:

1° Condensação aldólica, catalizada por ácido ou base, de 2'-hidroxiacetofenonas e benzaldeídos adequadamente substituídos;

2° - Condensação de ácido cinâmico e de alguns dos seus derivados com benzeno e derivados;

3° - Isomerização de flavanonas (Esquema 8).

A ciclização de calconas em flavanonas é favorecida em meio ácido forte ou base fraca. Deste modo, a referida condensação aldólica catalizada por ácido origina o par de isómeros calcona-flavanona, ou mesmo só flavanona.



Esquema 8

Na condensação aldólica, em meio alcalino, de derivados de 2'-hidroxiacetofenona com derivados de benzaldeído é geralmente usado hidróxido de sódio ou potássio como base; no entanto piperidina e hidreto de sódio foram também usados em condensações desse tipo. A quantidade de base utilizada tem variado muito, tanto é catalítica como extremamente elevada. Tal reacção pode ser feita à temperatura ambiente durante 2-48 horas, ou sob refluxo durante 1-12 horas. Os melhores rendimentos são obtidos quando os compostos de partida (2'-hidroxiacetofenonas e benzaldeídos) têm os grupos

hidroxilo protegidos por metilação, benzilação, benzoilação ou metoximetilação. Contudo, também se podem obter bons rendimentos a partir de poli-hidroxi-acetofenonas se a condensação for efectuada a 0 °C.

No procedimento experimental da referida condensação, adiciona-se uma solução aquosa de base a uma solução alcoólica de benzaldeído e acetofenona, adequadamente substituídos, sendo, por vezes, necessário adicionar alguns mililitros de dimetilsulfóxido⁶⁵ para tornar homogénea a mistura resultante. Contudo, existem algumas alternativas a este procedimento experimental, as quais se traduzem no uso de um só solvente, o álcool absoluto¹⁰¹ ou a dimetilformamida¹⁰², em condições anidras, ou na utilização de condições de interface sólido-líquido.

O álcool absoluto como único solvente e quantidade catalítica de base têm sido usados¹⁰¹ na síntese de calconas que não tenham grupos hidroxilo ou que os tenham derivatizados. Nesse caso, as calconas assim formadas não necessitam de purificação posterior, porque vão precipitando à medida que se vão formando.

A utilização da DMF na síntese de calconas permite reduzir o tempo da condensação de algumas horas para cerca de 10 minutos a refluxo¹⁰². Este melhoramento no procedimento experimental pode ser atribuído ao excelente poder como solvente e à alta constante di-eléctrica da DMF. Esta, quando dissolve os compostos iónicos, solvata fortemente os catiões e deixa os aniões relativamente livres e reactivos, facilitando deste modo a reacção.

Nas condições de interface sólido-líquido¹⁰³, as 2'-hidroxi-acetofenonas e benzaldeídos, adequadamente substituídos, dissolvidos em etanol são tratados com um catalizador à base de hidróxido de bário (C-200). Após refluxo de 4 horas a mistura reaccional é tratada com uma solução aquosa de ácido clorídrico, originando assim a calcona correspondente.

Um outro método da síntese de calconas envolve a condensação de ácido cinâmico ou de cloreto de cinamoílo com benzeno poli-hidroxilado⁹⁰. Deste modo, podemos obter poli-hidroxicalconas, usando trifluoreto de boro ou

ácido fosfórico, no primeiro caso, e tricloreto de alumínio, no segundo caso, como ácidos de Lewis. Contudo, quando se usa o floroglucinol e tricloreto de alumínio, a 2',4',6'-tri-hidroxicalcona, inicialmente formada, cicliza em 5,7-di-hidroxi-flavanona.

As calconas também podem ser obtidas por condensação de cloreto de cinamoílo com éteres fenólicos^{90,104}, em sulfureto de carbono, tendo o cloreto de alumínio como catalizador.

O tratamento de flavanonas com base forte origina abertura do seu anel heterocíclico e a correspondente isomerização em 2'-hidroxicalconas (Esquema 8), após precipitação com ácido diluído, a frio. Para esta conversão ser quantitativa é necessário que não exista o grupo 5-hidroxilo ou que exista protegido⁹¹.

As polimetoxicalconas também se podem transformar noutras calconas, por desmetilação total ou selectiva. Estas podem ser feitas com brometo de piridínio⁶⁸ ou tricloreto de alumínio em acetonitrilo (Ver cap. A₂-2.3.1) ou benzeno⁷⁰, respectivamente.

Na síntese das calconas formam-se sempre os isómeros *trans*, os quais podem ser convertidos, se tal for necessário, nos isómeros *cis* por irradiação com luz ultravioleta^{105,106}.

3.1.3 - Síntese de calconas no presente trabalho.

Neste trabalho efectuou-se a síntese de 2'-hidroxicalconas só substituídas no anel B (37) (Esquemas 9) e de outras substituídas nos anéis A e B [(28), (29) e (38) segundo o método reaccional apresentado no esquema 10]. Nestas sínteses seguiu-se o método proposto por Obara^{82,97} *et al.*, ligeiramente modificado, do ponto de vista das quantidades utilizadas de base e de derivado de benzaldeído. Este método originou bons resultados e, além disso, a purificação do produto final foi bastante simples. Deste modo, fez-se a adição, com agitação magnética, de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60% a

uma outra de acetofenona em metanol, logo seguida da do benzaldeído requerido, à temperatura ambiente, durante o tempo adequado. Após este período fez-se a precipitação de calcona adicionando uma mistura de gelo e ácido clorídrico aquoso. O resíduo sólido obtido foi retomado em clorofórmio e a solução resultante foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Esta operação tem por objectivo eliminar o ácido benzóico formado a partir do excesso de benzaldeído usado na síntese referida anteriormente.

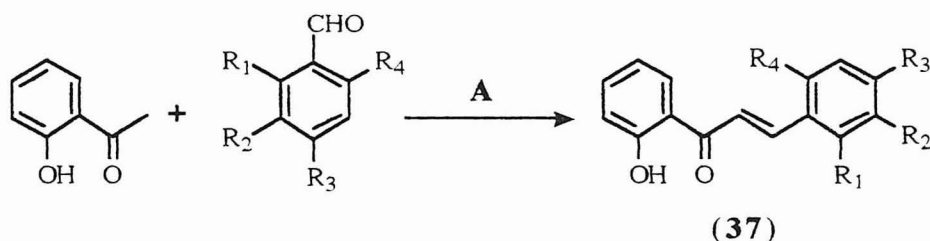
A utilização deste método permitiu verificar que:

- A presença, nas acetofenonas, do grupo 2'-hidroxilo livre ou derivatizado não interfere negativamente nos rendimentos das sínteses de calconas, porque bons rendimentos foram obtidos nesses casos;

- Nesses tipos de síntese deve-se usar sempre metanol em vez de outros álcoois primários (por ex. etanol ou propanol), evitando, desse modo, a formação de produtos secundários, as (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas, como veremos mais adiante;

- Quando se utiliza benzaldeído (não substituído) ou benzaldeídos metoxilados, estes devem ser usados em maior quantidade do nos casos em que se usam benzaldeídos clorados, relativamente à quantidade de 2'-hidroxil-acetofenona;

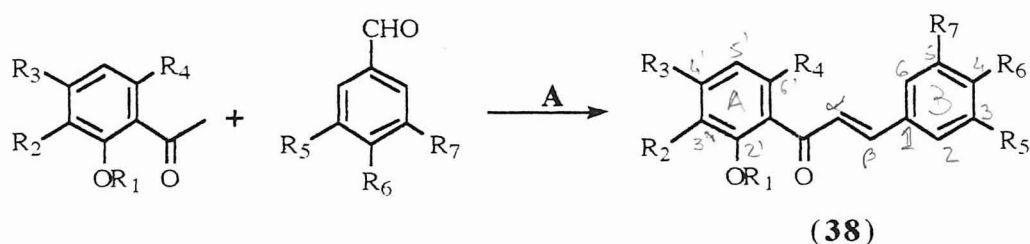
- Quando se utilizam 2'-hidroxil-acetofenonas com substituintes metoxilo ou benziloxilo que estejam em conjugação com o grupo carbonilo, o tempo de reacção aumenta significativamente (nalguns casos passou de 3 para 15-20 horas). Tal facto resulta, provavelmente, da referida conjugação tornar mais difícil a formação do carbanião no CH₃ do grupo acetilo e, conseqüentemente, a condensação aldólica.



A - MeOH, NaOH/H₂O, 3 horas à temperatura ambiente.

- | | |
|---|---|
| a) R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = H | b) R ₂ = R ₃ = R ₄ = H, R ₁ = Cl |
| c) R ₂ = R ₄ = H; R ₁ = R ₃ = Cl | d) R ₂ = R ₃ = H; R ₁ = R ₄ = Cl |
| e) R ₁ = R ₄ = H; R ₂ = R ₃ = Cl | f) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = Cl |
| g) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = Me | h) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = OMe |
| i) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = OBz | |

Esquema 9



A - MeOH, NaOH/H₂O, 15-20 horas à temperatura ambiente.

- | |
|---|
| a) R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = H; R ₄ = OBz |
| b) R ₁ = R ₂ = H, R ₃ = R ₄ = R ₅ = R ₆ = R ₇ = OMe |
| c) R ₁ = R ₂ = R ₅ = R ₇ = H; R ₃ = R ₄ = OBz, R ₆ = OMe |
| d) R ₁ = R ₅ = R ₇ = H; R ₂ = Bz, R ₃ = R ₄ = OBz, R ₆ = OMe |

Esquema 10

3.1.4 - Caracterização estrutural de 2'-hidroxicalconas.

A pureza das calconas obtidas foi verificada por cromatografia de camada fina de sílica. A sua caracterização estrutural foi efectuada recorrendo ao uso de técnicas analíticas actuais, como a espectrometria de massa e a espectrometria de ressonância magnética nuclear de ¹H e de ¹³C.

3.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C.

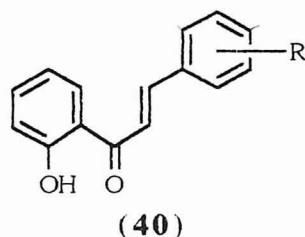
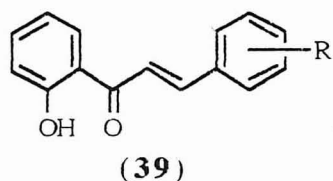
3.1.4.1.1 - 2'-Hidroxicalconas substituídas somente no anel B.

Nos espectros de RMN de ¹H identificam-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons olefínicos, nas gamas de δ 7.53-7.82 ppm para H-α e δ 7.78-8.30 ppm para H-β, (Tabela 1), em forma de dois dupletos. A

Tabela 1 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de 2'-hidroxicalconas (**37**).

Subst. \ H	OH-2'	3'	4'	5'	6'	α	β	2	3	4	5	6
H	12.82	7.03	7.49	6.94	7.92	7.65	7.92	7.65	7.43	7.43	7.43	7.65
2-Cl	12.70	7.03	7.51	6.94	7.90	7.63	8.30	-	7.76	7.36	7.36	7.36
2,4-(Cl) ₂	12.65	7.04	7.52	6.95	7.88	7.62	8.26	-	7.49	-	7.32	7.70
2,6-(Cl) ₂	12.60	7.03	7.51	6.94	7.84	7.82	7.98	-	7.39	7.21	7.39	-
3,4-(Cl) ₂	12.65	7.03	7.51	6.95	7.89	7.60	7.78	7.73	-	-	7.51	7.45
4-Cl	12.77	7.02	7.50	6.94	7.89	7.61	7.84	7.58	7.39	-	7.39	7.58
4-CH ₃	12.88	7.03	7.49	6.94	7.92	7.62	7.91	7.56	7.24	-	7.24	7.56
4-OCH ₃	12.95	7.02	7.48	6.93	7.92	7.54	7.90	7.62	6.95	-	6.95	7.62
4-OBz	12.94	7.02	7.48	6.93	7.91	7.53	7.90	7.62	7.02	-	7.02	7.62

determinação da constante de acoplamento (15-16 Hz) permitiu concluir que estes prótons se encontram numa configuração *trans*. Contudo, foi necessário determinar qual dos dois isómeros possíveis, (39) ou (40), estava presente.



Com esse objectivo, fez-se um estudo de efeito nuclear de Overhauser em dois compostos diferentes, a 4-cloro-2'-hidroxicalcona (37.f) e a 2,4-dicloro-2'-hidroxicalcona (37.c).

Começou-se por estudar o composto (37.f). Tendo-se verificado que irradiando H- α (δ 7.61 ppm) se observava um aumento ($\sim 4\%$) da intensidade do sinal correspondente a H-6' (δ 7.89 ppm), o qual só é compatível com a estrutura do isómero (39). Contudo, para confirmar este dado e tirando partido da maior separação existente entre os diferentes sinais de próton no espectro do composto (37.c), fez-se um estudo similar para este caso, assim:

- Irradiando separadamente H-6' (δ 7.88 ppm) e H-6 (δ 7.70 ppm) observa-se, em cada caso, um aumento da intensidade do sinal correspondente a H- α (δ 7.62 ppm);

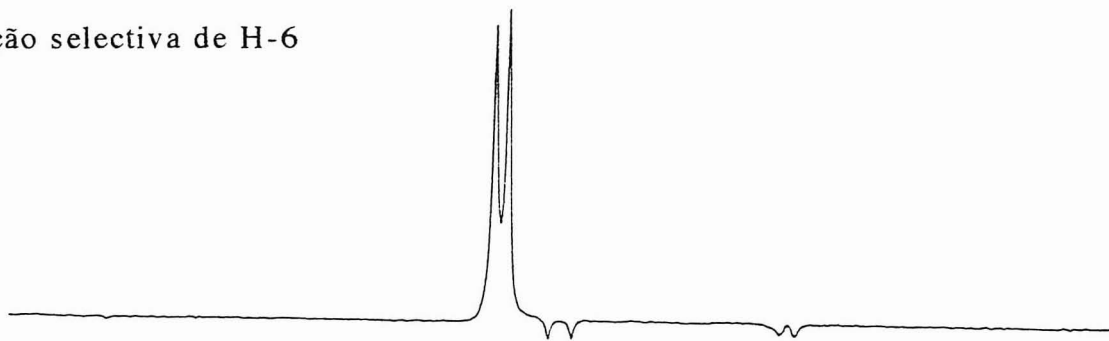
- irradiando H- α observa-se um aumento dos sinais correspondentes a H-6 e H-6';

- Irradiando H- β (δ 8.26 ppm), não se observam quaisquer efeitos nos restantes sinais do espectro.

Estes dados experimentais confirmam novamente a estrutura (39) como a correspondente ao isómero presente; indicam também que a conformação do anel B, em cada composto do tipo (37.c), só é compatível com a apresentada no esquema 9.

Todos estes dados obtidos em experiências de NOE foram confirmados por uma experiência de RMN bidimensional (NOESY).

Irradiação selectiva de H-6



Irradiação selectiva de H-6'

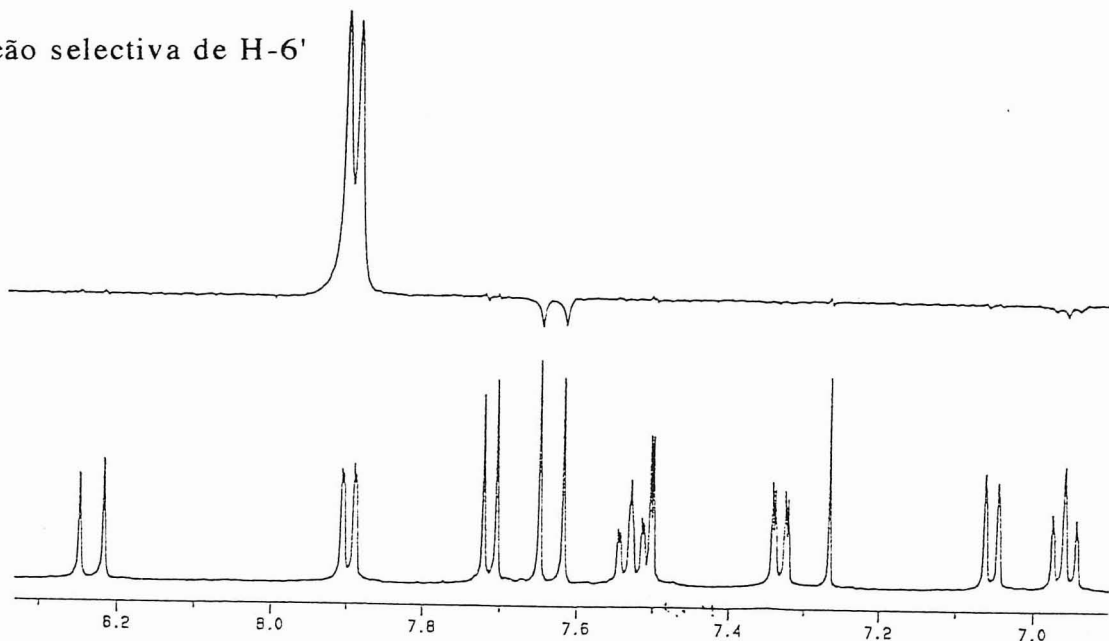


Figura 1 - Estudo de NOE da 2,4-dicloro-2'-hidroxicalcona (**37.c**).

Como resultado da referida configuração da dupla ligação e da conformação do anel B, existe uma aproximação espacial entre H- β e o substituinte 2-Cl, a qual origina uma interacção entre eles e consequentemente uma desprotecção em H- β . Tal facto, observa-se no caso da 2-cloro- (**37.b**), da 2,4-dicloro-2'-hidroxicalcona (**37.c**) e de forma menos acentuada na 2,6-dicloro-2'-hidroxicalcona (**37.d**).

A partir dos espectros de RMN de ^1H também se identifica, em forma de singuleto, o sinal correspondente à ressonância do protão do grupo hidroxilo, a δ 12.60-12.95 ppm. Tal valor de frequência indica que o referido protão se encontra em ligação de hidrogénio com o grupo carbonilo.

Este sinal aparece a δ 12.82 ppm no caso da 2'-hidroxicalcona não substituída; contudo, apresenta desvios ($\Delta\delta = 0.06$ a 0.13 ppm) para valores de frequência mais elevados no caso das calconas com substituintes metilo, metoxilo e benziloxilo no anel B e desvios ($\Delta\delta = -0.05$ a -0.22 ppm) para menores valores de frequência no caso dos compostos clorados no referido anel. Este facto deve-se ao efeito dador de electrões dos substituintes Me, OMe ou OBz e ao efeito sacador dos haletos; tais efeitos, através da conjugação do anel B com o sistema enona, tornam mais forte ou menos forte, respectivamente, a referida ligação de hidrogénio.

Os sinais correspondentes aos protões do anel A das diferentes calconas aparecem com multiplicidades e gamas características, de tal modo que:

- O sinal correspondente a H-5' aparece, geralmente, como um duplo tripleto, a δ 6.93-6.95 ppm, enquanto que o sinal correspondente a H-3' aparece como um duplo duplete, a δ 7.02-7.04 ppm;

- O sinal correspondente a H-4' aparece, geralmente, como um duplo tripleto, a valores de frequência mais elevados, δ 7.48-7.52 ppm, do que os correspondentes a H-3' e 5', devido ao efeito desprotector do grupo carbonilo;

- O sinal correspondente a H-6' aparece, geralmente, como um duplo duplete, a valores de frequência, δ 7.84-7.92 ppm, mais elevados do que os correspondentes a H-3', 4' e 5'. Tal facto, deve-se ao efeito desprotector, por conjugação, do grupo carbonilo e ao efeito anisotrópico da dupla ligação.

Os sinais correspondentes aos protões do anel B das diferentes calconas foram assinalados da seguinte forma:

- No caso da 2'-hidroxicalcona não substituída (**37.a**), esse assinalamento foi efectuado com auxílio de uma experiência bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear de desvios químicos (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$);

- No caso das calconas (**37.b-e**) os assinalamentos foram efectuados com base na multiplicidade dos sinais e com a ajuda de algumas experiências de RMN bidimensional, COSY homonuclear (**37.d**) e NOESY (**37.c**);

- Nos outros casos (**37.f-i**) os sinais correspondentes aos prótons do anel B aparecem na forma de dois dupletos, típicos de um sistema AB e correspondentes a um anel *para*-substituído.

Os dados obtidos a partir de RMN de ¹³C (Tabela 2) das calconas (**37.a-i**) confirmam as conclusões obtidas a partir dos RMN de ¹H, de tal forma que:

- Os sinais correspondentes a C-3' e a C-5' aparecem a δ 118.6-119.0 ppm;
- O sinal correspondente a C-6' aparece a valores de frequência mais elevados, δ 127.4-129.9 ppm, do que os de C-3' e C-5';
- O sinal correspondente a C-4' aparece a valores de frequência ainda mais elevados, δ 136.2-136.7 ppm, do que o de C-6'.

Os sinais correspondentes à ressonância de C-2' e de todos os carbonos ligados a oxigénios por uma ligação simples, aparecem a valores de frequência típicos, δ 161.2-166.6 ppm. O sinal correspondente à ressonância do carbono carbonílico aparece a valores característicos, δ 193.1-193.8 ppm, de carbonilos envolvidos em ligação de hidrogénio.

Os sinais correspondentes a C- α e a C- β da 2'-hidroxicalcona não substituída (**37.a**) aparecem a δ 120.1 e 145.5 ppm, respectivamente.

O sinal correspondente a C- α das calconas (**37.b-i**) apresenta desvios, relativamente ao da não substituída (**37.a**), para valores de frequência mais elevados quando os substituintes do anel B são sacadores de electrões, os haletos, e para menores valores de frequência quando os substituintes do anel B são dadores de electrões, metilo, metoxilo e benziloxilo, sendo este último efeito mais apreciável, como seria de esperar, no caso dos substituintes metoxilo e benziloxilo.

O sinal de C- β das calconas com substituintes dadores de electrões no anel B (**37.g-i**) permanece inalterável, relativamente ao da não substituída (**37.a**), enquanto que o das que têm substituintes halogénios apresentam um desvio para menores valores de frequência.

Tabela 2 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de 2'-hidroxicalconas (37).

Subst.	C	1'	2'	3'	4'	5'	6'	C=O	α	β	1	2	3	4	5	6
H		120.0	163.6	118.6	136.4	118.9	129.7	193.7	120.1	145.5	134.6	128.7	129.0	130.9	129.0	128.7
2-Cl		119.9	166.6	118.7	136.5	118.9	129.7	193.5	122.8	141.1	135.7	133.0	127.9	131.5	127.1	130.4
2,4-(Cl) ₂		119.8	163.7	118.7	136.7	118.9	129.6	193.2	123.1	139.8	131.6	136.3	128.6	136.9	127.6	130.3
2,6-(Cl) ₂		119.9	163.6	118.6	136.7	119.0	129.9	193.6	128.8	138.3	135.3	132.2	128.9	130.1	128.9	132.2
3,4-(Cl) ₂		119.6	163.6	118.7	136.7	118.9	129.6	193.1	121.7	142.4	134.6	129.8	133.4	134.8	131.0	127.6
4-Cl		119.9	163.6	118.7	136.5	119.0	129.6	193.4	120.5	144.0	136.8	129.8	129.3	133.0	129.3	129.8
4-CH ₃		120.1	163.6	118.6	136.3	118.8	129.6	193.8	119.0	145.6	131.9	128.7	129.8	141.6	129.8	128.7
4-OCH ₃		120.1	163.6	118.6	136.2	118.8	129.5	193.7	117.6	145.4	127.4	130.6	114.5	162.0	114.5	130.6
4-OBz		120.1	163.6	118.6	136.2	118.8	129.5	193.7	117.7	145.3	127.6	130.6	115.4	161.2	115.4	130.6

Estes dois últimos factos indicam que a deslocalização de carga ao longo da dupla ligação depende dos substituintes do anel B, e estão de acordo com o já referido sobre a força da ligação de hidrogénio.

Os assinalamentos dos carbonos do anel B das diferentes calconas foram efectuados da seguinte forma:

- No caso das 2'-hidroxicalconas (**37.a**) e (**37.f-h**) foram efectuados com auxílio de uma experiência bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear de desvios químicos (HETCOR, ¹H/¹³C);

- No caso das outras calconas halogenadas (**37.b-e**) e da calcona (**37.i**), seguiu-se a regra dos efeitos aditivos originados pelos substituintes nos carbonos de anéis aromáticos.

Todas estas experiências de correlação espectroscópica heteronuclear de desvios químicos (HETCOR, ¹H/¹³C) serviram também para confirmar os assinalamentos dos outros carbonos já referidos.

3.1.4.1.2 - 2'-Hidroxicalconas substituídas nos anéis A e B.

Todos os dados obtidos por interpretação dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C das 2'-hidroxicalconas (**37.a-i**) substituídas somente no anel B, puderam ser comparados com os correspondentes para as 2'-hidroxicalconas (**28**), (**29**) e (**38.a-d**) substituídas nos anéis A e B.

O desvio ($\Delta\delta = 0.72$ ppm) apresentado pelo sinal correspondente ao próton do grupo hidroxilo da 2'-benziloxi-6'-hidroxicalcona (**38.a**) para um valor de frequência superior, relativamente ao da 2'-hidroxicalcona (**37.a**), indica que a presença de um grupo dador de electrões no anel A, em conjugação com o grupo carbonilo, torna mais forte a ligação de hidrogénio estabelecida entre este último e o próton do grupo hidroxilo.

Este facto é ainda mais acentuado no caso das restantes calconas, porque se verifica um efeito aditivo dos grupos dadores de electrões, em conjugação com o grupo carbonilo, dos anéis A e B.

Os assinalamentos dos desvios químicos correspondentes aos prótons do anel A das calconas (28), (29) e (38) são similares aos das acetofenonas que foram utilizadas na sua síntese. Desse modo, as respectivas atribuições e justificações já foram referidas anteriormente.

Os sinais dos prótons do anel B das calconas (28), (29) e (38.c,d) aparecem na forma de dupletos resultantes dum sistema AB, originado por um anel *para*-substituído, em cada caso, enquanto que o assinalamento dos sinais da calcona (38.a) são semelhantes aos da calcona (37.a). O sinal correspondente à ressonância dos prótons das posições 2 e 6 da calcona (38.b) apresenta-se como um singuleto, a δ 6.84 ppm, devido ao seu modelo de substituição.

Os sinais correspondentes a H- α e a H- β identificam-se também como dois dupletos e com uma constante de acoplamento (15-16 Hz) que indica a presença de uma configuração *trans*.

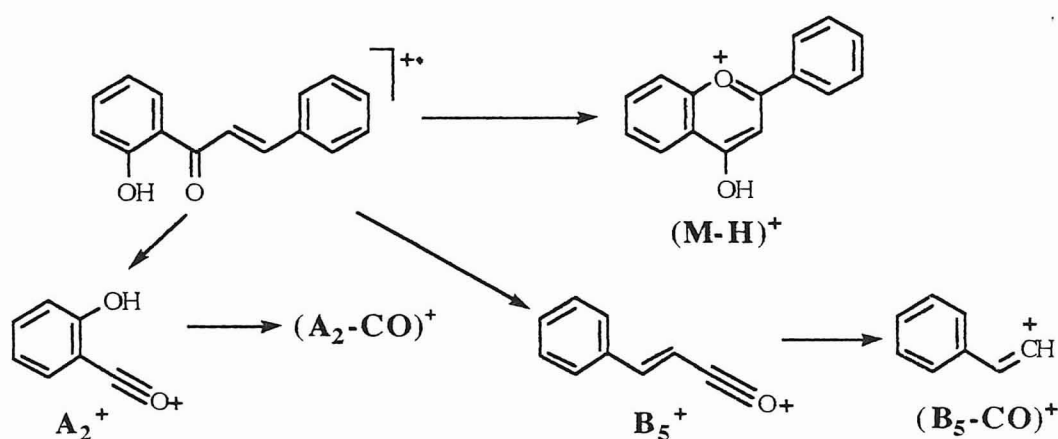
A partir dos espectros de RMN de ¹³C de calconas do tipo (28), (29) e (38), efectuaram-se os assinalamentos dos sinais correspondentes aos seus carbonos com base nas conclusões obtidas a partir dos espectros de RMN de ¹³C das acetofenonas que lhe deram origem, e de algumas calconas do tipo (37), embora no caso da calcona (38.b) se efectuasse ainda um estudo bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, ¹H/¹³C).

3.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.

Em espectrometria de massa de impacto electrónico, as calconas originam iões com grande intensidade relativa correspondentes aos fragmentos M⁺ e (M-H)⁺. Contudo, fragmentos muito frequentes e que são mais importantes do ponto de vista de elucidação estrutural, derivam da fissão das ligações em torno do grupo carbonilo^{7,107} (Esquema 11). A intensidade relativa dos iões correspondentes aos fragmentos A₂⁺, B₅⁺ e de outros derivados destes,

dependem do modelo de substituição de ambos os anéis A e B e, conseqüentemente, da estabilidade dos referidos fragmentos.

As calconas 2'-hidroxiladas, que foram as estudadas neste trabalho, originam iões que podem derivar das suas próprias fragmentações ou a partir das das correspondentes flavanonas isómeras, as quais se podem formar termicamente na fonte. Um desses iões que poderá resultar da fragmentação de flavanonas isómeras é o que surge a m/z 104, no espectro da 2'-hidroxicalcona (37. a), e que corresponde a um fragmento do tipo B_3^{+} (Ver cap. A₆- 6.1.4.2).



Esquema 11 - Algumas vias de fragmentação típicas de 2'-hidroxicalconas

3.2 - Di-hidrocalconas.

3.2.1 - Introdução.

As di-hidrocalconas são compostos directamente relacionados com as calconas, podendo ser obtidos a partir delas por redução da dupla ligação^{14,15, 108}.

As di-hidrocalconas têm sido extraídas de um grande número de fetos, gimnospérmicas e angiospérmicas, embora também possam ser encontradas num pequeno número de plantas inferiores.

A di-hidrocalcona não substituída é um composto único entre os compostos flavonoides, porque existe como produto natural não fenólico¹⁰⁸. Contudo, se existem como derivados simples, também ocorrem naturalmente como derivados altamente substituídos, com substituintes hidroxilo, metoxilo, metilo, etc.

Uma das principais funções das di-hidrocalconas nas plantas é o da sua protecção contra danos causados por microrganismos e ainda actuando como enfasiantes de insectos e herbívoros¹⁵.

Alguns derivados de di-hidrocalconas apresentam potente actividade microbiana e citotóxica e de inibição de algumas enzimas importantes para o bom funcionamento do organismo humano^{15,109-111}. Contudo, a principal aplicação encontrada para as di-hidrocalconas é a sua utilização como adoçantes não nutritivos de bebidas e alimentos^{15,84,112,113}. Vários estudos têm sido feitos para tentar encontrar uma relação entre os substituintes destes compostos e o seu sabor, amargo ou doce. Alguns desses estudos parecem indicar que pequenas variações nas moléculas, isto é, na posição e natureza dos grupos substituintes (açúcares e outros) dos anéis A e B, por vezes, podem causar grandes variações nas suas propriedades gustativas.

3.2.2 - Métodos de síntese de di-hidrocalconas.

As di-hidrocalconas são geralmente obtidas por redução catalítica de calconas e flavanonas^{108,114-117}. Contudo, esta transformação requer condições bem controladas de forma a evitar a redução do grupo carbonilo. Deste modo, tem-se tentado encontrar métodos de redução selectiva da dupla ligação de calconas.

Vários métodos foram ensaiados, com êxito, para a redução selectiva da dupla ligação de calconas, destacando-se, entre eles, os seguintes:

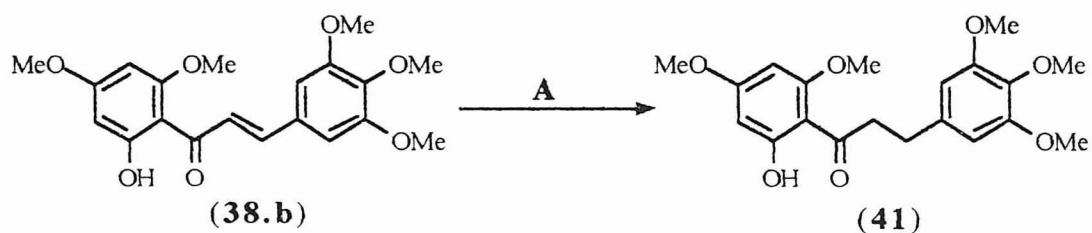
- 1 - Hidrogenação catalítica de transferência, usando Pd-C e formato de amónio-ácido fórmico ou trietilamina-ácido fórmico¹¹⁸;
- 2 - Redução selectiva com ditionito de sódio, em condições de transferência de fase¹¹⁹;
- 3 - Redução selectiva com boro-hidreto de sódio e cloreto de níquel¹²⁰.

Contudo, estes métodos apresentam ainda algumas limitações, tais como, fracos rendimentos e, alguns deles, só resultam em derivados de calconas com substituintes em determinadas posições.

Recentemente, foi verificado que aplicando o método de hidrogenação catalítica de transferência a flavanonas⁸⁴ obtém-se também di-hidrocalconas.

3.2.3 - Síntese de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona.

Aplicou-se o método de hidrogenação catalítica de transferência à hidrogenação da dupla ligação da calcona (**38.b**), tendo-se obtido a correspondente di-hidrocalcona (**41**) (Esquema 12). Tal método consiste no tratamento da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona (**38.b**) com formato de amónio e Pd-C em acetona, a refluxo durante uma hora, tendo-se obtido a 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (**41**) (89 %), por redução selectiva da dupla ligação da referida calcona.



A - $\text{NH}_4\text{HCO}_2/\text{Pd-C}$, acetona, 1 hora de refluxo.

Esquema 12

3.2.4 - Caracterização de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da di-hidrocalcona (**41**) apresentam características similares aos da calcona (**38.b**); contudo existem algumas diferenças acentuadas entre esses espectros dos dois tipos de compostos, devido à diferença estrutural existente entre elas. Desse modo, referem-se os sinais característicos da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (**41**):

- Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons α e β aparecem em forma de tripletos em gamas de desvios químicos característicos, δ 3.31 e 2.94 ppm, respectivamente;

- Os sinais correspondentes aos carbonos α e β surgem nas gamas de desvios químicos de carbonos alifáticos, δ 45.8 e 31.1 ppm, respectivamente;

- Os sinais correspondentes a H-2,6 e ao protão do grupo 2'-hidroxilo da di-hidrocalcona (**41**) apresentam um desvio de 0.4 ppm para valores de frequência, maior e menor, respectivamente, relativamente aos correspondentes sinais da calcona (**38.b**). Tais factos resultam da falta de conjugação entre o anel B e o grupo carbonilo, no caso da di-hidrocalcona, o que faz com que não haja desprotecção nos protões 2 e 6 e a ligação de hidrogénio existente entre o protão do grupo 2'-hidroxilo e o carbonilo seja menos intensa do que no caso da calcona;

- O efeito referido no item anterior, origina deslocamentos nos sinais dos carbonos C-1, C-4 e do grupo carbonilo de δ 131.1, 140.0 e 192.3 ppm para δ 137.5, 136.2 e 204.4 ppm, quando se comparam os espectros de ^{13}C da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona (**38.b**) e da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-penta-metoxi-di-hidrocalcona (**41**).

3.3 - (2-Hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetonas.

3.2.1 - Introdução.

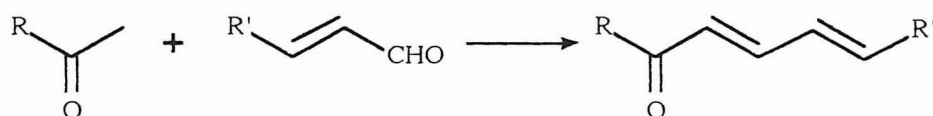
Não são conhecidos, até ao momento actual, compostos naturais com uma estrutura do tipo (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetona. Contudo, existem compostos naturais que são constituintes do chá, do tabaco e de alguns alimentos e que apresentam estruturas semelhantes a essas cetonas¹²¹⁻¹²³.

Estudou-se a síntese e caracterização de tais compostos, uma vez que eles, tais como as calconas no caso dos flavonoides, são intermediários importantes nas sínteses de 2- e 3-estirilcromonas e de 2-estiril-4-cromanonas efectuadas.

3.2.2 - Métodos de síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas.

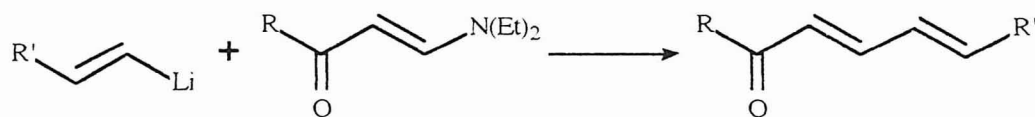
Devido ao pequeno número de referências à síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas e como elas se podem englobar no grupo dos compostos ceto-(E,E)- $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -diénicos, iremos apresentar os dois métodos mais usados na síntese deste grupo de compostos.

O primeiro envolve a condensação, em meio alcalino, de um aldeído α,β -insaturado com uma cetona, apropriadamente substituídos^{124,125,126} (Esquema 13).



Esquema 13

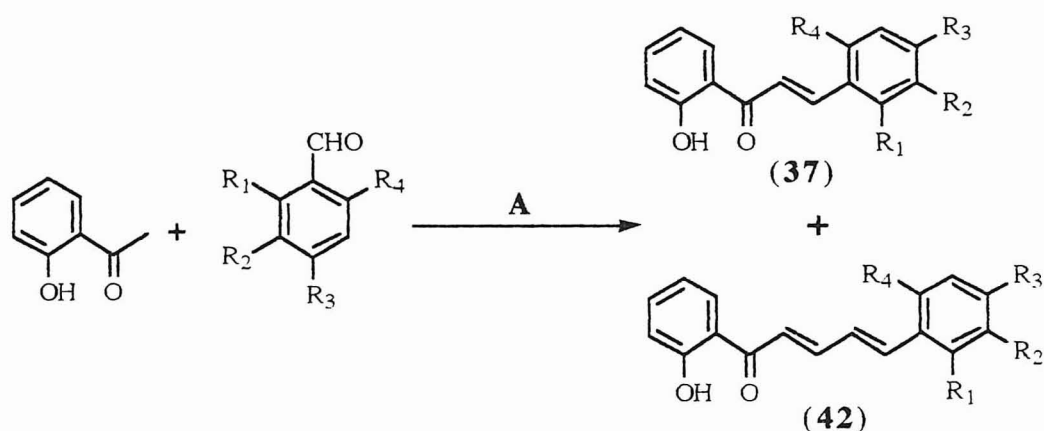
O segundo método consiste na reacção de Benary¹²⁷ (Esquema 14).



Esquema 14

3.3.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas no presente trabalho.

A condensação aldólica de 2'-hidroxi-acetofenona com derivados clorados de benzaldeído, em etanol e em presença de uma solução aquosa de hidróxido de sódio, origina não só as esperadas calconas do tipo (37. b-f), mas também as (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas¹²⁸ (42) (Esquema 15). A formação deste composto abriu o caminho para novas rotas de síntese de 2- e 3-estirilcromonas e de 2-estiril-4-cromanonas, e permitiu efectuar um estudo exaustivo e interessante sobre a configuração das suas duplas ligações.



A - MeOH, NaOH/H₂O, 3 horas à temperatura ambiente.

b) R₂ = R₃ = R₄ = H, R₁ = Cl

c) R₂ = R₄ = H; R₁ = R₃ = Cl

d) R₂ = R₃ = H; R₁ = R₄ = Cl

e) R₁ = R₄ = H; R₂ = R₃ = Cl

f) R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = Cl

Esquema 15

Com o objectivo de encontrar a origem dos dois carbonos extra, fez-se um estudo exaustivo sobre esta condensação aldólica. Para tal, partiu-se da hipótese de que um dos aldeídos, acetaldeído ou derivado de cinamaldeído, estivesse envolvido na síntese deste tipo de compostos (42). O acetaldeído poderia ser uma impureza do etanol usado como solvente e o derivado do cinamaldeído poderia ser uma impureza do benzaldeído reagente. Para testar tais possibilidades, efectuaram-se as seguintes experiências:

1^a - Uma certa quantidade de etanol, depois de tratada com solução de Fehling, foi destilada, sendo seguidamente usada em condensações de 2'-hidroxi-acetofenona com benzaldeídos adequados. Obtiveram-se não só as calconas (37. b-f) mas também compostos do tipo (42).

2^a - A adição de acetaldeído a uma mistura reaccional de 2'-hidroxi-acetofenona e 4-clorobenzaldeído, originou um aumento do rendimento de formação de (42. f), o qual passou de 12 % para 20 %.

3^a - Numa condensação de 2'-hidroxi-acetofenona e 4-clorobenzaldeído sob as condições alcalinas iniciais, mas substituindo o etanol por metanol, somente se verificou a formação da 4-cloro-2'-hidroxicalcona (37. f).

4^a - A condensação de 2'-hidroxi-acetofenona e 4-clorobenzaldeído sob as condições iniciais, mas substituindo o etanol por 1-propanol, originou a

formação da 4-cloro-2'-hidroxicalcona esperada, (37.f), e de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]cetona (43.a).

Os resultados obtidos na 3^a e 4^a experiências permitiram eliminar a possibilidade de cinamaldeídos serem impurezas dos benzaldeídos correspondentes. Os resultados obtidos na 1^a e 2^a experiências sugeriram que, sob as condições alcalinas de condensação, o etanol ou o 1-propanol foram oxidados, respectivamente, a acetaldeído ou a propionaldeído por um processo de Oppenauer. Apesar disso, os compostos (42) e (43.a) poderão ter sido formados por uma de duas vias de síntese diferentes, as quais consistiriam no seguinte:

I) Na condensação de 2'-hidroxi-acetofenona com o acetaldeído ou o propionaldeído formados, seguida de outra entre o produto resultante e o benzaldeído presente.

II) Na condensação do derivado de benzaldeído com o acetaldeído ou o propionaldeído formados, originando um derivado de cinamaldeído, o qual seria condensado, de seguida, com a 2'-hidroxi-acetofenona.

Com o objectivo de postular qual destas vias de síntese, I) ou II), de compostos do tipo (42) e (43.c) é a mais provável, efectuaram-se dois tipos experiências.

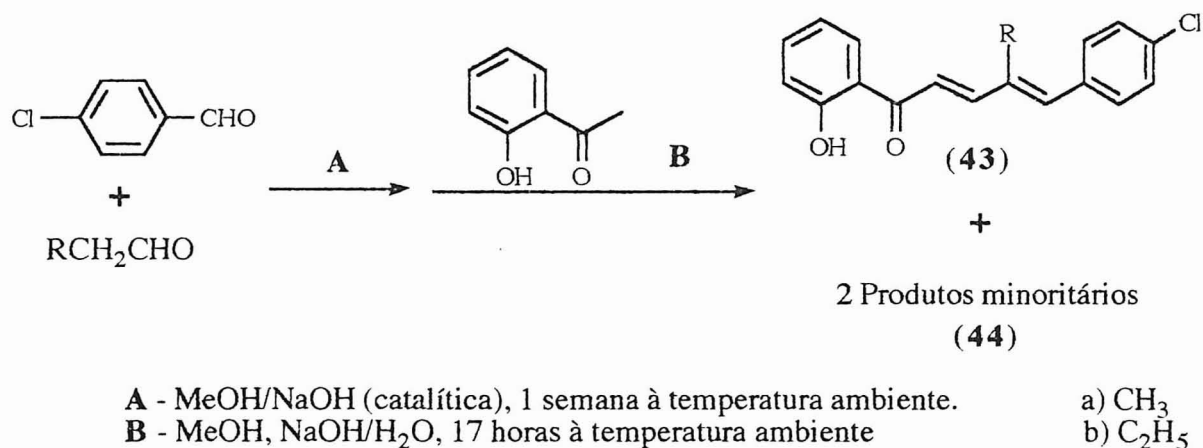
Na primeira dessas experiências pretendia-se efectuar a condensação, em meio alcalino, da 2'-hidroxi-acetofenona com o acetaldeído. Contudo, após vários ensaios, em diferentes condições experimentais (pH, adição de reagentes e tempo de reacção) os resultados foram negativos, isto é, a acetofenona de partida foi sempre recuperada, conclusão esta obtida por tlc e RMN de ¹H.

No segundo tipo de experiência pretendia-se efectuar a condensação do 4-clorobenzaldeído com o acetaldeído. Esta condensação foi efectuada em etanol, em presença de diferentes condições de base e de diferentes quantidades de acetaldeído. No entanto, esta reacção originava 4-clorobenzaldeído e um produto de cor castanha escura e muito polar. Este depois de

analisado por RMN de ^1H , parece indicar que houve polimerização. Tal conclusão foi tirada após observação do referido espectro de RMN, o qual apresenta sinais em forma de multipletos ("montanhas") a δ 0.5-4.5, 6.0-8.5 e 9.0-9.5 ppm.

Estes resultados parecem indicar que a via mais provável para a síntese dos compostos do tipo (42) e (43.c) é a II). Contudo, o cinamaldeído que se formará na condensação do benzaldeído com o acetaldeído, reagirá rapidamente com mais acetaldeído originando polímeros, o que não acontecerá quando em presença da 2'-hidroxi-acetofenona.

Foi, então, resolvido ensaiar-se a síntese de 4-clorocinamaldeídos α -substituídos (com grupos metilo e etilo), por condensação de 4-clorocinamaldeído com propionaldeído ou com butiraldeído, em metanol e em presença de uma quantidade catalítica de base. Após uma semana de tempo de reacção verificou-se, por controlo cromatográfico, o desaparecimento total do benzaldeído de partida e a formação de um novo produto. Desse modo, efectuou-se, em cada caso, de seguida, a condensação desse novo produto, sem purificação prévia, com a 2'-hidroxi-acetofenona. Como resultado obteve-se a esperada (2-hidroxifenil)-[3-alkil-4-(4-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona do tipo (43), como produto principal, e ainda dois outros compostos (44) em pequena quantidade (Esquema 16).



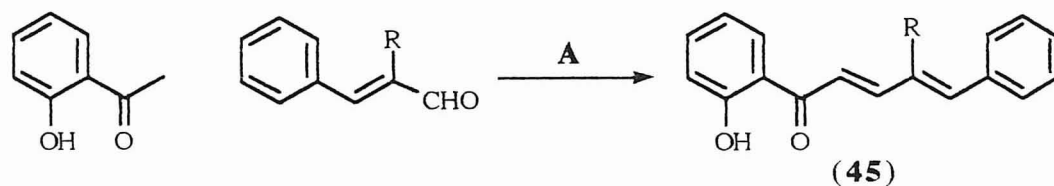
Esquema 16

Estes dois produtos secundários só foram caracterizados no caso em que se partiu inicialmente do propionaldeído. Tais compostos (**44.a₁** e **44.a₂**) continham três carbonos extra relativamente à (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**43.a**). Tal facto parece indicar que na primeira parte da reacção, aquando da síntese do α -metil-4-cloro-cinamaldeído, este se tenha condensado novamente com o propionaldeído, originando dois isómeros de 5-(4-clorofenil)-2,4-dimetil-2,4-pentadienal. Estes por condensação com a 2'-hidroxi-acetofenona, poderão ter originado dois isómeros de (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1,3,5)-hexatrienil]cetona (**44.a₁** e **44.a₂**).

Com o objectivo de testar esta hipótese e tentar obter mais quantidade dos compostos (**44.a**), repetiu-se a condensação de 4-clorobenzaldeído com propionaldeído, em presença de uma quantidade equimolar de base. Ao fim de 24 horas de reacção, verificou-se, por controlo cromatográfico, o desaparecimento do benzaldeído de partida. Após se ter terminado a reacção, o produto resultante foi condensado com a 2'-hidroxi-acetofenona, tendo-se obtido a esperada (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona do tipo (**43.a**), juntamente com os dois isómeros do tipo (**44.a₁** e **44.a₂**), em maior quantidade do que a obtida na reacção em que se usou uma quantidade catalítica de base. Contudo, verificou-se, com auxílio da espectrometria de massa, que a (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona do tipo (**43.a**) estava, neste caso, contaminada com outro isómero dos já referidos (**44.a₁** e **44.a₂**). O qual em solução sofre isomerização, transformando-se nos isómeros (**44.a₁** e **44.a₂**).

A caracterização estrutural dos compostos será discutida na secção de caracterização destes compostos (Cap. A₃- 3.3.3)

Por último efectuou-se a síntese de duas (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (**45**), partindo de dois cinamaldeídos disponíveis no mercado, o *trans*-cinamaldeído e o *trans*- α -metilcinamaldeído (Esquema 17).



A - MeOH, NaOH/H₂O, 17 horas à temperatura ambiente
 a) R = H; b) R = CH₃.

Esquema 17

3.3.3 - Caracterização estrutural de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas e (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1,3,5)-hexatrienil]cetonas.

3.3.3.1 - Caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C.

Os sinais correspondentes à ressonância de prótons e carbonos dos anéis A e B e ainda do carbono carbonílico das cetonas (42), (43), (44) e (45) aparecem em gamas de frequência (Tabelas 3 e 4) e com multiplicidades umas e outras similares às das 2'-hidroxicalconas (37). Deste modo, neste capítulo fazem-se somente os assinalamentos dos sinais correspondentes aos prótons e carbonos correspondentes à cadeia de cetona α,β:γ,δ-insaturada, no caso das (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas, e de α,β:γ,δ:ε,ζ-insaturada, no caso das (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1,3,5)-hexatrienil]cetonas. E estabelece-se também a estereoquímica destas referidas cadeias.

No espectro de RMN de ¹H do (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona (42.f) os sinais correspondentes aos prótons α,β,γ e δ formam um sistema ABCD. Para efectuar a determinação estrutural desta parte da molécula foi necessário efectuar o estudo da estereoquímica desta cadeia, devido ao grande número de isómeros possíveis. Porém, devido à grande complexidade da zona aromática do espectro de próton, diversos efeitos de segunda ordem e sobreposição de diversas linhas dos multipletos, o primeiro problema consistiu em assinalar inequivocamente os sinais correspondentes à ressonância dos prótons do sistema ABCD. Para tal efeito, efectuou-se um

Tabela 3 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]-
 cetonas (42), (43) e (45).

Subst..	H	OH-2'	3'	4'	5'	6'	α	β	γ	δ	2	3	4	5	6
	H		12.88	7.01	7.49	6.92	7.85	7.22	7.72	7.06	7.06	7.52	7.34	7.34	7.34
2-Cl		12.81	6.98	7.49	6.93	7.84	7.25	7.75	7.06	7.50	-	7.66	7.28	7.28	7.42
4-Cl		12.83	7.01	7.49	6.92	7.83	7.22	7.69	7.01	7.01	7.35	7.44	-	7.44	7.35
2,4-(Cl) ₂		12.77	7.02	7.50	6.93	7.83	7.26	7.73	7.01	7.41	-	7.43	-	7.27	7.60
3,4-(Cl) ₂		12.79	7.02	7.50	6.94	7.82	7.25	7.67	7.03	6.94	7.60	-	-	7.46	7.33
2,6-(Cl) ₂		12.77	7.02	7.49	6.92	7.85	7.26	7.72	7.16	7.16	-	7.36	7.19	7.36	-
γ -Me		12.92	7.02	7.48	6.93	7.88	7.17	7.75	-	7.02	7.36	7.36	7.36	7.36	7.36
γ -Me-4-Cl		12.89	7.02	7.49	6.93	7.88	7.19	7.72	-	6.96	7.32	7.37	-	7.37	7.32
γ -Et-4-Cl		12.86	7.03	7.50	6.94	7.86	7.23	7.63	-	6.90	7.32	7.38	-	7.38	7.32

Tabela 4 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (**42**), (**43**) e (**45**).

Subst.	C	1'	2'	3'	4'	5'	6'	C=O	α	β	γ	δ	1	2	3	4	5	6
H		120.0	163.5	118.6	136.2	118.8	129.5	194.0	123.5	145.4	126.7	142.9	135.9	127.4	128.8	129.4	128.9	127.4
2-Cl		120.0	163.7	118.7	136.4	118.8	129.5	193.7	124.5	145.1	126.9	138.3	134.4	134.0	130.2	130.2	127.0	130.0
4-Cl		120.0	163.7	118.7	136.3	118.9	129.5	193.6	120.0	145.0	127.3	141.3	134.5	129.2	128.6	135.3	128.6	129.2
2,4-(Cl) ₂		119.9	163.6	118.7	136.5	118.9	129.5	193.5	124.9	144.7	127.6	136.9	132.6	134.8	129.3	135.4	127.5	130.6
3,4-(Cl) ₂		120.2	163.8	118.8	136.4	118.8	129.5	193.6	125.1	144.2	126.4	139.4	133.3	128.9	133.4	136.3	130.9	128.6
2,6-(Cl) ₂		119.9	163.6	118.6	136.4	118.9	129.6	193.7	125.3	144.8	129.2	135.9	133.0	134.8	128.9	134.9	128.9	134.8
γ -Me		120.1	163.5	118.6	136.2	118.7	129.6	194.0	119.4	150.8	134.5	141.6	136.6	129.6	128.4	128.1	128.4	129.6
γ -Me-4-Cl		120.1	163.5	118.6	136.3	118.8	129.6	193.9	119.8	150.4	135.0	140.0	134.0	130.9	128.7	135.0	128.7	130.9
γ -Et-4-Cl		120.1	163.5	118.6	136.3	118.8	129.5	193.9	119.4	149.4	141.1	139.5	134.0	130.4	128.8	134.8	128.8	130.4

estudo bidimensional de correlação espectroscópica mononuclear (COSY) e determinaram-se os desvios químicos correspondentes a esses prótons.

Porém, para se estabelecer um dos extremos da cadeia, irradiou-se o sinal correspondente a H-6', a δ 7.83 ppm, e observou-se um aumento de intensidade do duplete a δ 7.22 ppm. Este dado permitiu, juntamente com a determinação da correspondente constante de acoplamento, atribuir este sinal a H- α . Este resultado, juntamente com os dados obtidos no COSY bidimensional homonuclear, permitiu efectuar o assinalamento de todos os prótons α, β, γ e δ , os quais originam multipletos centrados a δ , ppm, 7.22 (H- α), 7.69 (H- β), 7.01 (H- δ, γ).

Desta forma, a determinação dos valores das constantes de acoplamento deste sistema ABCD permitiria o assinalamento da sua estereoquímica. Contudo, devido aos referidos efeitos de segunda ordem encontrados, não foi possível determinar directamente as constantes de acoplamento. Com o objectivo de solucionar tal problema, adicionaram-se duas gotas de C₆D₆ à solução do composto (42.f) em CDCl₃, actuando o benzeno-d₆ como reagente indutor de desvios químicos. Apesar do espectro resultante ser mais simples de analisar, não se conseguiram eliminar os efeitos de segunda ordem, sendo então necessário realizar um estudo teórico assistido por computador, para determinar com exactidão as constantes de acoplamento do sistema ABCD conjugado (Figura 2). Os valores encontrados foram:

$$- {}^3J_{H_\alpha H_\beta} = 14.7 \text{ Hz} \quad - {}^3J_{H_\beta H_\gamma} = 11.3 \text{ Hz} \quad - {}^3J_{H_\gamma H_\delta} = 15.6 \text{ Hz}.$$

Os valores obtidos para as constantes de acoplamento dos prótons do sistema ABCD, indicam uma disposição *trans-trans* das duas duplas ligações, sendo só possíveis os dois isómeros, (46) ou (47), apresentados no esquema 18.

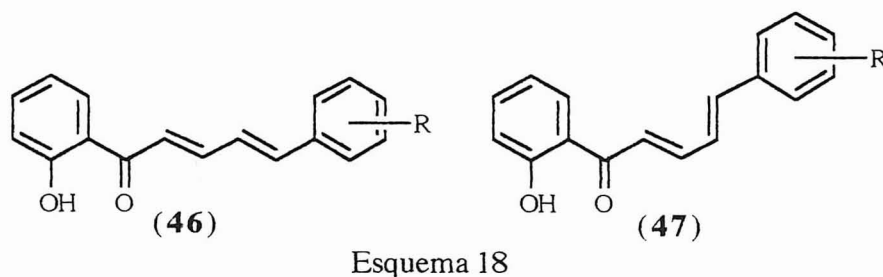
Para tentar determinar qual o isómero presente, efectuaram-se diversos estudos de NOE:

- Irradiando o sinal correspondente a H- α , δ 7.22 ppm, observou-se um aumento da intensidade, em 11 %, do sinal correspondente a H- β , δ 7.69 ppm;

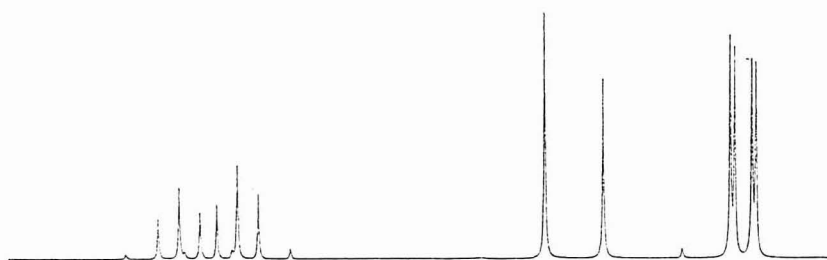
- Irradiando o sinal correspondente a H- β , observaram-se aumentos da intensidade dos sinais de H- α e de H- γ,δ , a δ 7.01 ppm, em 3 % e 12 %, respectivamente;

- Irradiando o sinal correspondente a H- γ,δ , observaram-se aumentos de intensidade dos sinais de H- α , de H- β e de H-2',6', δ 7.35 ppm, em 5 %, 9 % e 13 %, respectivamente.

Com estes estudos foi possível confirmar a configuração *trans* das duas duplas ligações, mas foi impossível distinguir qual dos isómeros (46) ou (47) estava presente. Somente a constante de acoplamento $^3J_{H\beta H\gamma} = 11.3$ Hz permite propor, como mais provável, a configuração do isómero (46).



Espectro simulado



Espectro experimental

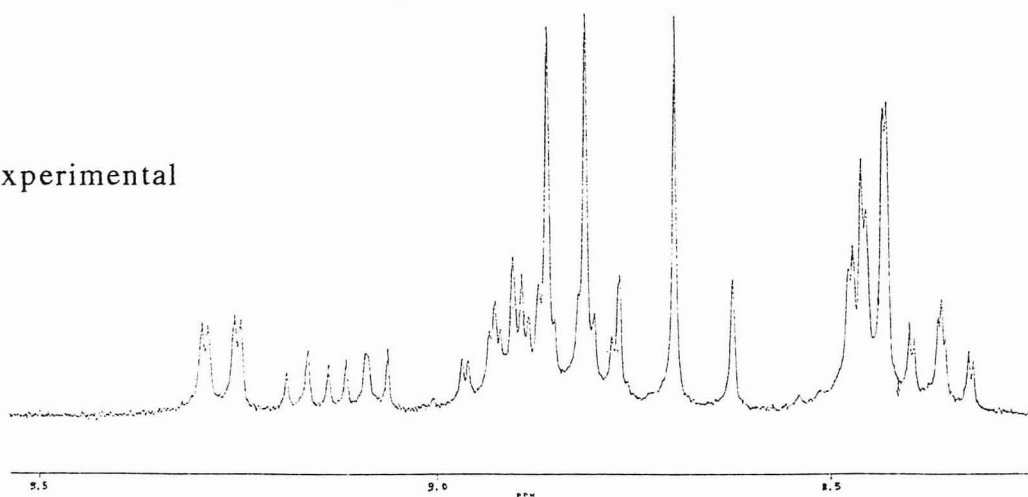


Figura 2 - Comparação entre o espectro da (hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (42.f) obtido experimentalmente e o resultante de um estudo teórico assistido por computador.

Para confirmar esse tipo estrutural efectuou-se, para o composto (42.f), o espectro de RMN de ¹³C e ainda um estudo bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR; ¹H/¹³C). Todos os valores obtidos estão de acordo com uma cadeia tipo cetona α,β:γ,δ-insaturada e também com os modelos de substituição dos anéis A e B. As correlações apresentadas entre os sinais dos carbonos a δ 120.0, 145.0, 127.3 e 141.3 ppm e os sinais dos prótons a δ 7.22, 7.69, 7.01 e 7.01 ppm, respectivamente, permitiram o assinalamento indirecto e inequívoco dos desvios químicos dos prótons da cadeia de duplas ligações conjugadas.

Para se estabelecer a configuração inequívoca da cadeia de duplas ligações conjugadas, estendeu-se o estudo à cetona do mesmo tipo (42.e), uma vez que, neste caso, cada próton do sistema α,β:γ,δ-insaturado origina um sinal individualizado, permitindo efectuar estudos de NOE sem ambiguidades. Através de um estudo bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR; ¹H/¹³C), foi possível identificar os sinais correspondentes a H-α, H-β, H-γ e H-δ (Tabela 3, pag. 54). Desta forma, fazendo a irradiação do sinal correspondente a H-6', δ 7.82 ppm, observou-se um aumento de intensidade, em 12 %, do sinal de H-α, δ 7.25 ppm. Também após a irradiação do sinal de H-β, δ 7.67 ppm, se observou um aumento de intensidade, em 13 %, do sinal de H-δ, δ 6.94 ppm. Tais resultados estão de acordo com a estereoquímica *trans*-(*s-trans*)-*trans* que deverá estar presente em todos os compostos representados pela estrutura básica (46).

Para os casos dos compostos (42.b-d) e (45.a) os assinalamentos de prótons e carbonos do sistema de cetona α,β:γ,δ-insaturada, de cada um, foram efectuados com base nos resultados anteriores, embora nos casos dos compostos (42.c) e (45.a) se efectuasse um COSY bidimensional homonuclear para auxiliar nestes assinalamentos.

A partir dos espectros de RMN de ¹H dos compostos (43.a e b) e (45.b) identificaram-se os sinais correspondentes à ressonância dos prótons

α e β , em forma de dupletos, a δ 7.17-7.23 ppm e a 7.63-7.74 ppm, respectivamente. A determinação das correspondentes constantes de acoplamento (15 ppm) permitiu concluir que eles apresentavam também uma configuração *trans*. Contudo, a determinação da configuração do sistema das duas duplas ligações conjugadas, foi obtida por irradiação do sinal correspondente aos prótons de γ -CH₃, o qual origina um aumento da intensidade dos sinais de H- α e H-2',6', a δ 7.19 e 7.32 ppm, respectivamente. Este resultado, e ainda o facto já conhecido de ser *trans* configuração dos centros α e β , também são compatíveis somente com uma configuração *trans*-(*s-trans*)-*trans*.

O sinal correspondente a H- δ , nestes casos, origina um sinal, em forma de singuleto largo, devido a pequenos acoplamentos a longa distância.

A partir dos espectros de RMN de ¹³C das cetonas (**43.a e b**) e (**45.b**) identificaram-se os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos α , β e δ , a 119.4-119.8, 149.4-150.8 e 139.5-141.6 ppm, respectivamente. Porém, o sinal correspondente ao carbono γ daqueles compostos aparece numa gama de desvios químicos mais alargada, δ 134.5-141.1 ppm. Tal facto deve-se aos efeitos originados pelos grupos substituintes metilo e etilo, nos desvios químicos dos carbonos aos quais se ligam directamente. Por exemplo, o sinal de C- γ da (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**42.f**), sem substituinte nessa posição, surge a δ 127.3 ppm; contudo, os sinais de C- γ dos compostos (**43.a e b**) são traduzidos por desvios para maiores valores de frequência, a δ 135.0 e 141.1 ppm, devido aos substituintes metilo e etilo, respectivamente.

No caso dos dois isómeros das cetonas (**44.a**), os sinais correspondentes a H- α e a H- β surgem nas gamas esperadas, a δ 7.04-7.14 e 7.62-7.68 ppm, respectivamente. A determinação das constantes de acoplamento (15 Hz) permitiu concluir que, também neste caso, estes prótons se apresentam numa configuração *trans*.

Com o objectivo de determinar a configuração do sistema de cetona $\alpha,\beta:\gamma,\delta:\epsilon,\zeta$ -insaturada, efectuaram-se estudos exaustivos de NOE, para cada um dos isómeros. Começou-se por estudar o isómero com maior R_f , o qual, em solução de clorofórmio, se isomeriza no de menor R_f . Desse modo:

1 - Irradiando o sinal correspondente a H- β , δ 7.62 ppm, observou-se um aumento na intensidade, em 15 %, do sinal que surge a δ 6.67 ppm;

2 - Irradiando o sinal a δ 6.67 ppm, observou-se um aumento na intensidade, em 21 %, do sinal correspondente a H- β ;

3 - Irradiando o sinal correspondente aos protões do grupo metilo que surge a δ 2.10 ppm, observou-se um aumento da intensidade, em 4 %, do sinal que surge a δ 6.47 ppm;

4 - Irradiando o sinal a δ 6.47 ppm, observou-se um aumento na intensidade, em 8 %, do sinal correspondente ao sinal do metilo a δ 2.10 ppm.

Todos estes dados permitiram assinalar os sinais correspondentes aos protões δ e ζ e aos protões dos metilos γ e ϵ , a δ 6.67, 6.47, 1.82 e 2.10 ppm, respectivamente, valores estes que só são compatíveis com a estrutura apresentada em (44. a₁).

De seguida passou-se à determinação da configuração do sistema de cetona $\alpha,\beta:\gamma,\delta:\epsilon,\zeta$ -insaturada do isómero da cetona (44. a) de menor R_f , baseando-se nos resultados obtidos para o outro isómero:

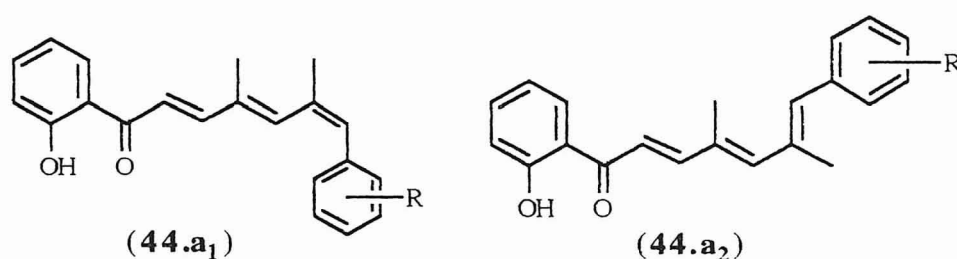
1 - Irradiando o sinal correspondente aos protões do grupo metilo que surge a δ 2.19 ppm, observou-se um aumento de intensidade do sinal de H- α , em 4 %, e do sinal de a δ 6.58 ppm, em 2 %;

2 - Irradiando o sinal a δ 6.62 ppm, observou-se um aumento na intensidade do sinal de H- β , em 18 %, e na do sinal do metilo a δ 2.14 ppm, em 4 %.

Os resultados obtidos permitiram assinalar os sinais correspondentes aos protões δ e ζ e aos protões dos metilos γ e ϵ , a δ 6.62, 6.58, 2.19 e 2.14 ppm, respectivamente; e são compatíveis unicamente com a estrutura apresentada em (44. a₂).

Uma experiência de RMN bidimensional de espectroscopia de troca, NOESY, permitiu, em cada caso, confirmar os resultados obtidos pelos referidos estudos de NOE.

Para estes dois compostos (**44.a₁** e **44.a₂**) efectuaram-se estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR; ¹H/¹³C), e as correlações apresentadas entre os sinais dos carbonos e dos prótons do sistema de três ligações conjugadas, permitiu o assinalamento inequívoco dos carbonos terciários desta cadeia.



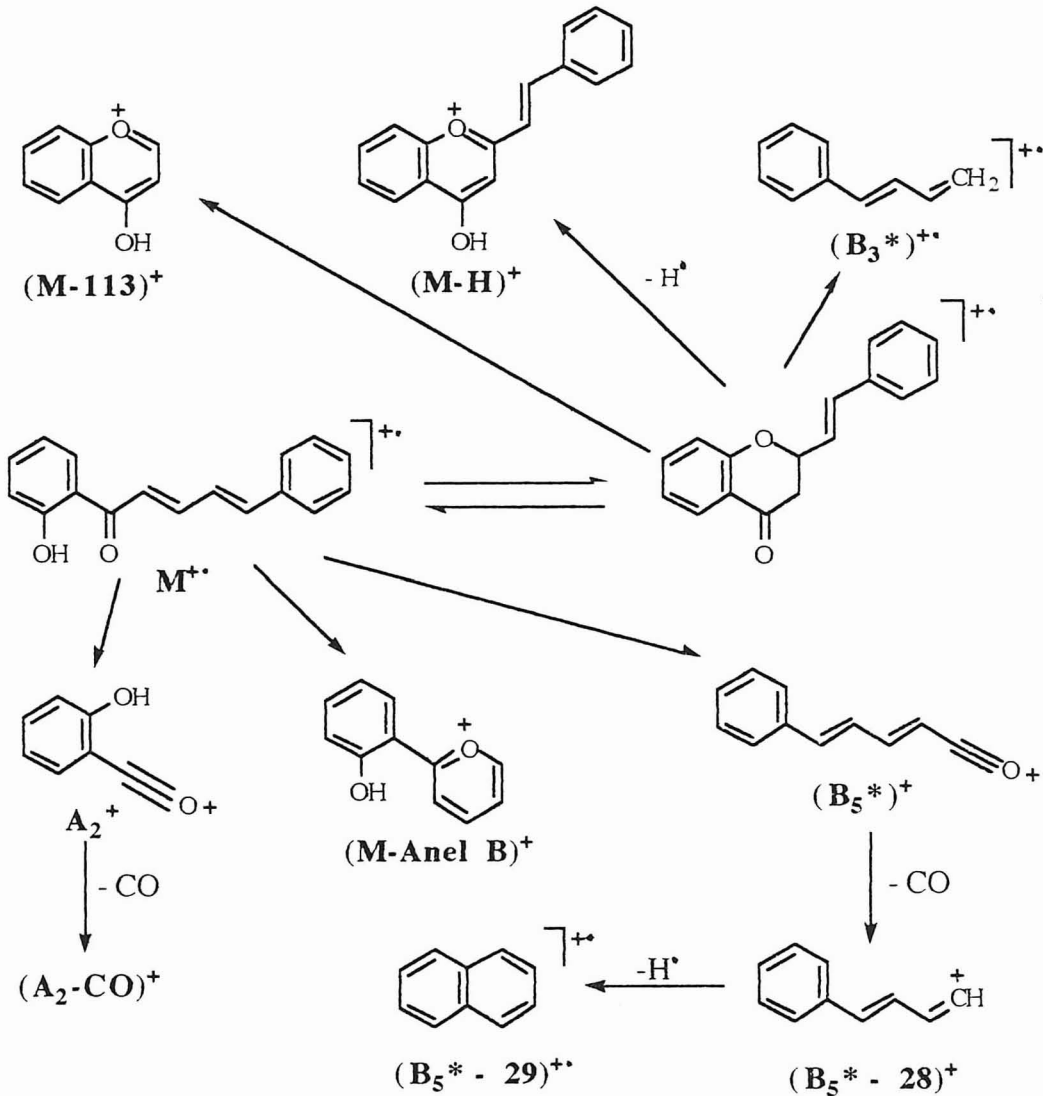
Esquema 19

3.3.3.2 - Caracterização por espectrometria de massa.

Os espectros de massa de impacto electrónico das (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (**42**), (**43**) e (**45**) apresentam o fragmento correspondente ao ião molecular, $M^{+\bullet}$, como pico base, na maior parte dos casos; contudo, também existem fragmentos informativos do ponto de vista estrutural com intensidade apreciável e que derivam da fissão de ligações em torno do grupo carbonilo, A_2^+ , $(B_5^*)^+$ e $(B_5^*-28)^+$ (Esquema 20).

É de realçar que todas as (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas estudadas originam o ião fragmento A_2^+ com um mesmo valor de m/z , pois todas elas têm o anel A igualmente substituído. Porém, os fragmentos que contêm o anel B como parte integrante, apresentam diferentes valores de m/z , o que é devido aos diversos substituintes. Por exemplo, o fragmento $(B_5^*)^+$ da (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**45.a**) aparece a m/z 157, enquanto que a presença de um ou dois substituintes Cl aumenta o valor

de m/z desses fragmentos para 191 e 225, respectivamente. Este fragmento, por perda de CO, dá origem a um ião mais estável, (B₅*-28)⁺, o qual após perda de um radical hidrogénio se rearranja no fragmento (B₅*-29)⁺⁺.



As (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas (42), (43) e (45) sofrem, provavelmente, isomerização térmica na câmara de ionização, transformando-se em 2-estiril-4-cromanonas, similarmente ao que já foi referido para as 2'-hidroxicalconas e com as quais são estruturalmente semelhantes. Facto esse que é confirmado pela presença dos fragmentos

$(M-H)^+$, $(B_3^*)^{+}$ e $(M-113)^+$, os quais derivam da fragmentação das referidas 2-estiril-4-cromanonas.

As (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (**42**), (**43**) e (**45**) após clivagem do anel B originam um fragmento que, após rearranjo, se transforma no ião (M-Anel B)⁺. O valor de m/z deste fragmento varia com o substituinte da cadeia $\alpha,\beta:\gamma,\delta$ -insaturada. No caso da cadeia não substituída surge a m/z 173, enquanto que com um substituinte metilo ou etilo os valores são 187 e 201, respectivamente.

As (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1,3,5)-hexatrienil]cetonas (**44.a₁** e **44.a₁**) dão origem a espécies correspondentes aos iões moleculares, e também a iões que derivam da fragmentação em torno do seu grupo carbonilo, dos quais o fragmento A₂⁺ é o pico base.

CAPÍTULO A₄ - FLAVONAS E 2-ESTIRILCROMONAS

4.1 - Flavonas	65
4.1.1 - Introdução.....	65
4.1.2 - Métodos de síntese de flavonas.....	67
4.1.2.1 - Métodos de Allan-Robinson, de Baker- -Venkataraman e similares.....	67
4.1.2.2 - A partir de (2-hidroxifenil)-(2-aryl-etinil)cetonas	69
4.1.2.3 - A partir de 2'-hidroxicalconas ou de flavanonas.....	69
4.1.3 - Síntese de flavonas no presente trabalho.....	73
4.1.3.1 - Ciclização oxidativa de calconas.....	73
4.1.3.1.1 - Com DMSO e iodo.....	73
4.1.3.1.2 - Com cloreto de paládio (II).....	76
4.1.3.2 - Método de Baker-Venkataraman	79
4.1.4 - Caracterização estrutural de flavonas.....	83
4.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e ¹³ C.....	83
4.1.4.1.1 - Flavonas não substituídas nos anéis A e C ...	83
4.1.4.1.2 - Flavonas com substituintes hidroxilo, metoxilo e benziloxilo na posição 5.....	87
4.1.4.2. - Caracterização por espectrometria de massa.....	93
4.1.5 - Caracterização de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas	96
4.2 - 2-Estirilcromonas	98
4.2.1 - Introdução.....	98
4.6.2 - Métodos de síntese de 2-estirilcromonas	99
4.6.3 - Síntese de 2-estirilcromonas no presente trabalho	100
4.1.4 - Caracterização estrutural de 2-estirilcromonas	105
4.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e ¹³ C.....	105
4.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	113

4.1 - Flavonas.

4.1.1 - Introdução.

As flavonas naturais são compostos polifenólicos heterocíclicos, que ocorrem com abundância no reino vegetal e constituem uma das classes mais numerosa da família dos flavonoides.

Algumas flavonas naturais ocorrem em estado livre, porém, na maior parte dos casos, surgem ligadas a açúcares, formando o grande grupo de "glicosídeos de flavonas"^{129,130}.

As flavonas ocorrem geralmente na superfície externa das plantas (em ceras e resinas de folhas ou outras excreções de plantas), ou são encontradas juntamente com compostos secretores. Também já se verificou que a presença de tais compostos está muitas vezes correlacionada com a produção de outros produtos secundários lipofílicos, principalmente de origem triterpenoide¹²⁹. Tal facto é principalmente verdadeiro no caso das flavonas com poucos grupos hidroxilo, devido ao elevado grau de metilação ou ao baixo grau de substituição.

A flavona não substituída ocorre naturalmente, assim como outros derivados simples, contudo, a grande maioria das flavonas naturais são polissubstituídas (metoxiladas, hidroxiladas, preniladas, metiladas e ligadas a açúcares)¹³¹.

As flavonas ligadas a açúcares, os O- e C-glicosídeos de flavonas, ocorrem em grande abundância e com grande variedade estrutural¹³⁰⁻¹³². Tal variedade estrutural tem como origem a natureza dos açúcares, assim como a posição do resíduo flavona à qual se ligam. De notar que nos C-glicosídeos de flavonas, ou de flavonoides de uma maneira geral, o açúcar encontra-se directamente ligado à flavona por uma ligação carbono-carbono, a qual não é clivada mesmo após tratamento prolongado com ácido.

As flavonas naturais são responsáveis pela maior parte das propriedades biológicas, farmacológicas e biocidas, bem como das funções de protecção das plantas, já referidas no capítulo 1, e atribuídas aos flavonoides de uma

maneira geral. Porém, deve-se referir duas das grandes aplicações potenciais das flavonas, naturais e/ou sintéticas, a sua utilização como fármacos em medicina^{17,19,27-32,89,133-135} e como anti-oxidantes na indústria alimentar^{42-44,89,137-139}.

A 8-carboximetilflavona e alguns dos seus derivados tem sido extensivamente estudados no tratamento de tumores^{30-32,133}. Os resultados obtidos em tais estudos, regressão e retardamento do crescimento de vários tipos de tumores, parecem indicar um futuro promissor para estes compostos no tratamento de tais doenças. Vários derivados de 3-metoxiflavonas têm apresentado potente actividade anti-vírica, *in vitro* e *in vivo*, e os estudos preliminares de estrutura-actividade em flavonas naturais, parecem indicar que a função 3-metoxilo é essencial para que estes compostos apresentem tal actividade²⁸.

Recentemente as plantas naturais têm recebido atenção crescente na procura de substâncias biologicamente activas, em especial sobre o ponto de vista de anti-oxidação. Os anti-oxidantes podem actuar como captadores de radicais de oxigénio ou de hidroxilo, os quais são propostos para responsáveis pelo ataque a ácidos gordos poli-insaturados, originando a peroxidação de lípidos, a qual está associada ao envelhecimento e ao aparecimento de cancro^{138,139}. Nos sistemas vivos a protecção contra estas espécies activas de oxigénio é feita por sistemas de inibição enzimática ou por anti-oxidantes ingeridos na dieta diária, tais como, o α -tocoferol e o ácido ascórbico.

Alguns anti-oxidantes sintéticos têm sido usados na protecção contra o rançar de óleos e gorduras, porém esse uso começou a ser restringido devido à toxicidade dos compostos envolvidos¹³⁸. Pelos factos já referidos e na procura de anti-oxidantes naturais, seguros e económicos, tem-se efectuado a avaliação de tal actividade em numerosas flavonas naturais. Os resultados obtidos parecem indicar que elas poderão ter um futuro promissor na indústria alimentar, como anti-oxidantes; não somente por poderem actuar como captadores de radicais livres, mas também por poderem remover, por

complexação, certos íons metálicos presentes, por exemplo, em sumos naturais; os quais são responsáveis pela oxidação do ácido ascórbico¹⁴¹.

4.1.2 - Métodos de síntese de flavonas.

As flavonas podem ser sintetizadas a partir de precursores simples pelos métodos de condensação de Allan-Robinson, de Baker-Venkataraman e similares (4.1.2.1), ou a partir de (2-hidroxifenil)-(2-aryl-etinil)cetonas (4.1.2.2), ou de 2'-hidroxicalconas ou de flavanonas (4.1.2.3).

4.1.2.1 - Métodos de Allan-Robinson, de Baker-Venkataraman e similares.

Muitas flavonas têm sido sintetizadas através de um destes dois métodos principais de síntese - o de Allan-Robinson⁹¹ e o de Baker-Venkataraman⁹¹.

No método de Allan-Robinson, uma 2'-hidroxi-acetofenona e um anidrido de ácido originam flavonas num só passo, ao sofrerem um processo de fusão em presença de um sal de sódio do ácido correspondente ao anidrido. Contudo, se se substituir o sal de sódio por bases como a trietilamina ou a piridina¹⁴², então a reacção realiza-se à temperatura de refluxo das bases usadas, as quais também funcionam como solventes, e o rendimento é maior do que no caso anterior.

No método de Baker-Venkataraman, procede-se à acilação de uma 2'-hidroxi-acetofenona apropriada obtendo-se, desse modo, a correspondente 2'-arófloxi-acetofenona, a qual origina em seguida, por tratamento com piridina ou dimetilsulfóxido¹⁴³ em meio básico, o correspondente benzoíl-2-hidroxibenzoílmétano e, a partir deste, por ciclização, a flavona final. Esta ciclização pode ser feita, por refluxo, em meio ácido⁹¹ ou em dimetilsulfóxido com a presença de uma quantidade catalítica de iodo¹⁴⁴.

O método de Baker-Venkataraman foi posteriormente modificado por Rhanna e Seshadri⁷⁷, de modo a poder obter-se o produto final com maior

rendimento e com um número menor de passos intermediários. Tal modificação consiste em tratar, em acetona anidra e na presença de carbonato de potássio anidro, as 2'-hidroxi-acetofenonas, adequadamente substituídas, com cloretos de aroílo obtendo-se, desse modo e sem mais passos intermediários, os benzoíl-2-hidroxibenzoílmétanos necessários à ciclização posterior em flavonas.

Mais recentemente, o método de Baker-Venkataraman sofreu uma nova modificação traduzida pela condensação de 2'-hidroxi-acetofenonas com cloretos de aroílo em condições de transferência de fase^{145,146}. Deste modo, as 2'-hidroxi-acetofenonas e os cloretos de aroílo, dissolvidos em benzeno, são tratados com uma solução aquosa de carbonato de potássio, em presença de um transferidor de fase, originando os benzoíl-2-hidroxibenzoílmétanos, a partir dos quais, e por ciclização, se obtêm as flavonas correspondentes.

Todos os métodos de síntese de flavonas, referidos anteriormente, originam um produto secundário, as 3-aroíflavonas, quando se utilizam derivados da 2',6'-di-hidroxi-acetofenona como produtos de partida. Contudo, a formação deste produto pode ser totalmente eliminada, no método de Baker-Venkataraman, se se usar hidróxido de sódio pulverizado em dimetilsulfóxido¹⁴³, durante cinco minutos e à temperatura ambiente, na transposição dos grupos aroílo dos derivados de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas.

Cushman e Nagarathnam¹⁴⁷ encontraram um método através do qual se obtêm os benzoíl-2-hidroxibenzoílmétanos, necessários à ciclização posterior em flavonas, por tratamento de 2'-hidroxi-acetofenonas com $\text{LiN}[\text{Si}_2(\text{CH}_3)]$, seguida da adição de um equivalente de cloreto de ácido, a -78°C . A quantidade de base usada é a suficiente para originar os aniões dos grupos hidroxilo fenólicos e os enolatos dos grupos acetilo.

Todos os dados espectroscópicos obtidos por seguimento deste tipo de reacção por RMN de ^1H apontam para a existência de uma C-acilação directa do enolato, contrariamente aos métodos acima referidos. Este método origina

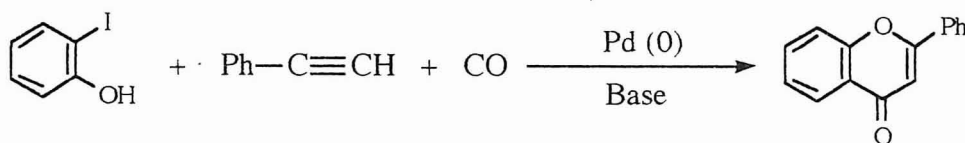
flavonas poli-hidroxiladas no anel A em bons rendimentos, sem contaminação com os derivados 3-aroílados e envolvendo somente dois passos de síntese.

4.1.2.2 - A partir de (2-hidroxifenil)-(2-aryl-etinil)cetonas.

A descoberta em 1981 de que haletos de arilo reagem com monóxido de carbono e compostos acetilénicos terminais, em presença de tri-etilamina como base e paládio (0) como catalisador, originando cetonas acetilénicas¹⁴⁸, sugeriu que se poderiam sintetizar as (2-hidroxi-fenil)-(2-aryl-etinil)cetonas usando tal método. Estes compostos podem ser usados, como reagentes, na síntese de flavonas.

A partir dessa altura, a síntese de algumas (2-hidroxifenil)-(2-aryl-etinil)cetonas foi efectuada por Ciattini¹⁴⁹ *et al.* usando o método descrito atrás. Contudo verificou-se que, por vezes, a ciclização "in situ" de tais cetonas origina directamente as flavonas¹⁵⁰ (Esquema 21). Porém, as (2-hidroxifenil)-(2-aryl-etinil)cetonas também podem ser obtidas a partir da condensação de fenol com ácido 3-fenilpropinoico, catalisada por DCC e piridina, seguida de um rearranjo de Fries¹⁵¹.

Contudo convém realçar que a ciclização das (2-hidroxifenil)-(2-aryl-etinil)cetonas, em meio alcalino, origina auronas como produtos secundários^{149, 151}.



Esquema 21

4.1.2.3 - A partir de 2'-hidroxicalconas ou de flavanonas.

A síntese de flavonas a partir de 2'-hidroxicalconas ou de flavanonas tem diversas variações, das quais referir-se-ão as principais.

a) As 2'-hidroxicalconas ou flavanonas podem ser convertidas em flavonas por aquecimento prolongado com dióxido de selênio em álcool isoamílico¹⁵². Este método funciona satisfatoriamente se não existirem grupos hidroxilo livres nas moléculas reagentes, com exceção do 2'-hidroxilo em calconas. No caso das flavanonas pode-se usar o anidrido acético quer como solvente quer para proteger os grupos hidroxilo por acetilação.

Recentemente Makrandi e Seema¹⁵³ propuseram uma forma de simplificar este procedimento experimental, quando aplicado a 2'-hidroxicalconas, usando o dimetilsulfóxido como solvente. Este procedimento é eficiente e requer o aquecimento a 120-130 °C somente durante cerca de uma hora.

b) As 2'-hidroxicalconas ou flavanonas também podem ser transformadas em flavonas através da formação e ciclização de alguns dos seus derivados bromados.

As poli-acetiloxiflavanonas uma vez bromadas na posição 3 (por tratamento com bromo em presença de luz ultravioleta), originam flavonas por tratamento com solução alcoólica de hidróxido de potássio¹⁵².

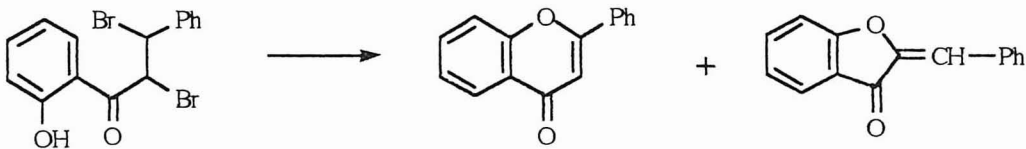
A conversão de poli-acetiloxiflavanonas nas flavonas correspondentes também pode ser feita por tratamento com uma quantidade equimolar de de N-bromossuccinimida¹⁵⁴, em presença de uma quantidade catalítica de peróxido de benzoílo, usando o tetracloreto de carbono como solvente.

As 2'-hidroxicalconas adicionam facilmente bromo na dupla ligação; contudo tentativas de conversão em flavonas das resultantes 2'-hidroxi-di-hidrocalconas α,β -dibromadas, com soluções alcalinas de hidróxido de potássio, originam, sob certas condições, quantidades apreciáveis de auronas¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ (Esquema 22). Uma dessas condições consiste no utilização de altas concentrações de base na reacção de ciclização.

As 2'-hidroxicalconas α -monobromadas são os intermediários na reacção de ciclização de α,β -dibromo-di-hidrocalconas em flavonas e auronas^{91,155-157}. Para suporte deste mecanismo, as 2'-hidroxi-di-hidrocalconas α,β -dibromadas foram convertidas em α -monobromadas por

tratamento com uma solução alcoólica de acetato de potássio; as quais foram seguidamente ciclizadas, por tratamento com uma solução alcalina de hidróxido de potássio, originando flavonas e auronas em quantidades comparáveis aquelas obtidas a partir das correspondentes α,β -dibromo-di-hidrocalconas.

c) A ciclização, em meio alcalino, de α -bromo- β -metoxi-2'-hidroxi-di-hidrocalconas, as quais podem ser originadas por reacção de 2'-hidroxicalconas com NBS em metanol, origina também misturas de flavonas e auronas; embora, neste caso, a elevada concentração de base favoreça a formação de flavonas¹⁵⁸.



Esquema 22

d) Outra variação importante no processo de transformação de 2'-hidroxicalconas ou flavanonas em flavonas consiste no uso de iodo em diferentes condições experimentais.

Uma dessas condições consiste no tratamento de flavanonas com iodo em ácido acético glacial¹⁵², as quais originam iodação da posição 3. O produto resultante, por eliminação de ácido iodídrico, origina a flavona correspondente.

Outra dessas condições consiste na utilização de uma quantidade catalítica de iodo em presença de ácido sulfúrico e dimetilsulfóxido^{159,160}, para converter flavanonas em flavonas com alta eficiência. Contudo, a aplicação deste sistema de reagentes a 2'-hidroxicalconas origina 3-iodoflavonas¹⁶¹, em quantidade proporcional ao iodo utilizado.

As 2'-hidroxicalconas também podem ser transformadas em flavonas, por tratamento com uma quantidade catalítica de iodo em dimetilsulfóxido¹⁶², com grande eficiência.

e) Existem outras variações no procedimento experimental para transformar 2'-hidroxicalconas ou flavanonas em flavonas, as quais, não sendo tão usadas como as já referidas anteriormente, também são importantes. Desse modo, optou-se por referir dois procedimentos que envolvam processos de transferência de electrões.

As flavanonas ou as 2'-hidroxicalconas podem ser transformadas em flavonas por tratamento com 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona^{78,163,164}. A reacção é feita em refluxo prolongado (15-72 horas) em dioxano ou em benzeno, e o seu rendimento aumenta nos casos em que se usam compostos contendo os grupos hidroxilo protegidos, excepção feita ao grupo 2'-hidroxilo no caso das calconas.

As flavanonas também podem ser desidrogenadas em flavonas através da irradiação com uma lâmpada de mercúrio de média pressão e em presença de um fotossensibilizador (tetrafluoroborato de 2,4,6-trifenilpirílio), em quantidade catalítica¹⁶⁵.

Estes resultados podem ser interpretados em termos de um processo inicial de transferência de um electrão do anel B das flavanonas para o sal de pirílio excitado, originando o catião radical (**52**). Este após a perda de um protão resulta no radical tipo benzílico (**53**), o qual sofre disproporção originando a flavona pretendida.

Os efeitos de diferentes substituintes do anel B suportam esta proposta de mecanismo. De tal modo que a presença de um grupo sacador de electrões impede a reacção, enquanto que um grupo dador de electrões a favorece.

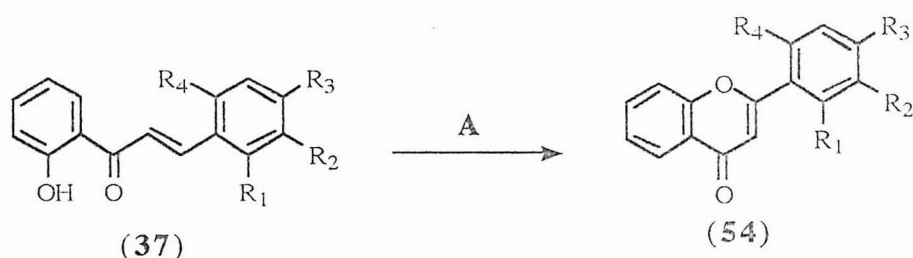
Por fim, será de realçar que geralmente as polimetoxiflavonas tornam-se produtos de partida para a preparação de muitas outras flavonas⁷¹⁻⁷⁴, por desmetilação selectiva de metoxilos de algumas posições, especialmente das 3 e 5.

4.1.3 - Síntese de flavonas no presente trabalho.

4.1.3.1 - Ciclização oxidativa de calconas.

4.1.3.1.1 - Com DMSO e iodo.

A ciclização oxidativa de 2'-hidroxicalconas (37) por tratamento com dimetilsulfóxido, em refluxo durante 30 minutos, e uma quantidade catalítica de iodo, originou as flavonas (33) e (54), em bons rendimentos (> 88 %).



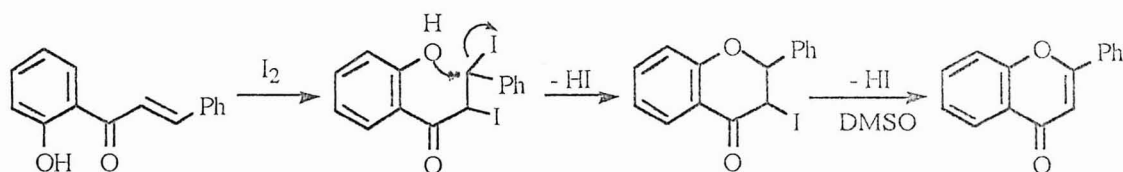
A - DMSO/I₂, 30 minutos de refluxo.

- | | |
|--|---|
| a) R ₁ = R ₂ = R ₃ = R ₄ = H | b) R ₂ = R ₃ = R ₄ = H, R ₁ = Cl |
| c) R ₂ = R ₄ = H; R ₁ = R ₃ = Cl | d) R ₂ = R ₃ = H; R ₁ = R ₄ = Cl |
| e) R ₁ = R ₄ = H; R ₂ = R ₃ = Cl | f) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = Cl |
| g) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = Me | h) R ₁ = R ₂ = R ₄ = H; R ₃ = OMe |

Esquema 24

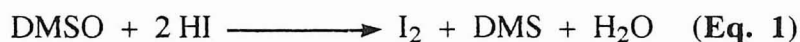
Tal método é eficiente, rápido e barato, e os resultados obtidos podem ser interpretados com base em duas vias mecanísticas possíveis.

O primeiro desses mecanismos envolveria, num primeiro passo, a adição de iodo à dupla ligação das 2'-hidroxicalconas, seguida do ataque nucleofílico do oxigênio do grupo 2-hidroxilo à posição β, eliminando HI e originando a 3-iodoflavanona (Esquema 25). Esta, por refluxo em DMSO, originaria a correspondente flavona.

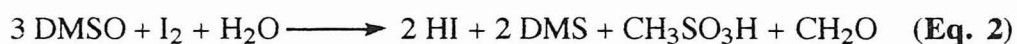


Esquema 25

O ácido iodídrico libertado seria convertido em iodo, para iniciar novamente a ciclização oxidativa de uma nova quantidade de 2'-hidroxicalcona, por decomposição de DMSO a éter tiometílico¹⁶⁶, segundo a equação química seguinte:

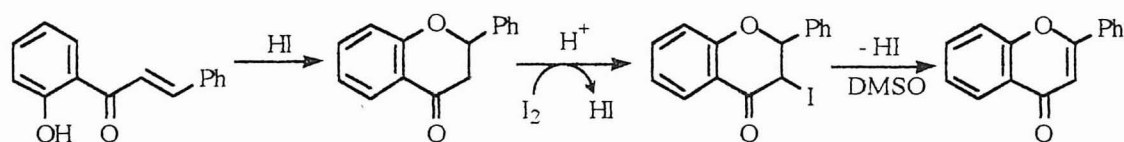


A segunda via mecanística, (Esquema 26), envolveria, num primeiro passo, a ciclização de 2'-hidroxicalconas em flavanonas, catalisada por ácido iodídrico formado por decomposição do DMSO a DMS e a outros produtos¹⁶⁶:



O segundo passo consistiria na α -iodação das flavanonas com iodo, catalisada pelo ácido iodídrico, originando 3-iodoflavanonas, as quais apresentariam, em seguida, eliminação de ácido iodídrico por refluxo em DMSO.

Pensa-se que ambos os mecanismos são prováveis, embora a possibilidade de transformar flavanonas em flavonas por este mesmo método¹⁶², refluxo em DMSO e em presença de uma quantidade catalítica de iodo, possa corroborar aquele que foi proposto em segundo lugar.

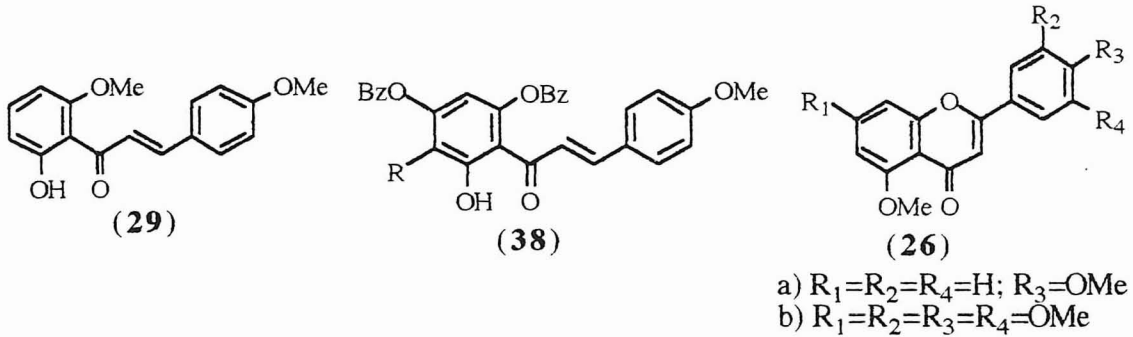


Esquema 26

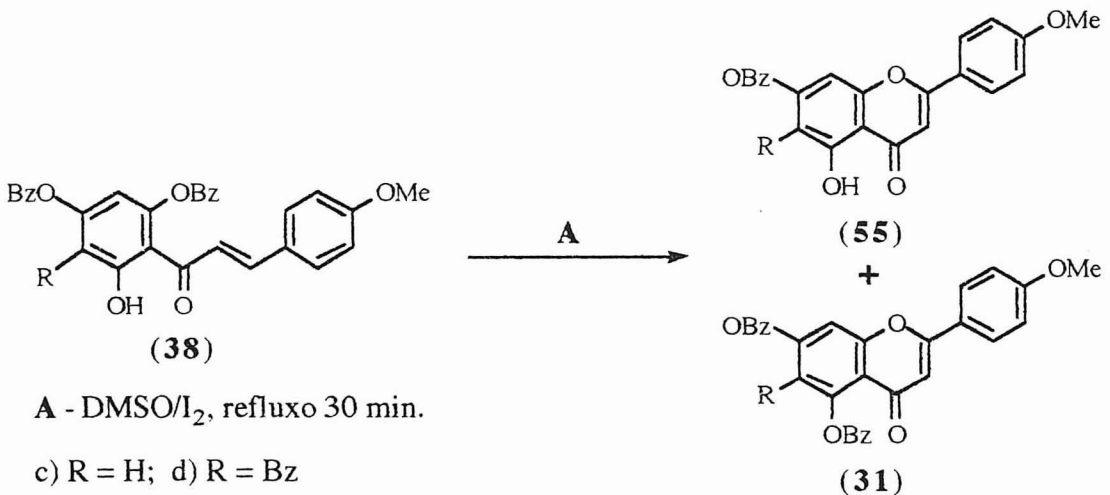
O terceiro passo de ambos os mecanismos, a eliminação de ácido iodídrico, é igual e pode ser corroborado por resultados obtidos por Takedo¹⁶⁷ *et al.*. Estes autores verificaram que tratando as flavanonas com um complexo de 2-pirrolidinona-ácido bromídrico-bromo $[(\text{C}_4\text{H}_7\text{NO})_3 \cdot \text{HBr} \cdot \text{Br}_2]$ em DMSO e em THF, obtiveram, respectivamente, flavonas e 3-bromo-flavanonas.

Efectuou-se também a ciclização oxidativa de 2'-hidroxicalconas (**29**) e (**38**), substituídas nos anéis A e B, segundo o método referido e discutido atrás.

No caso das calconas (**29**) e (**38.b**) obtiveram-se as correspondentes flavonas (**26**), em bom rendimento (93% e 87%, respectivamente).



Porém no caso das 2'-hidroxicalconas (**38.c** e **d**) obtiveram-se misturas contendo as flavonas (**55**), desbenziladas na posição 5, e as flavonas (**31.c** e **d**) não desbenziladas nessa referida posição¹⁶⁸, (Esquema 27). Contudo, quando se efectua esta transformação sob as condições análogas, excepto no tempo de reacção que passa para duas horas, obtêm-se somente as flavonas do tipo (**55**), embora contaminadas com produtos mono-iodados (verificado por espectrometria de massa) e que foram separados aquando da cristalização dos produtos (**55**).

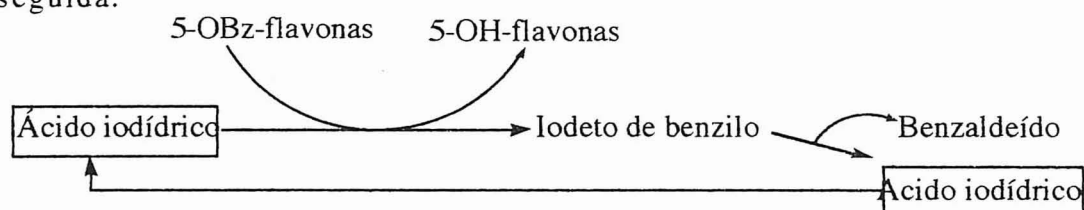


Esquema 27

A 2'-benziloxi-6'-hidroxicalcona (**38.a**) foi ciclizada segundo as condições anteriores, DMSO a refluxo durante duas horas e em presença de uma quantidade catalítica de iodo, tendo-se obtido a correspondente 5-hidroxi-flavona (**56**).



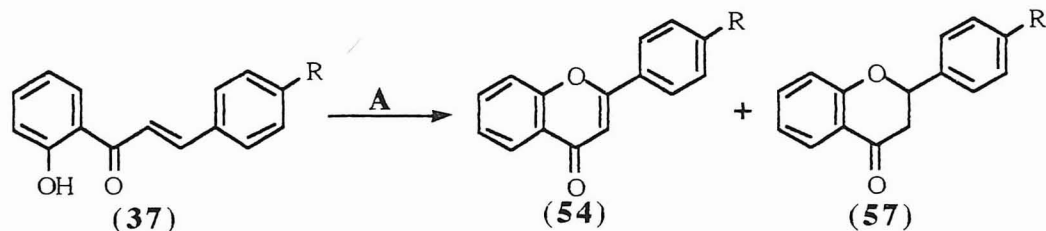
Este processo de desbenzilação da posição 5 deve-se, presumivelmente, à acção do ácido iodídrico que se forma no decorrer da reacção, originando as 5-hidroxi-flavonas e iodeto de benzilo. Contudo, como o iodo, que é a fonte de ácido iodídrico (Eq. 2), é usado em quantidade catalítica, não estará presente em quantidade suficiente para desbenzilar toda a flavona formada. Porém, a pequena quantidade de ácido iodídrico disponível poderá originar iodeto de benzilo, o qual poderá ser oxidado a benzaldeído¹⁶⁹, "libertando" ácido iodídrico para novamente re-iniciar o ciclo, esquematizado em seguida:



4.1.3.1.2 - Com cloreto de paládio (II).

Com o objectivo de encontrar um novo método de síntese de compostos análogos de isoflavonas (Ver cap. A₅- 5.2.3), tratou-se a 4-cloro-2'-hidroxicalcona (**37.f**) com cloreto de paládio, em metanol a refluxo durante 4 dias, tendo-se obtido a 4'-cloroflavona (**54.f**), (80 %), a 4'-cloroflavanona (**57.f**), (17 %), (Esquema 28), e paládio metálico¹⁷⁰.

Tal procedimento foi também aplicado às calconas (**37.a e h**), originando resultados similares, isto é, obtiveram-se as flavonas (**54.a e h**) e flavanonas (**57.a e h**) correspondentes, assim como paládio metálico.

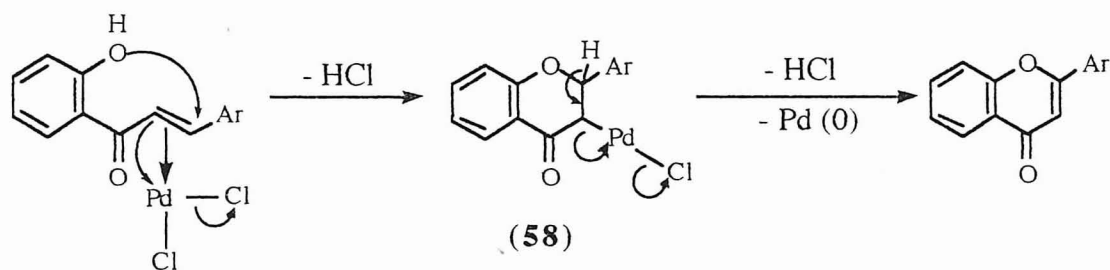


A - PdCl₂/MeOH, refluxo durante 4 dias
 a) R = H; f) R = Cl; h) R = OMe

Esquema 28

Os resultados obtidos podem ser interpretados com base na ciclização oxidativa de 2'-hidroxicalconas e redução de paládio (II) a paládio (0). O mecanismo mais provável desta reação (Esquema 29) envolverá, num primeiro passo, a complexação das 2'-hidroxicalconas com o paládio (II), similar à complexação das olefinas com o referido ião metálico¹⁷¹, seguida do ataque nucleofílico do oxigênio do grupo 2'-hidroxilo à posição β, originando o composto (**58**). Por fim existirá a clivagem da ligação carbono-paládio em (**58**), com perda concomitante do protão da posição β, originando flavonas.

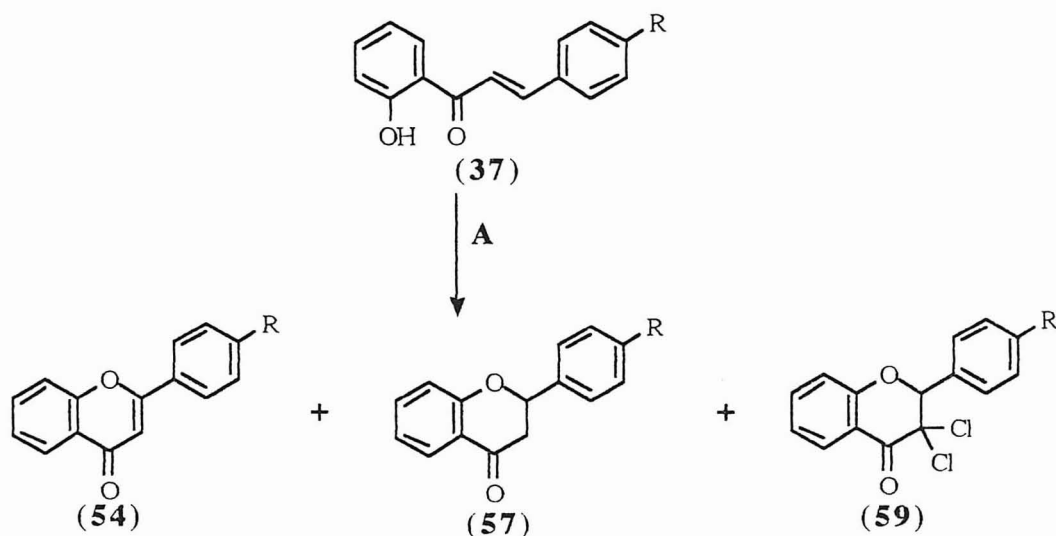
A obtenção de flavanonas (**57.a,f e h**) resultará, provavelmente, da isomerização das calconas, catalisada por ácido clorídrico, que se forma na reação como se pode ver no esquema 29.



Esquema 29

Os resultados obtidos indicam que se encontrou um novo método de síntese de flavonas. Contudo, o cloreto de paládio, usado como reagente oxidante, é um reagente caro, podendo tornar-se economicamente aceitável se for usado em quantidade catalítica e se for eficiente nessas condições. Com tal propósito, modificou-se o método anterior, usando cloreto de paládio (II) em quantidade catalítica, e cloreto de cobre (II) di-hidratado ou 1,4-benzoquinona como reagentes reoxidativos do paládio (0) que se forma¹⁷².

No caso em que se usou a 1,4-benzoquinona obtiveram-se os produtos e resultados esperados, a flavona como produto principal e a flavanona como produto secundário; contudo, o mesmo não se verificou quando se usou o cloreto de cobre (II) di-hidratado. Neste caso, para além de flavonas (54), flavanonas (57) e 2'-hidroxicalconas (37) de partida, isolou-se um novo produto, a 3,3-dicloroflavanona (59), (Esquema 30).



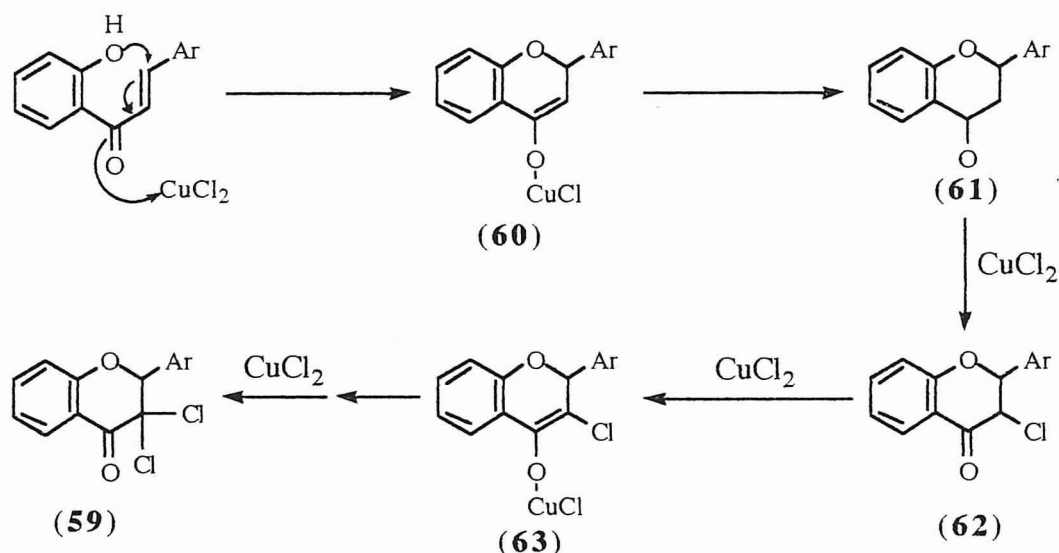
A - PdCl₂, CuCl₂·2H₂O, MeOH, refluxo 4 dias
 a) R = H; f) R = Cl; h) R = OMe

Esquema 30

A formação deste novo produto pode ser explicada através do provável mecanismo proposto no esquema 31. Tal mecanismo envolve, num primeiro passo o ataque nucleofílico do oxigénio do grupo 2'-hidroxilo à posição β, originando o produto (60). Este, por transformação do enolato de cobre (II),

origina um radical viniloxilo (**61**), o qual, captando um radical cloro, dará a 3-cloroflavanona^{173,174} (**62**).

A 3-cloroflavanona originará um novo enolato de cobre (II) (**63**), o qual seguindo um mecanismo similar ao da monocloração, originará o produto 3,3-diclorado.



Esquema 31

Tratando-se a 4'-cloroflavanona (**57.f**) com o mesmo sistema de reagentes, $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{PdCl}_2$, obteve-se a 3,3,4'-tricloroflavanona (**59.f**), (93 %), e a 4'-cloroflavona (**54.f**), (7 %). Isto parece indicar que a partir da flavanona se originará um intermediário do tipo (**60**), o qual seguindo o mecanismo proposto no esquema 31 dará origem a 3,3,4'-tricloroflavanona (**59.f**).

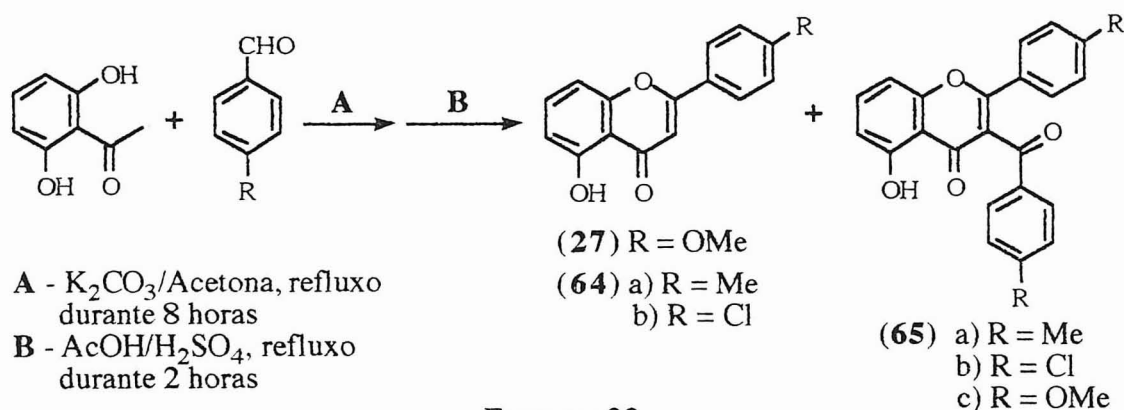
A formação da 4'-cloroflavona (**54.f**), neste caso, poderá ter sido originada a partir da 3,4'-dicloroflavanona (**62.f**), por eliminação de ácido iodídrico.

4.1.3.2 - Método de Baker-Venkataraman.

Com o objectivo de se sintetizarem algumas 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas, usou-se uma modificação do método de Baker-Venkataraman introduzida por

Seshadri e Khanna⁷⁷. Tal modificação permitiria obter os produtos finais com melhores rendimentos do que os esperados pelos métodos de Baker-Venkataraman^{143,175} e de Allain-Robinson¹⁴² e com um só passo intermédio.

Deste modo, após se efectuarem refluxos de 2',6'-di-hidroxi-acetofenona com cloretos de aroílo adequados, em acetona com carbonato de potássio anidros, durante 8 horas; seguidos do refluxo dos produtos resultantes numa mistura de ácido acético e ácido sulfúrico, durante duas horas, obtiveram-se misturas de 5-hidroxi flavonas [(27) e (64)] e de 3-aroíl-5-hidroxi flavonas (65) (Esquema 32).



Esquema 32

Com o objectivo de explicar os diferentes resultados obtidos em termos de rendimentos, (Tabela 5), pela modificação do método de Baker-Venkataraman, far-se-á a descrição do mecanismo da reacção, identificando a origem das referidas diferenças.

Num primeiro passo, as 2',6'-di-hidroxi-acetofenonas são aciladas, obtendo-se as 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas; as quais sofrem mono ou di-transposição do(s) grupo(s) aroílo(s) para o C- α da acetofenona, dando origem a misturas de aroíl-(2-hidroxi-6-aroíloxibenzoíl)metanos e de di-aroíl-(2,6-di-hidroxi-aroíl)metanos, respectivamente. Estes compostos, por ciclização, originam as 5-hidroxi flavonas e as 3-aroíl-5-hidroxi flavonas correspondentes.

Tabela 5 - Rendimentos obtidos pela modificação do método de Baker-Venkataraman

Substituintes	5-(OH)flavona	3-aroíl-5-(OH)flavona
4-Me*	41 %	30 %
4-OMe*	70 %	14 %
4-Cl*	34 %	36 %

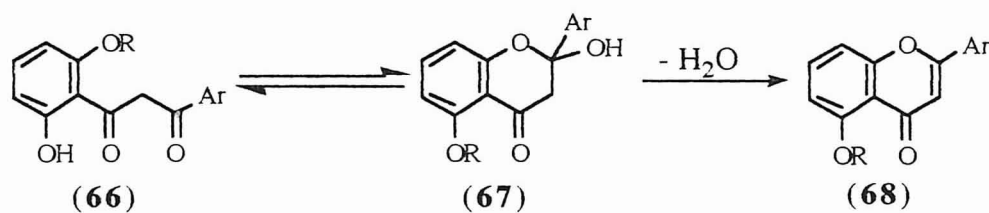
* O grupo aroílo também tem um substituinte igual na posição 5'.

A origem dos diferentes rendimentos de 5-hidroxi-flavonas e 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas obtidos reside no passo da transposição do grupo aroílo e depende do substituinte desse grupo. Após a monotransposição do grupo aroílo, obtêm-se os aroíl-(2-hidroxi-6-aroíloxibenzoíl)metanos (**66**), os quais existem em equilíbrio com os hemicetais cíclicos (**67**), (Esquema 33). Estes, em acetona a refluxo e em meio alcalino, podem desidratar-se originando as flavonas (**68**) correspondentes.

Esta última transformação é facilitada, dando-se em grande extensão, quando o grupo 4'-substituinte do anel B é um dador forte de electrões, por exemplo o metoxilo, enquanto que nos casos dos substituintes metilo e cloro se dão em cada vez menor extensão, respectivamente. Tal facto explica porque razão no caso do substituinte 4'-metoxilo, após refluxo em meio ácido, se obtém principalmente 5-hidroxi-flavona. No caso do substituinte 4'-metilo, um grupo menos fortemente dador de electrões que o metoxilo, obtém-se a 5-hidroxi-4'-metilflavona (**64.a**) com um rendimento ainda ligeiramente superior ao da correspondente 3-benzoíl-4',5''-dimetil-5-hidroxi-flavona (**65.a**). No caso de 4'-cloro como substituinte obtém-se a 4'-cloro-5-hidroxi-flavona (**64.b**) e a 3-benzoíl-4',5''-dicloro-5-hidroxi-flavona (**65.b**) em quantidades similares.

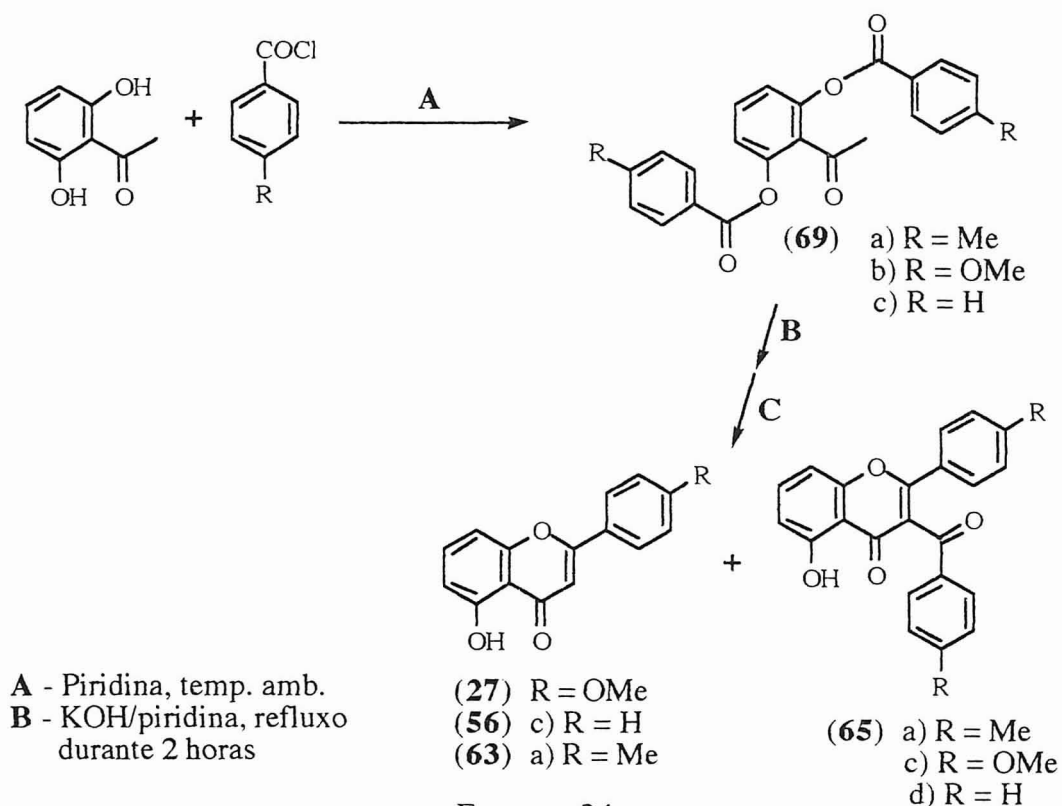
Quando se efectuou a reacção da 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona com o cloreto de 3,4,5-trimetoxibenzoílo, pela referida modificação do método de

Baker-Venkataraman, obteve-se, após o tratamento ácido, somente a 3',4',5'-trimetoxi-5,7-di-hidroxi-flavona (16).



Esquema 33

Como se pode ver na tabela 5, a modificação do método de Baker-Venkataraman atrás referida, origina as 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas pretendidas, mas com rendimentos pouco aceitáveis nalguns casos, sendo ainda as misturas obtidas de flavonas dos tipos [(27), (56) e (64)] e (65) de difícil separação. Deste modo, efectuou-se a síntese de 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas pelo método de Baker-Venkataraman⁹¹ propriamente dito (Esquema 34), (Ver cap. A₄- 4.2.1).



Esquema 34

As 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas (**69**) foram obtidas a partir de acetofenonas e cloretos de aroílo adequados, à temperatura ambiente e em piridina. A transposição dos grupos aroílo, seguida da transformação de ciclização dos produtos resultantes, origina as 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas (**65.a,c e d**) puras em bons rendimentos (65-68 %). Estes compostos surgem contaminados com as 5-hidroxi-flavonas, [(**27**), (**56**) e (**64.a**)], correspondentes (17-18 %); contudo após uma operação de cristalização obtém-se uma grande quantidade de 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas (**65.a,c e d**), sendo somente necessário efectuar as separações de flavonas do tipo [(**27**), (**56**) e (**64.a**)] das do tipo (**65.a,c e d**) a partir da água mãe de cristalização.

4.1.4 - Caracterização estrutural de flavonas.

4.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹H e ¹³C.

4.1.4.1.1 - Flavonas não substituídas nos anéis A e C.

A partir dos espectros de RMN de protão das flavonas do tipo (**33**), (**34**) e (**54**), (Tabela 6), identificam-se os sinais correspondentes às ressonâncias de:

- H-6, δ 7.40-7.46 ppm, e H-8, δ 7.50-7.57 ppm, que aparecem geralmente em forma de duplo tripleto e de duplo duplete, respectivamente;

- H-7, que aparece geralmente em forma de duplo duplete e a valores de frequência, δ 7.68-7.70 ppm, mais elevados do que os sinais correspondentes a H-6 e a H-8, devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo;

- H-5, que geralmente aparece em forma de duplo duplete e a valores de frequência, δ 8.21-8.28 ppm, ainda mais elevados do que o sinal de H-7, devido aos efeitos, mesomérico e anisotrópico, desprotectores do grupo carbonilo.

Os assinalamentos dos sinais correspondentes aos protões do anel B das flavonas (**33**), (**34**) e (**54**) foram efectuados com base nas suas multiplicidades e algumas experiências de efeito Nuclear de Overhauser. Estas consistiram na irradiação do sinal de H-3 das flavonas (**54.a,f e h**) e na observação do

Tabela 6 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de flavonas não substituídas nos anéis A e C, (33), (34) e (54).

Subst. \ H	3	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	6'
H	6.85	8.23	7.42	7.70	7.57	7.93	7.53	7.53	7.53	7.93
2'-Cl	6.66	8.25	7.46	7.69	7.50	-	7.63	7.46	7.46	7.46
4'-Cl	6.78	8.22	7.42	7.71	7.55	7.86	7.50	-	7.50	7.86
2',4'-(Cl) ₂	6.66	8.25	7.45	7.71	7.51	-	7.56	-	7.41	7.60
3',4'-(Cl) ₂	6.74	8.21	7.41	7.70	7.54	7.99	-	-	7.57	7.71
2',6'-(Cl) ₂	6.44	8.28	7.44	7.70	7.45	-	7.41	7.41	7.41	-
4'-Me	6.83	8.22	7.41	7.69	7.55	7.81	7.31	-	7.31	7.81
4'-OMe	6.77	8.22	7.40	7.68	7.54	7.88	7.01	-	7.01	7.88
4'-OBz	6.81	8.23	7.41	7.69	7.55	7.89	7.10	-	7.10	7.89
4'-OH	6.86	8.02	7.46	7.80	7.73	7.95	6.95	-	6.95	7.95

aumento de 8-10 % na intensidade do sinal correspondente a H-2',6', permitindo o seu assinalamento e distinção dos sinais dos outros prótons de um anel B não substituído (**54.a**) e doutros *para*-substituídos (**54.f e h**).

Quando se irradiou o sinal correspondente a H-3 na 2',4'-dicloroflavona (**54.c**), não se observou quaisquer efeito NOE. Isto quer dizer que o substituinte 2'-cloro estará espacialmente próximo de H-3 e, como consequência, o anel B não será coplanar com o resíduo cromona, devido a impedimento estérico, facto esse que se verificará nas flavonas 2'-substituídas (**54.b-d**) e trará como consequência que H-3 ficará sob o efeito anisotrópico protector desse anel aromático. Tal efeito originará um desvio no sinal deste próton, H-3, para menores valores de frequência relativamente aos sinais correspondentes à ressonância do mesmo próton das flavonas não substituídas nessa posição 2' (**33**), (**34**) e (**54.a e e-h**) (Tabela 6).

Os assinalamentos dos desvios químicos de todos os carbonos, a partir dos espectros de RMN de ¹³C das flavonas (**33**), (**34**) e (**54**), (Tabela 7), foram efectuados com base em dados da literatura, em estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, ¹H/¹³C) no caso das flavonas (**54.a, c, f e h**) e ainda com base na regra dos efeitos aditivos originados em carbonos aromáticos, do anel B, por determinados substituintes.

Os dados obtidos a partir dos referidos espectros de RMN de ¹³C das flavonas (**33**), (**34**) e (**54**) confirmaram as conclusões obtidas a partir dos de RMN de ¹H. Assim referir-se-ão somente os dados mais importantes:

- No caso das flavonas (**33**), (**34**) e (**54.a e e-h**) o sinal correspondente à ressonância de C-3, aparece a δ 104.8-108.3 ppm; enquanto que no caso das flavonas 2'-substituídas (**54.b-d**) o sinal correspondente a esse carbono surge a valores de frequência mais elevados, δ 111.2-114.5 ppm. Este facto deve-se à já referida falta de coplanaridade do anel B com o resíduo cromona, a qual torna impossível a conjugação deste anel com o grupo enona originando

Tabela 7 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de flavonas não substituídas nos anéis A e C, (33), (34) e (54).

Subst.	C															
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1'	2'	3'	4'	5'	6'	
H	163.4	107.5	178.4	125.6	125.2	133.8	118.0	156.2	125.2	131.7	126.3	129.0	131.6	129.0	126.3	
2'-Cl	162.6	113.0	178.0	125.7	125.3	133.9	118.2	156.6	123.8	131.9	132.9	130.8	131.8	127.1	130.6	
4'-Cl	162.1	107.6	178.2	125.7	125.3	133.9	118.0	156.1	123.8	130.1	127.5	129.3	137.8	129.3	127.5	
2',4'-(Cl) ₂	161.5	111.2	177.9	125.8	125.5	134.0	118.2	156.5	123.9	130.4	133.8	130.8	137.4	127.6	131.4	
3',4'-(Cl) ₂	160.8	108.3	177.8	125.9	125.2	134.0	118.0	156.2	124.0	131.9	128.1	133.8	136.0	131.1	125.5	
2',6'-(Cl) ₂	159.9	114.5	174.6	125.6	125.3	133.5	118.1	156.7	123.8	131.3	134.8	128.2	131.7	128.2	134.8	
4'-Me	163.7	106.8	178.5	125.6	125.2	133.7	118.0	156.2	123.8	128.8	129.7	126.2	142.3	126.2	129.7	
4'-OMe	163.5	106.0	178.3	125.6	125.1	133.6	117.9	156.1	123.8	123.9	128.0	114.4	162.4	114.4	128.0	
4'-OBz	163.3	106.2	178.4	125.7	125.1	133.6	118.0	156.2	123.9	124.2	128.0	115.3	161.5	115.3	128.0	
4'-OH	163.1	104.8	176.9	125.3	124.7	134.0	118.4	155.6	123.3	121.5	128.3	116.0	161.1	116.0	128.3	

uma diminuição da densidade electrónica em C-3 e, conseqüente, desprotecção nesse centro.

- O sinal correspondente à ressonância de C-7 surge a valores de frequência mais elevados do que os dos sinais dos outros carbonos do anel A, excepto o C-9 (que se encontra ligado a um oxigénio) devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

4.1.4.1.2 - Flavonas com substituintes hidroxilo, metoxilo e benziloxilo na posição 5.

As flavonas enquadradas neste item serão divididas em grupos de acordo com os seus modelos de substituição, para se poder efectuar a análise dos seus espectros de RMN de ¹H e de ¹³C de uma forma mais sistematizada. Começar-se-á pela análise dos espectros das flavonas 5-O-substituídas, seguindo-se as das dissusstituídas, as 5,7-di-O-substituídas, e por fim as daquelas que apresentam outro tipo de substituição nesse anel.

A partir dos espectros de RMN de ¹H das flavonas (27), (56), (64) e (65), (Tabela 8) identifica-se, em forma de singuleto, o sinal correspondente à ressonância do protão do grupo 5-hidroxilo, a δ 12.04-12.69 ppm. Contudo, o desvio químico desse sinal, que se relaciona com a força da ligação de hidrogénio estabelecida entre esse protão e o grupo carbonilo, depende da natureza do grupo 4'-substituinte do anel B, tal como já foi referido no capítulo 3 para o caso das 2'-hidroxicalconas. De forma que o desvio químico desse sinal nas flavonas, (27), (56) e (64), surge a δ 12.46, 12.58, 12.61 e 12.69 ppm quando os substituintes são, respectivamente, Cl, H, Me e OMe. Tal facto indica que a ligação de hidrogénio é tanto mais forte (sinal a maiores valores de frequência) quanto maior for o efeito dador de electrões do grupo 4'-substituinte.

Este efeito também se verifica nas 3-aroílflavonas (65), o qual poderá ser confirmado quando se compara o desvio químico correspondente ao protão hidroxílico destes compostos com o do correspondente sinal das flavonas,

Tabela 8 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de 5-hidroxi-flavonas, (27), (56) e (64), e 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas, (65).

Substituintes \ H	H										
	OH-5	3	6	7	8	2',6'	3',5'	4'	3'',7''	4'',6''	5''
H	12.58	6.74	6.82	7.55	7.00	7.91	7.54	7.54	-	-	-
3-Bzo	12.18	-	6.87	7.56	7.04	7.93	7.40	7.40	7.64	7.40	7.40
4'-Me	12.61	6.70	6.80	7.53	6.99	7.80	7.32	-	-	-	-
3-(p-MeBzo)-4'-Me	12.21	-	6.83	7.58	7.00	7.83	7.22	-	7.54	7.15	-
4'-OMe	12.69	6.62	6.78	7.51	6.95	7.84	7.00	-	-	-	-
3-(p-OMeBzo)-4'-OMe	12.27	-	6.83	7.57	7.00	7.91	6.89	-	7.64	6.86	-
4'-Cl	12.46	6.67	6.80	7.53	6.97	7.82	7.49	-	-	-	-
3-(p-ClBzo)-4'-Cl	12.04	-	6.87	7.63	7.03	7.86	7.42	-	7.56	7.36	-

Bzo = Benzólo

(27), (56) e (64). A introdução de um grupo sacador de electrões, o grupo aroílo, na posição 3 tornará menos forte a referida ligação de hidrogénio e, conseqüentemente, haverá um desvio para menores valores de frequência do sinal do protão de 5-OH das 3-aroíflavonas (65) relativamente ao das flavonas, (27), (56) e (64).

O sinal do protão do grupo 5-hidroxilo de cada uma das flavonas (16), (17), (32.c e d) e (55) (Tabela 9), também surge numa gama típica de protão hidroxílico envolvido em ligação de hidrogénio.

Tabela 9 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ¹H de flavonas substituídas nos anéis A e B, (16), (17), (26.b), (31.c e d), (32.c e d) e (55).

Substituintes	H					
	OH-5	3	6	8	2',6'	3',5'
3',4',5,5',7-(OMe) ₅	-	6.61	6.37	6.56	7.06	-
5-OH-3',4',5',7-(OMe) ₄	12.71	6.58	6.36	6.49	7.07	-
5,7-(OH) ₂ -3',4',5'-(OMe) ₃	12.84	7.03	6.19	6.54	7.29	-
5,7-(OBz) ₂ -4'-OMe	-	6.57	6.47	6.63	7.79	6.97
5-OH-7-OBz-4'-OMe	12.75	6.46	6.36	6.46	7.71	6.91
5,7-(OH) ₂ -4'-OMe	12.99	6.68	6.27	6.55	8.02	7.12
5,7-(OBz) ₂ -8-Bz-4'-OMe	-	6.56	6.50	-	7.67	6.93
5-OH-7-OBz-8-Bz-4'-OMe	12.94	6.52	6.46	-	7.69	6.93
5,7-(OH) ₂ -8-Bz-4'-OMe	12.92	6.61	6.41	-	7.86	7.06

O sinal de H-7 das flavonas (27), (56), (64) e (65) surge em forma de tripleto e a valores de frequência, δ 7.51-7.63 ppm, superiores aos dos sinais correspondentes a H-6 e H-8, os quais aparecem a δ 6.78-6.87 e 6.95-7.04 ppm, respectivamente; devido ao já mencionado efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

No caso das flavonas (**31.d**), (**32.d**) e (**55.d**), (Tabela 9), só existe o sinal correspondente a H-6, em forma de singuleto, uma vez que a posição 8 se encontra substituída.

Os sinais correspondentes aos prótons dos anéis B de quase todas as flavonas, excepto (**16**), (**17**) e (**26.b**), referidas neste item, surgem em forma de sistema AB, correspondente a um anel aromático *para*-substituído. No caso das flavonas (**16**), (**17**) e (**26.b**), o anel B apresenta-se 3',4',5'-trimetoxilado e, como consequência, o sinal correspondente a H-2',6' surge em forma de singuleto.

Os assinalamentos dos desvios químicos de C-6 e C-8 nos espectros de RMN de ¹³C de várias 5-hidroxi-flavonas, não substituídas nas posições 6,7 e 8, têm sido feitos com alguma confusão^{176,177}. Vários investigadores têm assinalado o sinal de C-8 a um valor de frequência maior do que o de C-6. Contudo, os resultados por nós obtidos demonstraram claramente que os assinalamentos de tais centros devem ser efectuados de forma inversa (Tabela 10).

A partir dos espectros de RMN de ¹³C com acoplamento de ¹H da 5-hidroxi-flavona (**56**) e derivados (**27**), (**65.c** e **d**), em DMSO-d₆, foi possível assinalar os valores dos desvios químicos de todos os carbonos de tais compostos. Em particular, o sinal correspondente a C-6 apresenta-se sob a forma de um duplo duplete, devido ao acoplamento não só com H-6, a uma ligação, mas também com H-8 e com o próton do grupo 5-hidroxilo, a três ligações. Por outro lado, o sinal correspondente a C-8 surge em forma de duplo duplete, devido aos acoplamentos com H-8 e com H-6, a uma e a três ligações, respectivamente, (Figura 3).

Assim, as ressonâncias de C-6 e C-8 foram estabelecidas sem ambiguidade; a de C-6 surge sempre a maiores valores de frequência do que a de C-8, em espectros de RMN de ¹³C de derivados de 5-hidroxi-flavonas não substituídas nas posições 6,7 e 8.

Tabela 10 - Desvios químicos de C-6 e C-8 (ppm, a partir de TMS) de ¹³C, em DMSO-d₆, das 5-hidroxi-flavonas (**27**), (**56**) e (**64.c e d**).

Substituintes	C-6	C-8
5-OH (56)	111.0	107.6
3-ØCO-5-OH (64.d)	111.4	107.8
4'-OMe-5-OH (27)	110.9	107.4
4'-OMe-3-(4'-OMeØCO)-5-OH (64.c)	111.2	107.7

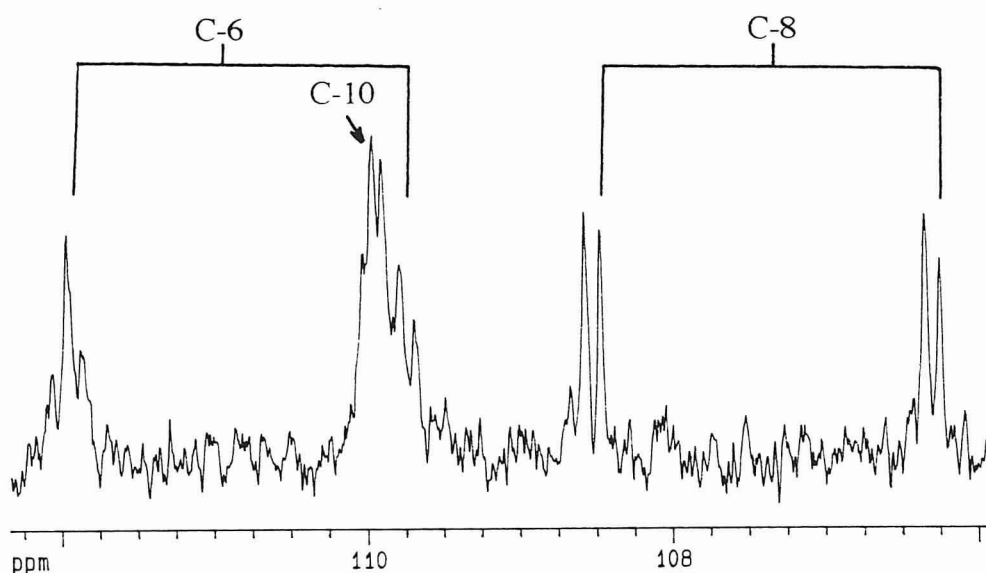


Figura 3 - Ressonâncias de C-6, C-8 e C-10 em espectros de RMN de ¹³C, em DMSO-d₆, com acoplamento de ¹H da 4'-metoxi-5-hidroxi-flavona (**27**).

A ressonância dos carbonos de derivados de 5-hidroxi-flavonas (**27**), (**56**), (**64**) e (**65**) apresentados na tabela 11, foram obtidos a partir de espectros de RMN de ¹³C medidos em CDCl₃. Para efectuar todos estes assinalamentos utilizaram-se as conclusões obtidas no estudo atrás referido, uma vez que os desvios químicos em RMN de ¹³C não sofrem variações assinaláveis com a mudança de solvente.

Nas flavonas (**16**), (**17**), (**26**), (**27**), (**31.c**), (**55.c**), (**56**) e (**64**), o sinal correspondente à ressonância de C-3 aparece na gama de δ 104.0-108.7 ppm. Contudo verifica-se que o desvio químico de tal carbono, C-3, depende dos

Tabela 11 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de 5-hidroxi-flavonas, (27), (56) e (64), e 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas, (65).

Substituintes	C														
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1'	2',6'	3',5'	4'	1''	
H	164.6	106.0	183.6	160.8	111.4	135.4	107.1	156.4	110.9	131.2	126.4	129.1	132.2	-	
3-Bzo	163.7	121.1	181.6	161.0	112.0	136.1	107.2	156.3	110.2	131.3	128.6	129.4	131.9	192.5	
4'-Me	164.8	105.5	183.6	160.9	111.4	135.3	107.0	156.5	110.9	128.1	129.9	126.4	142.8	-	
3-(p-MeBzo)-4'-Me	164.0	121.4	182.1	161.5	112.2	136.3	107.5	156.8	110.7	129.0	130.0	129.0	142.9	192.6	
4'-OMe	164.5	104.5	183.4	160.8	111.3	135.1	106.9	156.3	110.7	123.4	128.1	114.5	162.7	-	
3-(p-OMeBzo)-4'-OMe	164.2	120.3	181.7	161.1	111.7	135.8	107.0	156.3	110.2	123.6	130.4	114.2	162.5	191.2	
4'-Cl	163.4	106.2	183.4	161.0	111.7	135.5	106.5	156.4	110.9	129.8	127.7	129.5	138.4	-	
3-(p-ClBzo)-4'-Cl	162.2	121.0	181.4	161.1	112.3	136.4	107.1	156.2	110.2	129.6	129.4	129.9	138.6	191.0	

Bzo = Benzofilo

substituintes do anel B. De tal forma que, por exemplo, no caso da 5-hidroxi-flavona (**56**) o sinal de C-3 surge a δ 106.0 ppm, enquanto que no caso da 5-hidroxi-4'-metoxi-flavona (**27**) tal sinal aparece a menores valores de frequência, δ 104.5 ppm. Este facto deve-se ao forte efeito dador de electrões do grupo metoxilo, o qual origina um aumento da densidade electrónica em C-3 e, conseqüentemente, uma protecção deste centro.

A introdução de um grupo aroílo na posição 3 das 5-hidroxi-flavonas (**27**), (**56**) e (**64**), origina um desvio na ressonância de C-3 para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = 15$ a 16 ppm), devido ao efeito sacador de electrões deste grupo aroílo, o qual origina, desse modo, uma desprotecção deste centro C-3.

Os sinais correspondentes à ressonância de todos os outros carbonos das flavonas (**16**), (**17**), (**26**), (**27**), (**31.c**), (**55.c**), (**56**), (**64**) e (**65**) surgem, nos referidos espectros de RMN de ^{13}C , nas gamas esperadas e que são similares, no caso dos carbonos dos anéis A, aos das acetofenonas que lhes deram origem.

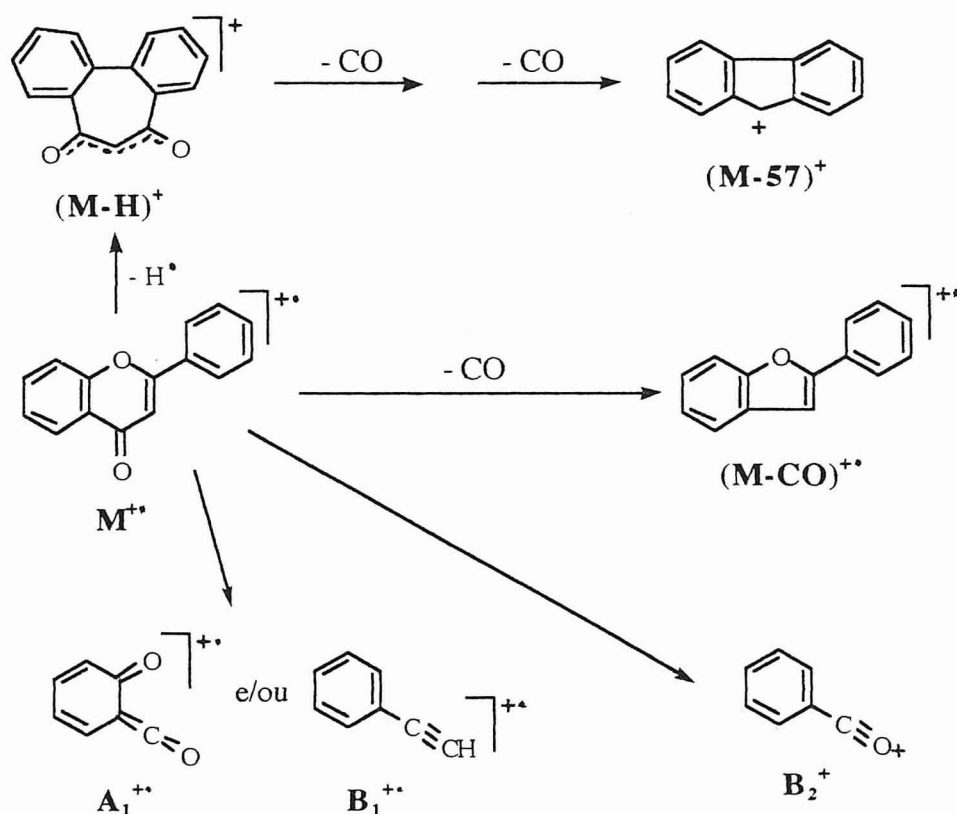
Estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$) das flavonas (**17**), (**56**), (**63**) e (**64**), permitiram confirmar os assinalamentos de prótons efectuados atrás (Tabela 8), uma vez que as ressonâncias de todos os carbonos foram assinaladas inequivocamente com base nos já mencionados espectros de RMN de ^{13}C com acoplamento de ^1H .

4.1.4.2. - Caracterização por espectrometria de massa.

Os espectros de massa de impacto electrónico da maioria das flavonas estudadas apresentam como pico base o ião molecular, $\text{M}^{+\bullet}$. Contudo, existem outros picos também importantes^{7,107,178}, tais como, os correspondentes aos fragmentos $(\text{M}-\text{H})^+$, $(\text{M}-\text{CO})^{+\bullet}$, $\text{A}_1^{+\bullet}$, $(\text{A}_1-\text{CO})^{+\bullet}$, B_2^+ e $\text{B}_1^{+\bullet}$ (Esquema 35).

Os fragmentos $\text{A}_1^{+\bullet}$, B_2^+ e $\text{B}_1^{+\bullet}$ são muito importantes do ponto de vista estrutural, uma vez que são indicativos dos modelos de substituição dos anéis A e B. Por exemplo, o fragmento $\text{A}_1^{+\bullet}$ surge a m/z 120 para as flavonas do

tipo (54) e a m/z 136 no caso das do (27), (56) e (64), devido à presença de mais um grupo hidroxilo. O fragmento $B_1^{+•}$ no caso da flavona não substituída (54.a) surge a m/z 102, enquanto que a presença de grupos metilo (54.g), hidroxilo (34) e metoxilo (54.h) aumentam este valor de m/z dos iões correspondentes em 14, 16 e 30 unidades de massa, respectivamente.

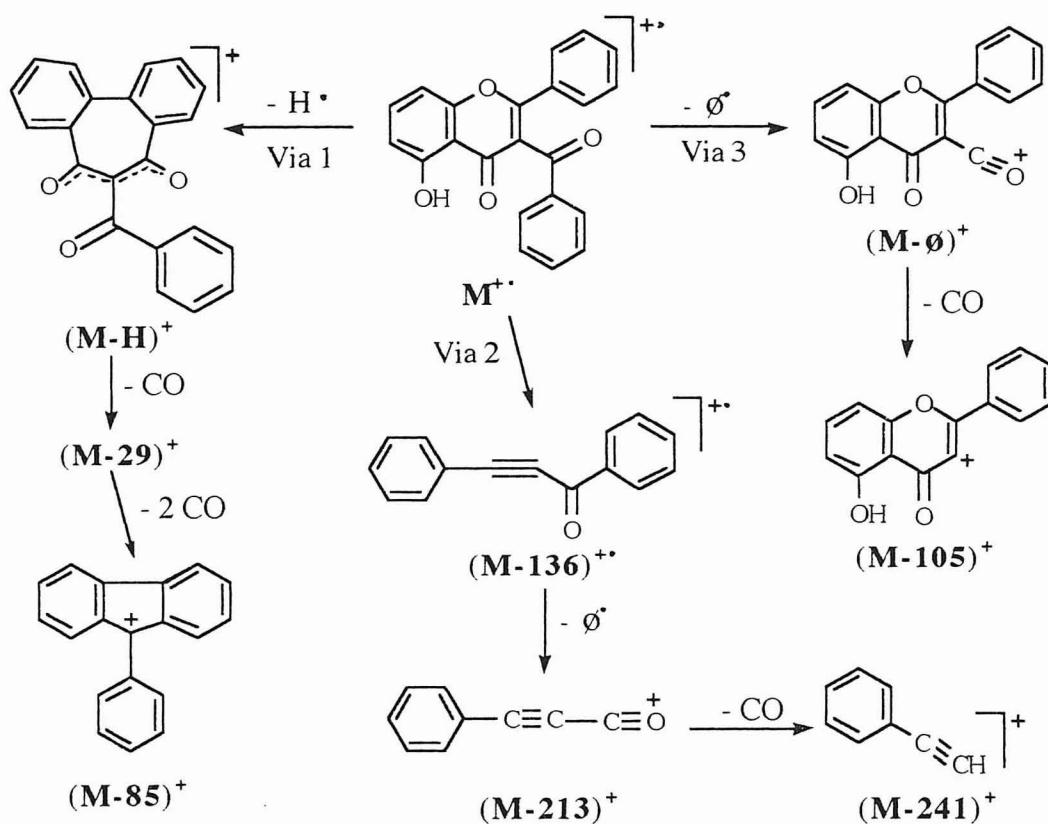


O fragmento $(M-H)^+$ está presente na maioria dos espectros de massa das flavonas. A formação deste fragmento resulta da perda de um radical hidrogénio das posições 2' ou 6' do anel B das flavonas, apesar deste radical ser considerado o menos favorável para sair, em qualquer fragmentação, de uma molécula poli-aromática¹⁷⁹⁻¹⁸¹. A perda deste radical é seguida da quebra do anel central (C) da flavona e subsequente ciclização, originando uma espécie catiónica e tricíclica, [β -dibenzo-1-tropolona] $[(M-H)^+]$, Esquema 35), bastante estável como indica a grande estabilidade deste ião no espectro da flavona não substituída (54.a). Numa pesquisa de iões filho e de iões modelo

verificou-se que, em seguida, existe a expulsão sucessiva de duas moléculas C=O, associadas à contracção do anel central originando o ião (fluoreno-H)⁺ [(M-57)⁺, Esquema 35].

Os espectros de todas as flavonas com substituintes 2'-cloro (**54. b-d**) não apresentam o fragmento correspondente ao ião (M-H)⁺, mas sim o fragmento (M-Cl)⁺. Tal facto demonstra claramente que o radical cloro é muito mais favorável para ser eliminado do que o radical hidrogénio.

A análise dos espectros de massa das 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas (**65**) parecem indicar a existência de três vias de fragmentação prováveis (Esquema 36), as quais, na maior parte das vezes, estão presentes simultaneamente.



Esquema 36 - Vias de fragmentação prováveis de 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas

A via 1 envolve a perda de um radical hidrogénio, originando uma estrutura (M-H)⁺, (Esquema 36), similar à referida atrás para os outros tipos

de flavonas. Neste caso, expulsará três moléculas C=O originando um fragmento correspondente ao ião (M-85)⁺, (Esquema 36).

Na via 2 há a clivagem do tipo retro-Diels-Alder, originando um fragmento do tipo (M-136)⁺. Este, por perda de um radical fenilo, origina o fragmento correspondente ao ião (M-213)⁺, o qual elimina em seguida uma molécula C=O, (Esquema 36).

A via 3 envolve a perda de um radical fenilo, originando o fragmento correspondente ao ião (M-Ø)⁺, o qual elimina, seguidamente, uma molécula C=O, (Esquema 36).

O tipo de fragmentações apresentadas no esquema 36 e as interpretações correspondentes foram efectuadas com base na estrutura da 3-benzoíl-5-hidroxi-flavona (**64.d**); elas são, contudo, extensivas aos outros compostos do mesmo tipo, sendo, nesses casos, os valores de m/z dos correspondentes fragmentos aumentados das unidades de massa dos substituintes presentes.

4.1.5 - Caracterização de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas.

Devido à simetria deste tipo de compostos, os H-3' e H-5' da acetofenona originam um só sinal, em forma de duplete, δ 7.20-7.23 ppm, (Tabela 12). Enquanto que H-4' origina um sinal, em forma de tripleto, a maiores valores de frequência, δ 7.51-7.54 ppm, do que o de H-3',5', devido ao efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Todos os outros sinais de protão das 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas (68) surgem em gamas características desses tipos de protão, (Tabela 12), a saber:

a) O sinal do metilo do grupo acetilo surge a δ 2.46-2.48 ppm e em forma de singuleto;

b) Os protões aromáticos dos grupos aróloxilos surgem a valores de frequência e com multiplicidades típicas dos anéis B e do grupo aróilo das 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas, já referidas.

Tabela 12 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas (**69**).

Subst. do aroílo \ H	Acetofenona			Aroílo		
	2-CH ₃	H-3',5'	H-4'	H-2',6'	H-3,5	H-4
H	2.48	7.23	7.54	7.82	7.51	7.66
4-Me	2.46	7.21	7.52	8.05	7.31	-
4OMe	2.46	7.20	7.51	8.12	6.98	-

97

Tabela 13 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas (**69**).

Subst. do aroílo \ C	Acetofenona						Aroílo				
	2-CH ₃	1'	2',6'	3',5'	4'	C=O	1	2,6	3,5	4	C=O
H	31.4	124.4	130.9	120.6	148.0	198.4	128.7	130.3	128.8	134.1	164.6
4-Me	31.4	128.5	130.8	120.6	148.0	198.5	125.9	130.4	129.5	145.0	164.6
4OMe	31.4	128.5	130.7	120.5	148.1	198.6	120.9	132.5	114.0	164.2	164.2

Os dados obtidos a partir dos espectros de RMN de ^{13}C , (Tabela 13), das 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas (**69**), confirmam os obtidos a partir dos de RMN de ^1H . Nestes espectros de RMN de ^{13}C , podem-se identificar as ressonâncias de todos os carbonos de tais compostos; contudo referir-se-ão somente os assinalamentos dos carbonos mais característicos. Desta forma, identifica-se o sinal correspondente ao carbono:

- a) Do grupo carboxilato do aroíloxilo a δ 164-165 ppm;
- b) Carbonílico, a δ 198-199 ppm, e do metilo, α δ ~ 31 ppm, ambos do grupo acetilo da acetofenona;
- c) Da posição 4' da acetofenona a δ 148 ppm.

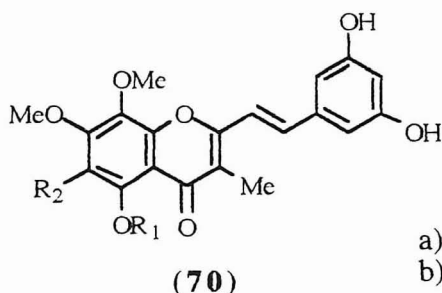
Nos espectros de massa das 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas (**69**), os picos mais importantes e intensos são os correspondentes aos iões moleculares, M^+ , e ao fragmento do grupo aroílo utilizado, o qual apresentará valores de m/z 105, 119 e 135 consoante os substituintes forem, respectivamente, H, Me e OMe.

4.2 - 2-Estirilcromonas.

4.2.1 - Introdução.

Somente na última década se começaram a identificar 2-estirilcromonas naturais^{46,47}. Dois compostos desta família foram isolados a partir de diferentes tipos de algas, sendo as correspondentes estruturas representadas por (**70.a** e **b**).

Porém, apesar de serem conhecidos só dois desses compostos naturais, eles são bons representantes desta família do ponto de vista da sua utilização na vida do homem. De facto esses compostos apresentaram actividade citotóxica potente contra várias células cancerosas humanas^{46,47}. Tal facto parece indicar que este tipo de compostos poderão vir a ter aplicações farmacológicas de grande significado.



- a) $R_1 = R_2 = H$;
 b) $R_1 = H$, $R_2 = OMe$

4.6.2 - Métodos de síntese de 2-estirilcromonas.

Existem vários métodos de síntese de 2-estirilcromonas a partir de compostos mais simples^{124,128,182-188}, os quais podem ser agrupados nos três grupos seguintes:

a) Condensação de 3-metilcromonas com aldeídos aromáticos, catalisada por base;

b) Ciclização oxidativa de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]-cetonas com dióxido de selênio ou com DMSO em presença de uma quantidade catalítica de iodo;

c) A partir de 2'-hidroxi-acetofenonas e derivados de ácidos cinâmicos, uns e outros adequadamente substituídos. Neste caso, condensações de cloretos de cinamoílo com 2'-hidroxi-acetofenonas, originam as 2'-cinamoíloxi-acetofenonas. Estas após rearranjo do tipo Baker-Venkataraman originam os cinamoíl-2-hidroxibenzoímetanos, os quais, após ciclização em meio ácido, dão origem às 2-estirilcromonas pretendidas.

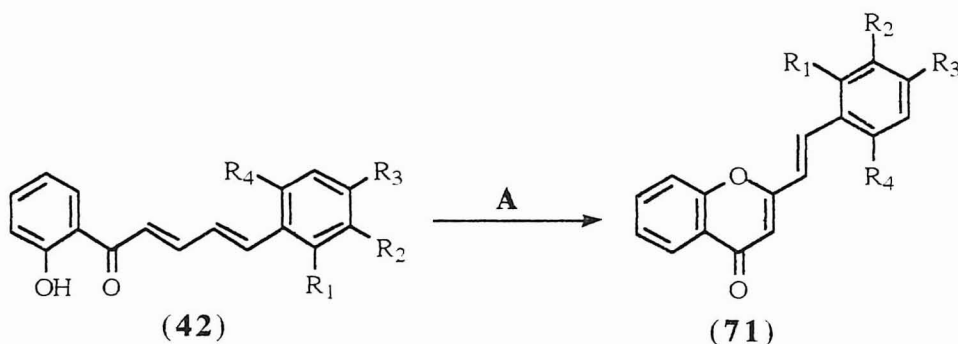
Recentemente, Makrandi e Kumari¹⁸⁶ encontraram um método no qual é possível obter os cinamoíl-2-hidroxibenzoímetanos numa só fase e em bom rendimento. Tal método consiste na reacção de 2'-hidroxi-acetofenonas com anidridos cinâmicos, sob condições alcalinas de transferência de fase.

A ciclização dos referidos cinamoíl-2-hidroxibenzoímetanos com ácido, origina as 2-estirilcromonas em rendimentos fracos; contudo se se efectuar tal transformação com DMSO e ácido *p*-toluenossulfónico, obtém-se os produtos pretendidos em muito bons rendimentos.

4.6.3 - Síntese de 2-estirilcromonas no presente trabalho.

A síntese de 2-estirilcromonas (71) foi efectuada por ciclização oxidativa das (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (42), (Esquema 37). Para tal efeito, usou-se o sistema de reagentes usado na ciclização oxidativa de 2'-hidroxicalconas (Ver cap. A₄- 4.3.1.1), DMSO em presença de uma quantidade catalítica de iodo¹²⁷. Este método permitiu obter as (*E*)-2-estirilcromonas (71) pretendidas em bons rendimentos.

Em seguida aplicou-se tal método na ciclização oxidativa a outras (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (43). Contudo, verificou-se que, neste caso, se obtinha uma mistura de dois isómeros das 2-estirilcromonas correspondentes, sendo um isómero do tipo (*E*), (72), e outro do tipo (*Z*), (73), na proporção de cerca de 4:1, respectivamente. Estes valores foram determinados após separação, por cromatografia de camada fina de sílica, dos dois isómeros.



A - DMSO/I₂, refluxo durante 30 minutos.

b) R₂ = R₃ = R₄ = H, R₁ = Cl

d) R₂ = R₃ = H; R₁ = R₄ = Cl

f) R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = Cl

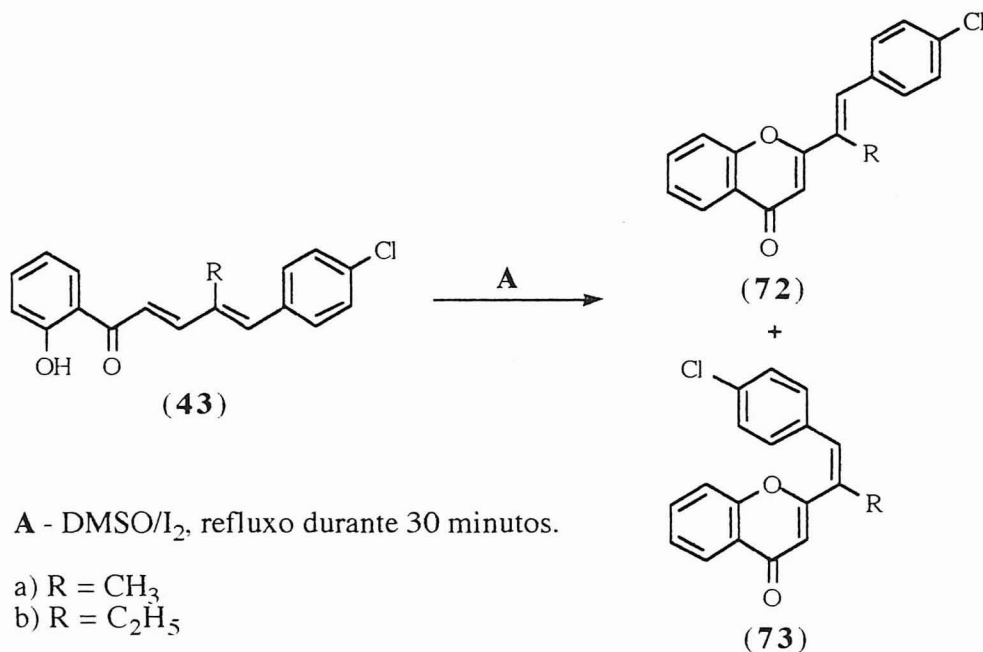
c) R₂ = R₄ = H; R₁ = R₃ = Cl

e) R₁ = R₄ = H; R₂ = R₃ = Cl

Esquema 37

Após a referida separação dos dois isómeros e correspondente evaporação do solvente usado, pôde-se verificar, por RMN de ¹H, que cada um dos produtos isómeros estava puro. Verificou-se também que quando se deixam separadamente os isómeros (*E*), (72.a), ou (*Z*), (73.a), em solução de clorofórmio e à temperatura ambiente, cada um deles vai originar lentamente

uma mistura dos dois isómeros, com tendência para atingirem proporção igual (ao fim de aproximadamente dois meses) à obtida na referida ciclização oxidativa de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]-cetona (**43.a**).



Esquema 38

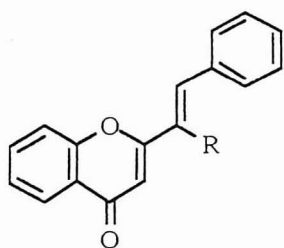
Contudo, quando se deixa cada um dos isómeros (**72.b**) ou (**73.b**) sob as mesmas condições, em solução de clorofórmio e à temperatura ambiente, eles permanecem como tal, ou seja, não sofrem quaisquer isomerização de um no outro.

Tais factos parecem indicar que a isomerização que ocorre no caso dos dois isómeros da 4'-cloro-2-(α-metil-estiril)cromona, (**72.a**) e (**73.a**), é um processo térmico, como parece indicar a presença, em todos os casos, de uma maior quantidade do isómero termodinamicamente mais estável¹⁸⁹, o (*E*). Contudo, este processo não ocorre, à temperatura ambiente, no caso dos dois isómeros da 4'-cloro-2-(α-etil-estiril)cromona, (**72.b**) ou (**73.b**), devido à barreira de energia a transpor entre as duas estruturas isoméricas ser, possivelmente, superior à energia fornecida pela temperatura ambiente.

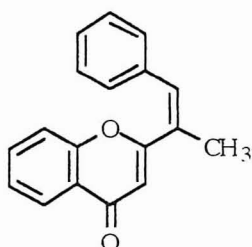
Com o objectivo de testar tal hipótese, refluxou-se uma solução de (*Z*)-4'-cloro-2-(α -etil-estiril)cromona (**73.b**) em clorofórmio, durante uma semana, não se tendo verificado qualquer evidência, por tlc e RMN de ¹H, de isomerização. Porém, após refluxar este mesmo isómero em DMSO, durante duas horas, observou-se, por tlc e RMN de ¹H, que houve isomerização em (*E*)-4'-cloro-2-(α -etil-estiril)cromona (**72.b**), em grande extensão.

No sentido de tentar elucidar qual o efeito exercido pelos substituintes da cadeia vinílica e do anel B, efectuou-se a ciclização oxidativa das (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (**45**).

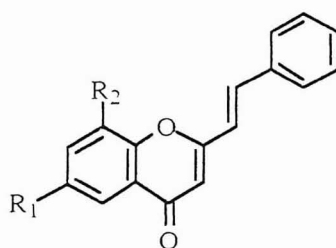
No caso da (2-hidroxifenil)-[3-metil-4-fenil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**45.b**) obtiveram-se dois isómeros (**74.b**) e (**75**) da 2-(α -metil-estiril)-cromona. Contudo, tal facto não se verificou no caso da (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**45.a**), tendo-se obtido, neste caso, somente o isómero (*E*)-2-estirilcromona (**74.a**). Porém, no sentido de eliminar quaisquer dúvidas sobre a ausência do isómero (*Z*)-2-estirilcromona, efectuou-se a identificação de todos os produtos presentes na água mãe de cristalização de (*E*)-2-estirilcromona (**74.a**). Verificou-se assim que tal mistura era constituída ainda por mais (*E*)-2-estirilcromona (**74.a**) e também por duas (*E*)-2-estirilcromonas mono-iodadas, uma na posição 6 e a outra na 8 (**76.a e b**).



(74) a) R = H
b) R = CH₃



(75)



(76) a) R₁ = I; R₂ = H
b) R₁ = H; R₂ = I

Com as experiências de ciclização oxidativa de (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas atrás referidas, poder-se-ão retirar as conclusões seguintes:

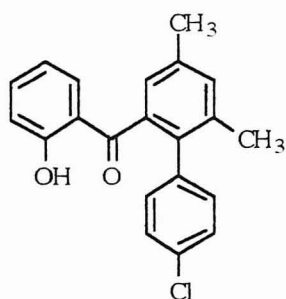
1^a - Em todas as reacções efectuadas, obtém-se como produto principal, ou como único produto, o isómero (*E*) das 2-estirilcromonas sintetizadas.

2^a - A formação dos isómeros (*E*) e (*Z*) de algumas 2-estirilcromonas, só ocorre quando existe um substituinte alquilo na cadeia vinílica, não se tendo observado qualquer efeito do substituinte do anel B.

3^a - A isomerização parcial dos isómeros (*E*) em isómeros (*Z*) é vice-versa é um processo térmico. Quando o substituinte da cadeia vinílica é um grupo metilo, esta isomerização ocorre à temperatura ambiente, no caso do substituinte ser o grupo etilo é necessário uma temperatura mais elevada, por exemplo 190 °C. Como exemplo, apresenta-se a isomerização de (*Z*)-2-(α -metil-estirilcromona (75), em solução de clorofórmio, à temperatura ambiente (Figura 4).

Numa das sínteses de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**43.a**), referida em cap. A₄- 3.3.2, obteve-se tal produto contaminado com um isómero da (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-1,3,5-hexatrienil]cetona. A ciclização oxidativa dessa mistura originou os dois isómeros geométricos da 2-(α -metil-estiril)cromona (*E*), (**72.a**), e (*Z*), (**73.a**), e ainda um novo produto, o qual se identificou como sendo a (2-hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona (**77**). A formação deste produto deverá ter ocorrido pela ciclização oxidativa de (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-1,3,5-hexatrienil]cetona, atrás referida.

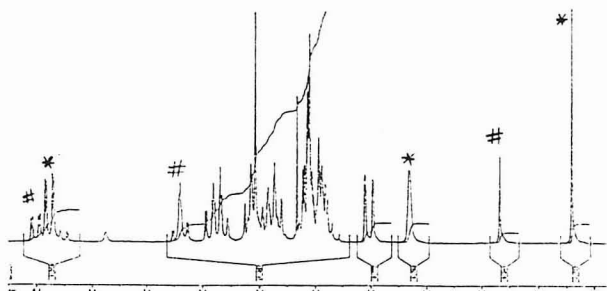
A (2-hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona, (**77**), foi caracterizada por espectrometria de massa e por um estudo exaustivo de RMN de ¹H e de ¹³C, e em especial, através de experiências bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear (COSY) e heteronuclear (HETCOR, ¹H/¹³C).



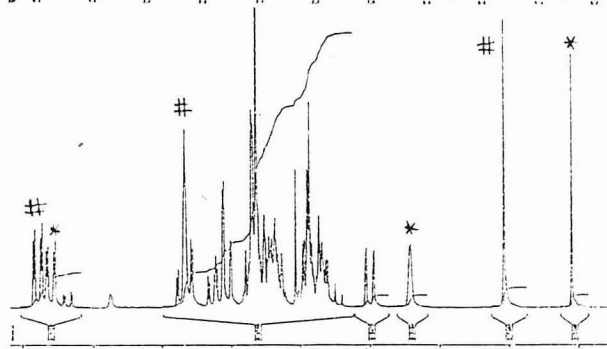
(77)

* (*Z*)-2-(α -metil-estiril)cromona
 # (*E*)-2-(α -metil-estiril)cromona

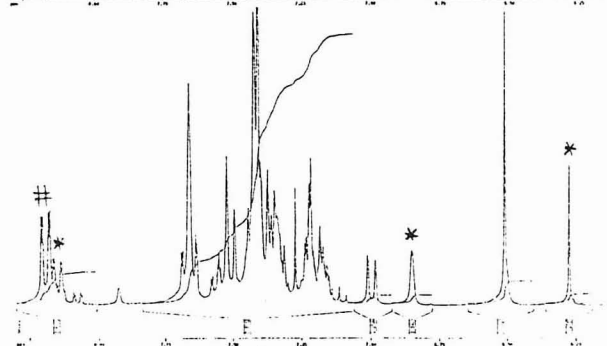
1 Dia



10 Dias



23 Dias



58 Dias

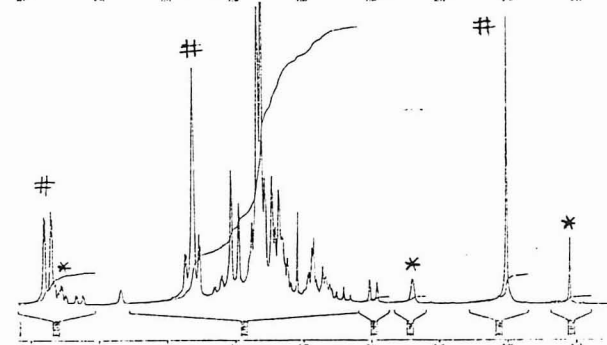


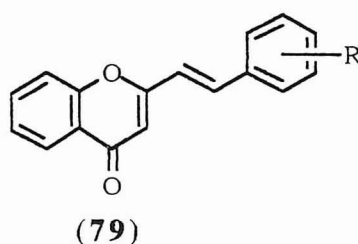
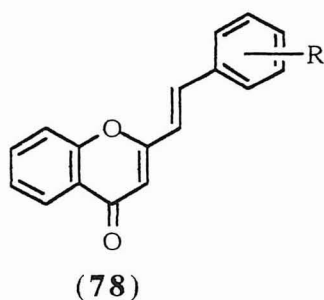
Figura 4 - Isomerização de (*Z*)-2-(α -metil-estiril)cromona, em solução de clorofórmio, à temperatura ambiente.

4.1.4 - Caracterização estrutural de 2-estirilcromonas.

4.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹H e ¹³C.

Nos espectros de RMN de ¹H das (*E*)-2-estirilcromonas (71), (74.a) e (76), (Tabela 14), identifica-se o sinal, em forma de duplete, correspondente à ressonância de H-3, a δ 6.26-6.39 ppm.

Nesses mesmos espectros de RMN de ¹H identifica-se também um sistema AB correspondente aos dois prótons, nas gamas de δ 6.76-6.97 ppm para H- α e de δ 7.49-8.03 ppm para H- β . A determinação da constante de acoplamento (16-17 Hz) permitiu concluir que estes prótons se encontravam numa configuração *trans*. Contudo, foi necessário determinar qual dos dois possíveis isômeros (*E*), (78) ou (79), estava presente.



A distinção entre os isômeros (78) e (79) pôde-se efectuar, com base em experiências de efeito nuclear de Overhauser de alguns compostos desta família, tais como, a (*E*)-4'-cloro-2-estirilcromona (71.f) e a (*E*)-2-estiril-cromona (74.a).

Desta forma, no caso da (*E*)-4'-cloro-2-estirilcromona (71.f), irradiando o sinal de H-3 (δ 6.26 ppm) observa-se um aumento de 5 % na intensidade do sinal correspondente a H- α (δ 6.69 ppm). Enquanto que no caso da (*E*)-2-estirilcromona (74.a), irradiando o sinal de:

- H-3 (δ 6.36 ppm), observa-se um aumento de 9 % na intensidade do sinal correspondente a H- α (δ 6.79 ppm);

- H- α , observam-se aumentos, de 12 % e 14 %, nas intensidades dos sinais correspondentes a H-3 e a H-2' e 6', respectivamente.

Tabela 14 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de (*E*)-2-estirilcromonas, (71), (72), (74) e (76), e (*Z*)-2-estirilcromonas*, (73) e (75).

Subst. \ H	3	5	6	7	8	α	β	2'	3'	4'	5'	6'
H	6.36	8.20	7.42	7.68	7.53	6.79	7.61	7.58	7.42	7.42	7.42	7.58
6-I	6.33	8.50	-	7.92	7.29	6.76	7.59	7.58	7.43	7.43	7.43	7.58
8-I	6.36	8.17	7.16	8.12	-	6.79	7.84	7.62	7.42	7.42	7.42	7.62
2'-Cl	6.37	8.20	7.40	7.70	7.57	6.79	8.03	-	7.70	7.39	7.39	7.39
4'-Cl	6.26	8.13	7.33	7.62	7.45	6.69	7.49	7.45	7.32	-	7.32	7.45
2',4'-(Cl) ₂	6.36	8.19	7.40	7.69	7.55	6.76	7.92	-	7.46	-	7.30	7.63
3',4'-(Cl) ₂	6.35	8.20	7.41	7.70	7.52	6.78	7.51	7.68	-	-	7.50	7.41
2',6'-(Cl) ₂	6.39	8.21	7.41	7.71	7.57	6.97	7.71	-	7.40	7.21	7.40	-
α -Me	6.51	8.19	7.37	7.66	7.51	-	7.66	7.37	7.37	7.37	7.37	7.37
α -Me*	6.27	8.15	7.34	7.55	7.00	-	6.86	7.20	7.20	7.20	7.20	7.20
4'-Cl- α -Me	6.50	8.18	7.38	7.67	7.51	-	7.59	7.39	7.34	-	7.34	7.39
4'-Cl- α -Me*	6.28	8.16	7.38	7.60	7.06	-	6.79	7.22	7.11	-	7.11	7.22
4'-Cl- α -Et	6.56	8.21	7.41	7.70	7.53	-	7.52	7.41	7.34	-	7.34	7.41
4'-Cl- α -Et*	6.24	8.18	7.39	7.63	7.20	-	6.72	7.20	7.10	-	7.10	7.20

Estes dados só são compatíveis com a estrutura do isómero (78), embora fosse necessário confirmar os assinalamentos efectuados para H- α e H- β . Deste modo, efectuaram-se espectros de RMN de ^{13}C (Tabela 15), para os referidos compostos (71.f) e (74.a), e ainda estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), para assinalar de forma indirecta os deslocamentos químicos de H- α e H- β .

Estabeleceu-se que os sinais a $\delta \sim 120$ ppm seriam correspondentes a C- α , e os que surgem a δ 135-137 ppm corresponderiam a C- β ; devido à conjugação do sistema vinílico com o grupo carbonilo que origina uma desprotecção de C- β relativamente a C- α . Os sinais de C- α correlacionam-se com os sinais dos prótons a δ 6.6-6.7 ppm (H- α), e que os sinais de C- β correlacionam-se com os sinais dos prótons a δ 7.5-7.6 ppm (H- β).

A partir dos desvios químicos de H- α e H- β das (*E*)-2-estirilcromona (71), (74.a) e (76) (Tabela 14), pôde-se verificar que nos casos em que há substituintes 2'- e/ou 6'-cloro, o sinal correspondente a H- β apresenta um desvio para valores de frequência mais elevados relativamente ao mesmo sinal dos outros compostos, excepto no caso do composto (76.b). Tal facto parece indicar que existe uma proximidade espacial, e consequentemente uma interacção, entre o próton H- β e o substituinte 2'- e/ou 6'-cloro.

Para confirmar a conclusão anterior, efectuou-se um estudo de efeito nuclear de Overhauser na (*E*)-2',4'-dicloro-2-estirilcromona (71.c). Desta forma, irradiando o sinal correspondente a:

- H- α (δ 6.76 ppm), observam-se aumentos, de 9 % e 12 %, nos sinais correspondentes a H-3 (δ 6.36 ppm) e a H-6' (δ 7.63 ppm), respectivamente;

- H-6', observa-se um aumento, de 7 %, na intensidade do sinal correspondente a H- α ;

- H- β (δ 7.92 ppm), não se observam quaisquer aumentos de intensidade de sinais.

Tabela 15 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de (*E*)-2-estirilcromonas, (71), (72), (74) e (76), e de (*Z*)-2-estirilcromonas, (73) e (75).

Subst. \ C	2	3	4	5	6	7	8	9	10	α	β	1'	2'	3'	4'	5'	6'
H	161.9	110.6	178.5	125.7	125.1	133.8	117.9	156.0	124.0	120.2	137.1	135.0	127.7	129.0	129.9	129.0	127.7
6-I	162.0	110.6	176.8	134.6	88.8	142.2	119.9	155.4	125.7	119.8	137.5	134.8	127.7	129.0	130.1	129.0	127.7
8-I	162.2	110.3	178.0	126.2	126.5	143.5	85.0	165.1	124.8	119.7	138.9	135.0	127.9	129.0	130.1	129.0	127.9
2'-Cl	161.3	111.3	178.4	125.7	125.1	133.8	118.0	156.0	124.1	122.8	132.8	134.7	133.3	130.2	130.6	127.2	127.6
4'-Cl	161.3	111.0	178.4	125.7	125.1	133.8	117.8	156.0	124.1	120.8	135.4	133.5	128.8	129.3	135.4	129.3	128.8
2',4'-(Cl) ₂	163.8	111.5	178.4	125.7	125.2	133.9	118.0	156.0	124.2	123.2	131.5	131.5	135.2	130.1	135.9	127.7	127.9
3',4'-(Cl) ₂	160.9	111.4	178.3	125.8	125.2	133.9	117.8	156.0	124.2	122.2	134.1	133.4	129.3	133.7	135.1	131.0	126.6
2',6'-(Cl) ₂	160.8	111.7	178.5	125.7	125.2	134.0	118.1	156.1	124.1	128.8	134.9	132.5	130.6	128.9	129.7	128.9	130.6
α -Me	164.3	108.1	178.7	125.5	124.9	133.7	117.8	155.9	123.6	128.4	133.8	136.0	129.5	128.4	128.1	128.4	129.5
α -Me ^Z	165.1	111.0	178.3	125.4	125.0	133.6	117.9	155.9	123.9	128.9	135.2	136.6	128.4	128.1	127.4	128.1	128.4
4'-Cl- α -Me	163.9	108.3	178.7	125.5	124.9	133.8	117.8	155.9	123.5	129.0	132.4	133.8	128.6	130.8	134.4	130.8	128.6
4'-Cl- α -Me ^Z	164.7	111.2	178.3	125.6	125.2	133.9	117.9	156.0	123.9	129.7	135.0	133.8	128.4	129.8	135.0	129.8	128.4
4'-Cl- α -Et	163.5	108.4	178.7	125.5	125.0	133.8	117.9	156.1	123.6	135.7	132.1	134.0	128.7	130.3	134.4	130.3	128.7
4'-Cl- α -Et ^Z	164.9	111.8	178.1	125.6	125.3	133.8	118.0	156.3	124.0	136.3	134.7	133.5	128.5	129.8	134.7	129.8	128.5

Todas estas observações confirmam a proximidade espacial atrás referida, entre H- β e o substituinte 2'-cloro estão de acordo com as estruturas apresentadas no esquema 37.

No caso deste composto, a (*E*)-2',4'-dicloro-2-estirilcromona (71.c) efectuou-se um estudo exaustivo de RMN, o qual permitiu o assinalamento inequívoco de H- α e de H- β . Tal estudo incluiu experiências de RMN de ^{13}C com acoplamento de ^1H e outras do mesmo tipo acopladas a ensaios de efeito nuclear de Overhauser. De forma que o sinal de C- α (δ 123.2 ppm) que surgia como um duplo duplete de dupletos, devido ao acoplamento com H- α , a uma ligação, e com H- β e H-3 a longa distância; passa a duplo duplete quando se efectua um espectro de RMN de ^{13}C com acoplamento de ^1H e ao mesmo tempo irradiando o sinal de H- β . O mesmo se verificando em relação ao sinal de C- β (δ 131.5 ppm), o qual passa de duplo duplete de dupletos (devido ao acoplamento com H- β , a uma ligação, e com H- α e H-6' a longa distância) para duplo duplete, quando se efectua um espectro de RMN de ^{13}C com acoplamento de ^1H e ao mesmo tempo irradiando H- α .

Estas experiências, juntamente com outra de correlação espectroscópica bidimensional heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), permitiram não só confirmar inequivocamente o assinalamento de C- α e de C- β , mas também os de H- α e de H- β .

Como resultado da síntese de 2-estirilcromonas substituídas na posição α da cadeia vinílica obtiveram-se dois isómeros, confirmados por espectrometria de massa, em quantidades diferentes, tendo sido necessário estabelecer a configuração de cada um destes compostos.

Para tal efeito, efectuaram-se várias experiências de efeito nuclear de Overhauser no caso da 2-(α -metil-estiril)cromona. Usando o isómero obtido em maior quantidade e irradiando o sinal correspondente:

- Aos prótons do grupo metilo (δ 2.19 ppm), observaram-se aumentos, de 7 % e 2%, na intensidade dos sinais correspondentes a H-3 (δ 6.51 ppm) e H-2',6' (δ 7.37 ppm), respectivamente;

- A H-3, observou-se um aumento, de 15 %, na intensidade do sinal dos prótons do grupo metilo.

Estes factos só são compatíveis com a estrutura do isómero (*E*)-2-(α -metil-estiril)cromona (**74.b**).

Seguidamente passou-se à análise da estrutura do isómero obtido em menor quantidade. Tendo-se irradiado o sinal correspondente aos prótons do grupo metilo (δ 2.23 ppm), observou-se um aumento, de 3 %, nos sinais dos prótons correspondentes a H-3 (δ 6.27 ppm) e a H- β (δ 6.86 ppm). Facto este que só é compatível com a estrutura apresentada como (*Z*)-2-(α -metil-estiril)-cromona (**75**).

Experiências de efeito nuclear de Overhauser, confirmaram que nos outros dois casos de 4'-cloro-2-estirilcromonas α -substituídas (metilo ou etilo), o isómero geométrico que se forma em maior quantidade é o isómero (*E*), (**72**), e o que se forma em menor quantidade é o isómero (*Z*), (**73**).

Da comparação entre os espectros de RMN de ¹H dos isómeros (*E*), (**72**) e (**74.b**), e (*Z*), (**73**) e (**75**), de algumas das 2-estirilcromonas sintetizadas; verificou-se que os sinais dos prótons do isómero (*Z*) apresentam desvios para menores valores de frequência, relativamente aos sinais dos prótons correspondentes do isómero (*E*). Os sinais com desvios mais significativos são os correspondentes à ressonância de H-3, H-8, H- β e dos prótons do anel B e os valores desses desvios são de 0.2-0.3, 0.3-0.5, 0.8 e 0.2 ppm, respectivamente. Tais desvios devem-se a que no caso das (*Z*)-2-estirilcromonas, (**73**) e (**75**), o impedimento estérico entre o anel B e o oxigénio do anel heterocíclico origina uma situação de não coplanaridade entre o referido anel e o resto da molécula, de forma que:

a) H-8 e H- β ficam sob o efeito anisotrópico do anel B e os prótons do anel B ficam sob um efeito similar, embora originado pelo anel A;

b) A dupla ligação $C_2=C_3$ no caso das (*Z*)-2-estirilcromonas fica com uma densidade electrónica menor do que no caso das (*E*)-2-estirilcromonas, nos quais a molécula é planar, havendo, por isso, conjugação esta dupla ligação e o anel B. Deste modo, no caso das (*Z*)-2-estirilcromonas o efeito anisotrópico desprotector da dupla ligação em H-3 é menor do que no caso dos isómeros (*E*)-2-estirilcromonas.

Os espectros de RMN de 1H das (*E*)-2-estirilcromonas (71), (72) e (74) apresentam um sistema ABCD correspondente à ressonância dos protões do seu anel A. Os sinais dos protões de tal sistema surgem em gamas e com multiplicidades similares aos das flavonas do tipo (54). Contudo, no caso das (*E*)-2-estirilcromonas mono-iodadas (76), o sinal de H-7, (δ 7.9-8.1 ppm), em forma de duplete, surge a valores de frequência mais elevados do que no caso das outras (*E*)-2-estirilcromonas, (δ 7.6-7.7 ppm), devido ao efeito indutivo desprotector do substituinte iodo nos protões das suas posições *orto*. Este efeito também se verifica no sinal correspondente à ressonância de H-5 da (*E*)-2-estiril-6-iodocromona (76.a). Esse mesmo substituinte origina protecção dos protões em posição *meta*; tendo-se observado um desvio ($\Delta\delta = -0.2$ a -0.3 ppm) para menores valores de frequência dos sinais de tais protões, relativamente aos protões da mesma posição num anel A, das outras (*E*)-2-estirilcromonas não iodadas. Este efeito, verifica-se em H-6 e H-8 de (*E*)-2-estiril-8-iodocromona (76.b) e de (*E*)-2-estiril-6-iodocromona (76.a), respectivamente.

Os sinais correspondentes às ressonâncias dos protões do anel B das (*E*)-2-estirilcromonas (71), (72), (74) e (76), (Tabela 14, pag. 106), aparecem com multiplicidades e a valores de frequência similares aos das flavonas (54) com modelos de substituição iguais, excepto o sinal correspondente a H-2' e/ou 6'. O sinal correspondente a esses protões surge, no caso das (*E*)-2-estirilcromonas, a menores valores de frequência do que o correspondente sinal das flavonas do tipo (54). Este efeito deve-se a que no

caso das (*E*)-2-estirilcromonas H-2' e/ou 6' não sofrem o efeito desprotector do oxigénio do anel heterocíclico.

O assinalamento dos desvios químicos dos carbonos, (Tabela 15, pag. 108), de todas as 2-estirilcromona sintetizadas (71-76) nos espectros de RMN de ¹³C, foram efectuados com base em:

a) Experiências de RMN de ¹³C com acoplamento de ¹H e outras do mesmo tipo acopladas a experiências de efeito Nuclear de Overhauser, como por exemplo no caso da (*E*)-2',4'-dicloro-2-estirilcromona (71.c). Estas últimas foram referidas atrás e permitiram o assinalamento inequívoco de todos os carbonos deste composto, e em especial de C- α e C- β ;

b) Estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, ¹H/¹³C) no caso dos compostos (71.f), (74-76);

c) Nos dados obtidos da interpretação dos espectros de RMN de ¹³C das flavonas (54), em especial nos assinalamentos dos carbonos dos anéis A, B e C.

Os dados obtidos a partir da interpretação dos referidos espectros de RMN de ¹³C confirmaram as conclusões retiradas dos espectros de RMN de ¹H; contudo, referir-se-ão os resultados mais importantes do ponto de vista da elucidação estrutural das 2-estirilcromonas sintetizadas. De forma que:

a) O efeito sacador de electrões dos substituintes cloro do anel B das (*E*)-2-estirilcromonas (71), (Tabela 14, pag. 106), faz-se sentir nos carbonos do sistema vinílico.

Os sinais correspondentes à ressonância de C- α e C- β da (*E*)-2-estirilcromona (74.a) surgem a δ 120.2 e 137.1 ppm, respectivamente. Contudo, a presença de tais substituintes cloro originam de uma forma geral uma desprotecção em C- α e uma protecção em C- β ;

b) A presença de um substituinte iodo, origina um grande desvio ($\Delta\delta = 30$ a 33 ppm), para valores de frequência mais elevados, no sinal do carbono aromático ao qual se liga directamente. Efeito este que também é

observado nos carbonos das posições *orto*, embora o desvio produzido seja em menor extensão ($\Delta\delta = 8$ a 10 ppm);

c) A presença de um substituinte metilo na posição α da cadeia vinílica, origina um desvio ($\Delta\delta = 8$ a 10 ppm), para valores de frequência mais elevados, no sinal de C- α ; e origina também um desvio ($\Delta\delta = -2$ a -5 ppm) no desvio químico do sinal de C- β , para menores valores de frequência;

d) Similarmente a presença de um substituinte etilo na posição α da cadeia vinílica, origina um desvio ($\Delta\delta = 16$ ppm) no sinal de C- α , para valores de frequência mais elevados; originando também um desvio ($\Delta\delta = -5$ ppm) no sinal de C- β , para menores valores de frequência;

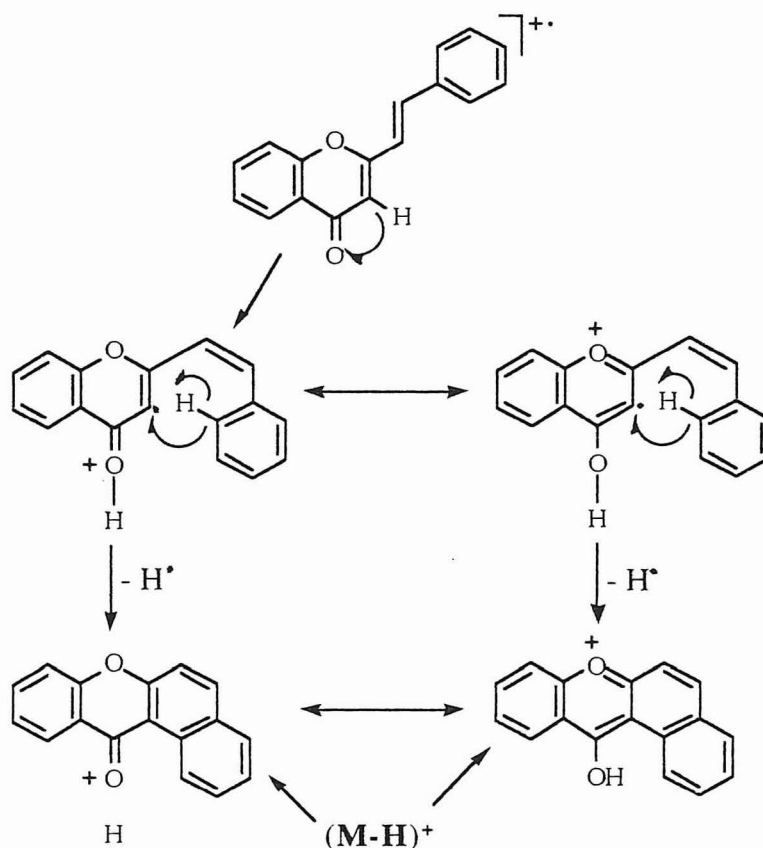
e) A já referida falta de planaridade entre o anel B e o resto da molécula no caso das (*Z*)-2-estirilcromonas, origina uma desprotecção em C- β e em C-3 relativamente aos centros equivalentes das (*E*)-2-estirilcromonas correspondentes, uma vez que não existe conjugação entre o referido anel e o grupo carbonilo. Deste modo, há uma menor densidade electrónica em C-3; e o efeito sacador do grupo carbonilo faz-se sentir de forma mais intensa em C- β .

Desta forma, os sinais de C-3 e C- β das (*Z*)-2-estirilcromonas (73) e (75) surgem a valores de frequência mais elevados do que os sinais correspondentes aos mesmos centros das (*E*)-2-estirilcromonas (72) e (74.b).

4.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.

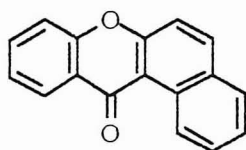
O espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-2-estirilcromona (74.a) apresenta como pico base o correspondente ao ião (M-H)⁺, o qual apresentará uma grande estabilidade como o indica a sua intensidade.

A proposta para o mecanismo de formação e a estrutura deste fragmento¹⁹⁰, (M-H)⁺, está apresentada no esquema 39.



Esquema 39 - Proposta de mecanismo para a formação do ião fragmento $(M-H)^+$ da (E) -2-estirilcromona (74.a).

Contudo, no sentido de se encontrarem novos dados que suportassem essa proposta, sintetizou-se um composto com uma estrutura similar¹⁹¹, a 12*H*-benzo[12a]benzoxantenona (80). Seguidamente foi efectuada o espectro de MIKE do ião fragmento $(M+H)^+$ do composto (80), em FAB (positivo), usando o álcool 3-nitro-benzílico e uma gota de uma solução aquosa de ácido clorídrico (1 mol.dm⁻³) como matriz. Tal procedimento teve como objectivo protonar a 12*H*-benzo[12a]benzo-xantenona (80), para se efectuar o espectro de MIKE dum composto cuja estrutura seja similar à do ião fragmento $(M-H)^+$ da (E) -2-estirilcromona (74.a). Verifica-se, desse modo, que tal espectro é igual ao espectro de MIKE, em impacto electrónico, do ião fragmento $(M-H)^+$; este facto parece confirmar a estrutura desse referido ião.



(79)

O espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-2',6'-dicloro-2-estirilcromona (**71.d**) não apresenta o pico correspondente ao ião (M-H)⁺; porém o seu pico base corresponde ao fragmento (M-Cl)⁺. Este facto parece confirmar que o radical que se perde nos compostos deste tipo, originando iões fragmento do tipo (M-H)⁺ ou (M-Cl)⁺, é um radical (H[•] ou Cl[•]) de uma das posições equivalentes 2' ou 6' do anel (*E*)-2-estirilcromonas.

Os espectros de massa de impacto electrónico da (*E*)-2'-cloro-2-estirilcromona (**71.b**) e da (*E*)-2',4'-dicloro-2-estirilcromona (**71.c**) apresentam como pico base o correspondente ao ião fragmento (M-Cl)⁺, embora o pico correspondente ao fragmento (M-H)⁺ apresente também uma grande intensidade relativa (90 %). Este facto está concordante com a referida perda de um radical (H[•] ou Cl[•]) das posições 2' e/ou 6', originando os fragmentos (M-H)⁺ e (M-Cl)⁺.

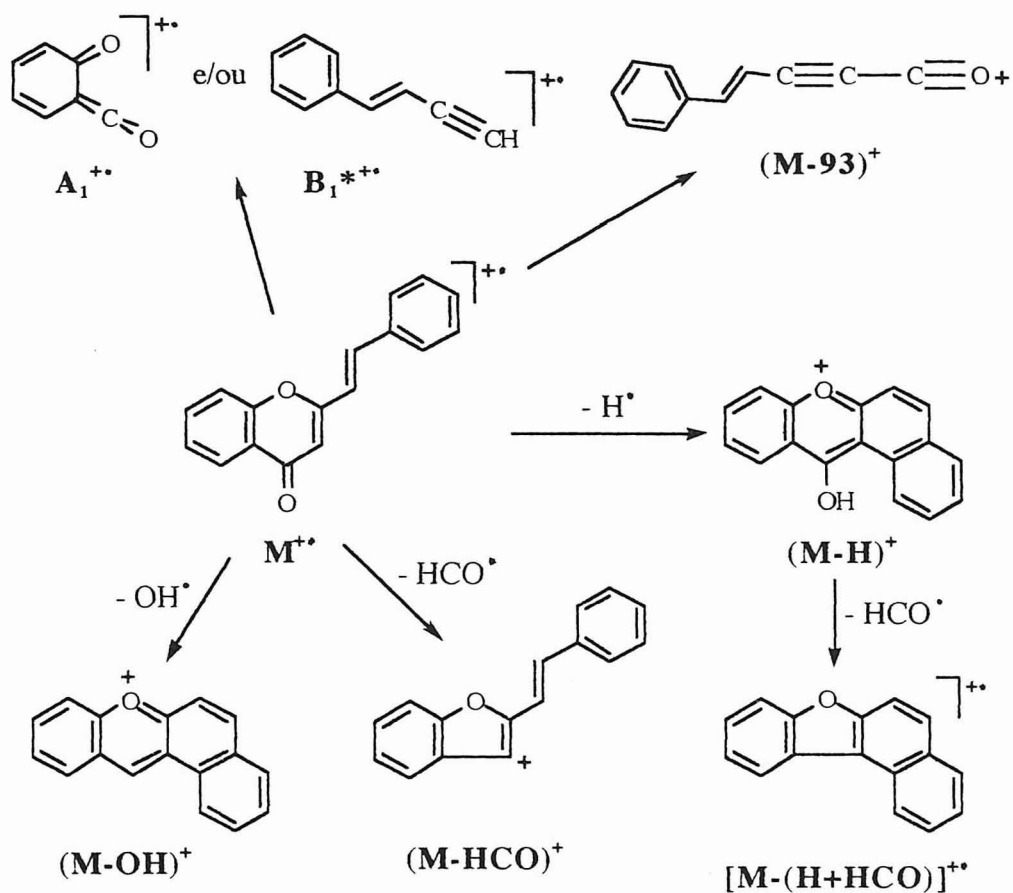
Com o objectivo de se obter mais alguns dados para confirmar a estrutura de (M-R)⁺, sendo R o substituinte das posições 2' ou 6' das 2-estirilcromonas, efectuaram-se algumas experiências de espectrometria de massa, que permitiram retirar as seguintes conclusões:

1^a O espectro de MIKE do ião fragmento (M-H)⁺, (m/z 247), da (*E*)-2-estirilcromona (**74.a**) é similar ao do ião fragmento (M-Cl)⁺, (m/z 247), da (*E*)-2'-cloro-2-estirilcromona (**71.b**);

2^a O espectro de MIKE do ião fragmento (M-Cl)⁺, (m/z 281), da (*E*)-2',6'-dicloro-2-estirilcromona (**71.d**) é similar ao do ião (M-H)⁺, (m/z 281), da (*E*)-2'-cloro-2-estirilcromona (**71.b**).

O espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-2-estirilcromona (**74.a**) apresenta também outros picos intensos e importantes do ponto de vista estrutural, e que estão apresentados no esquema 40. As diferentes vias de fragmentação, apresentadas também no esquema 40, foram confirmadas por espectros de MIKE.

Todas as outras 2-estirilcromonas sintetizadas apresentam vias de fragmentação similares às da (*E*)-2-estirilcromona (74.a), embora os valores de *m/z* dos fragmentos correspondentes sejam acrescidos das unidades de massa dos substituintes respectivos.



Esquema 40 - Fragmentação típica da (*E*)-2-estirilcromona (74.a)

CAPÍTULO A₅ - ISOFLAVONAS E 3-ESTIRILCROMONAS

5.1 - Isoflavonas	118
5.1.1 - Ocorrência e funções	118
5.1.2 - Métodos de síntese de isoflavonas.....	118
5.1.2.1 - A partir de 2-hidroxifenil-benzilcetonas	119
5.1.2.2 - A partir de 2'-hidroxicalconas.....	120
5.1.2.3 - A partir de flavanonas	122
5.1.3 - Síntese de isoflavonas no presente trabalho.....	123
5.1.4 - Caracterização das isoflavonas.....	124
5.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H	124
5.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	125
5.2 - 3-Estirilcromonas.....	126
5.2.1 - Introdução.....	126
5.2.2 - Métodos de síntese de 3-estirilcromonas	126
5.2.3 - Síntese de (<i>E</i>)-3-estirilcromonas no presente trabalho	127
5.2.4 - Caracterização de (<i>E</i>)-3-estirilcromonas.....	130
5.2.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e de ¹³ C	130
5.2.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	133

5.1 - Isoflavonas.

5.1.1 - Ocorrência e funções.

As isoflavonas fazem parte de uma importante e bastante distinta subclasse de flavonoides. Em contraste com os flavonoides estudados nos capítulos anteriores, as isoflavonas têm uma distribuição bastante limitada no reino vegetal, ocorrendo principalmente na subfamília *Papilionoideae* das leguminosas^{13,16,192}. Contudo, apesar da distribuição restrita das isoflavonas na natureza, a variação estrutural encontrada em tais compostos é surpreendentemente vasta. Isso advém do número e complexidade dos substituintes encontrados, tais como, grupos hidroxilo, metoxilo, metilendioxilo, metilo, isoprenilo e outros.

Algumas isoflavonas naturais ocorrem em estado livre, porém, na maior parte dos casos, surgem ligadas a açúcares, formando o grupo dos "O- e C-glicosídeos de isoflavonas".

As isoflavonas apresentam uma grande variedade de propriedades biológicas, mas provavelmente a mais importante é a actividade estrogénica. Por exemplo, a presença de isoflavonas em forragens verdes à base de diferentes espécies de trevo, tem sido reconhecida como a causa de alguns problemas de infertilidade em animais que se alimentavam de tais pastagens¹⁶.

De entre outras actividades biológicas e biocidas que têm sido atribuídas às isoflavonas, podemos assinalar a actividade fungicida^{37,193}, insecticida¹⁹⁴, anti-oxidante, anti-ulcerosa⁸⁹, anti-inflamatória¹¹⁰, e inibidora da enzima *Aldose-Reductase*¹⁹⁵, a qual é responsável pela formação de cataratas nos olhos dos diabéticos.

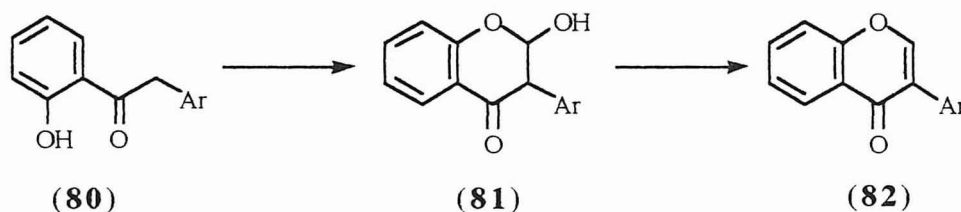
5.1.2 - Métodos de síntese de isoflavonas.

As isoflavonas podem ser sintetizadas, na maior parte dos casos, a partir de 2-hidroxifenil-benzilcetonas (5.1.2.1), de 2'-hidroxicalconas (5.1.2.2) e de flavanonas (5.1.2.3).

5.1.2.1 - A partir de 2-hidroxifenil-benzilcetonas.

As 2-hidroxifenil-benzilcetonas adequadamente substituídas podem ser convertidas em isoflavonas em diversas condições experimentais, as quais são referidas em seguida, bem como algumas das suas restrições:

a) Uma dessas condições consiste no tratamento de 2-hidroxifenil-benzilcetonas (**80**) com sódio e formato de etilo^{91,196-198}. Neste caso é necessário derivatizar todos os grupos hidroxilo, excepto aquele que estará envolvido na formação do anel heterocíclico. As 2'-hidroxi-isoflavanonas (**81**), (Esquema 41), que são os intermediários nesta reacção, sofrem eliminação de uma molécula de água por catálise básica, originando as isoflavonas correspondentes (**82**).

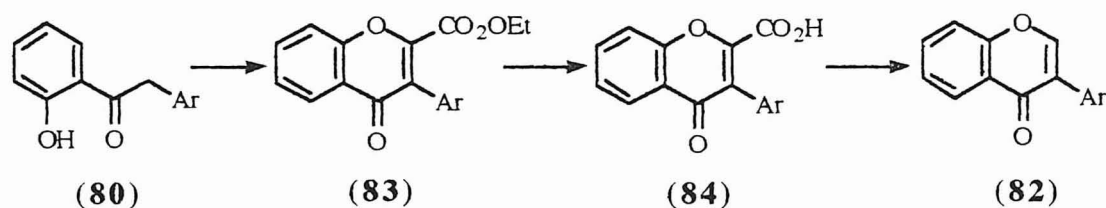


Esquema 41

b) Também se podem obter isoflavonas directamente por aquecimento de 2-hidroxifenil-benzilcetonas com ortoformato de trietilo em piridina e em presença de um catalisador básico, a piperidina^{91,196,199}. Nesta reacção obtêm-se melhores resultados do que os obtidos com formato de etilo e sódio. Também se obtêm bons rendimentos com certas poli-hidroxifenil-benzilcetonas; contudo tal não se verifica com 2,4-di-hidroxifenil-benzilcetonas, e por isso será necessário nestes casos derivatizar os grupos 4-hidroxilo.

c) A terceira possibilidade de síntese pode ser vista como sendo complementar das duas mencionadas anteriormente, porque não impõe quaisquer restrições no modelo de substituição dos anéis aromáticos das 2-hidroxifenil-benzilcetonas. Consiste no tratamento das cetonas adequadas (**80**) com cloreto de etoxioxalilo em piridina, originando 2-carbetoxi-

-isoflavonas^{91,196,200} (**83**), as quais originam isoflavonas (**82**) após hidrólise alcalina e descarboxilação térmica (Esquema 42).



Esquema 42

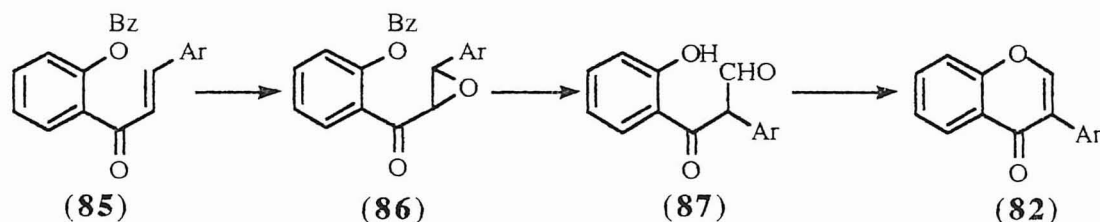
d) Existem referidas na literatura várias outras condições experimentais, menos usadas, para transformar 2-hidroxifenil-benzilcetonas em isoflavonas. Todas elas envolvem a formilação da posição α cetônica das referidas cetonas e posterior ciclização em isoflavonas, num só passo.

Estes processos consistem no tratamento de 2-hidroxifenil-benzilcetonas (**80**) com:

- 1 - Cianeto de zinco em ácido clorídrico^{91,196,197,201}.
- 2 - Cloreto de fosforilo em dimetilformamida^{91,196}.
- 3 - N-Formil-imidazole em tetra-hidrofurano²⁰².
- 4 - Dimetilformamida em presença de trifluoreto de boro em éter etílico²⁰³⁻²⁰⁶.

5.1.2.2 - A partir de 2'-hidroxicalconas.

Existem dois métodos para transformar 2'-hidroxicalconas em isoflavonas. Um deles envolve a formação do epóxido de 2'-benziloxicalconas (**86**), seguida de rearranjo em (α -formil-2-hidroxifenil)-benzilcetonas (**87**) e posterior ciclização^{90,91,207} (Esquema 43).

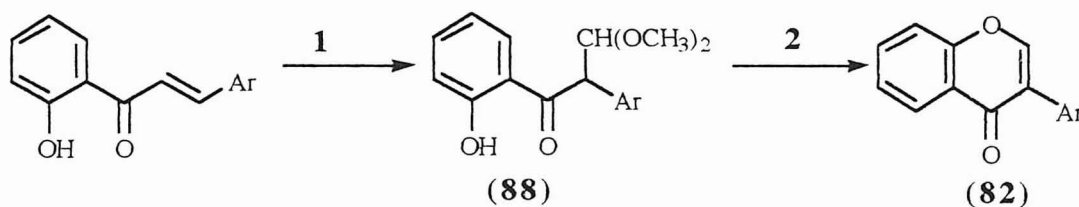


Esquema 43

O rearranjo do epóxido de 2'-benziloxicalconas (**86**), formado por tratamento da correspondente calcona com peróxido de hidrogénio em meio alcalino, pode ser feito com ácidos de Lewis (por ex. trifluoreto de boro em éter etílico). Neste processo, a migração do grupo arilo é acompanhada de clivagem dos grupos benziloxilo.

A ciclização de (α -formil-2-hidroxifenil)-benzilcetonas (**87**), obtidas através do referido rearranjo de epóxido, pode ser feita com misturas de ácidos acético e clorídrico.

O segundo método para transformar em 2'-hidroxicalconas em isoflavonas consiste no tratamento das primeiras com trinitrato de tálio (III), (TTN), originando produtos do tipo (**88**), os quais ciclizam em isoflavonas por tratamento ácido^{52,55,62,66,208,209}, (Esquema 44). Tal método é bastante eficiente, pois origina isoflavonas com bons rendimentos e com tempos de reacção de alguns minutos a algumas horas. Nestas transformações de oxidação e rearranjo de 2'-hidroxicalconas, os intermediários do tipo (**88**) podem ou não ser isolados, antes da ciclização.



1 - TTN/MeOH

2 - H₃O⁺

Esquema 44

Os rendimentos desta reacção podem ser melhorados pelo uso de MeOH/BF₃ ou de MeOH/TMOF (ortoformato de trimetilo) em vez de MeOH^{208,209}. Quando se usa TMOF a reacção é bastante mais rápida. O seu mecanismo envolve a cetalização do grupo carbonilo da calcona, tornando desse modo a dupla ligação mais nucleofílica.

As calconas muito insolúveis em metanol, ou substituídas na posição 5, requerem a protecção temporária do grupo 2'-hidroxilo por acetilação, para aumentar a sua solubilidade ou para evitar a formação de compostos do tipo quinoide⁶⁶, respectivamente.

5.1.2.3 - A partir de flavanonas.

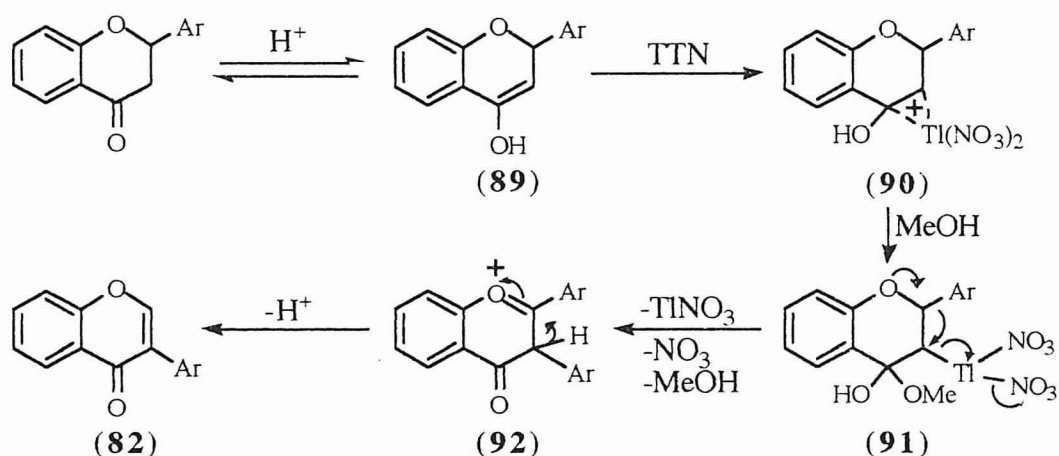
A síntese de isoflavonas a partir de flavanonas constitui uma tentativa de simulação da sua via de biossíntese²¹⁰. Tal transformação pode ser efectuada com diferentes reagentes, tais como:

1 - Trinitrato de tálio (III) e ácido perclórico em metanol e clorofórmio²¹¹.

2 - Tri(*p*-toluilsulfonato) de tálio (III) em propionitrilo²¹².

3 - Reagente de Koser [$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{I}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$] em metanol²¹³.

Os mecanismos propostos, para cada caso, são muito similares entre si. Todos eles supõem a formação do enol (**89**), o qual reagirá de seguida com cada um dos reagentes usados, embora de diferentes formas, originando compostos do tipo (**92**). Estes, após libertação de um protão, originam as isoflavonas pretendidas. Apresenta-se em seguida, como exemplo, a proposta de mecanismo quando se utiliza trinitrato de tálio (III), (Esquema 45).

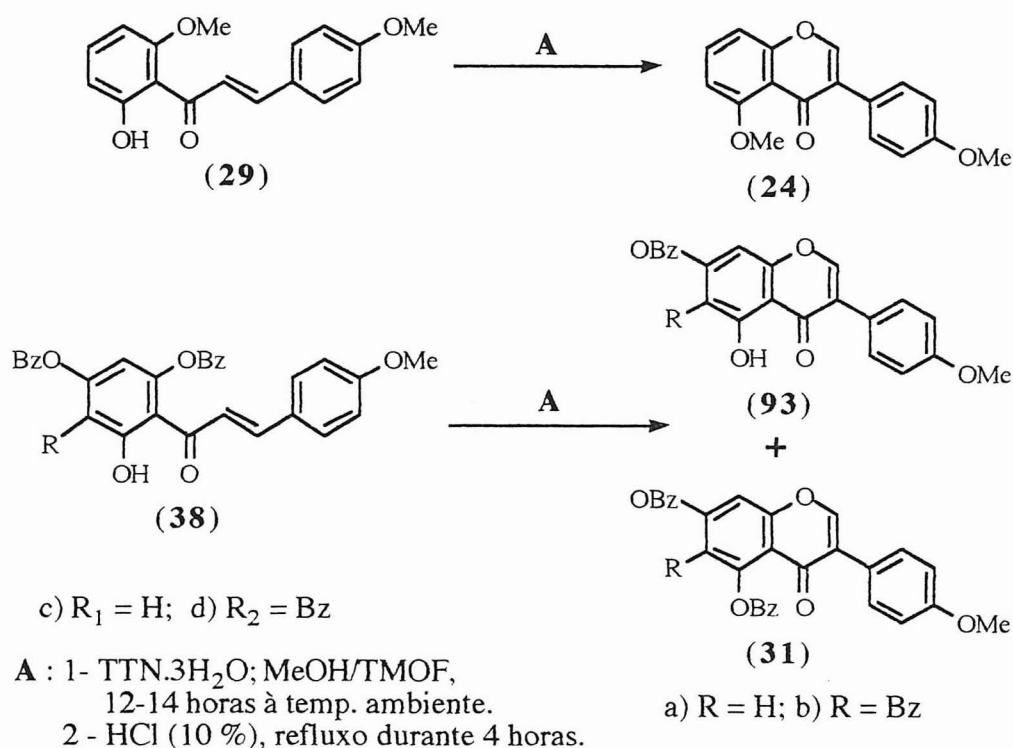


Esquema 45

5.1.3 - Síntese de isoflavonas no presente trabalho.

Na síntese de isoflavonas usou-se o método que envolve a oxidação de 2'-hidroxicalconas com trinitrato de tálio (III), obtendo-se produtos que ciclizam em isoflavonas após tratamento ácido. Contudo, no presente trabalho não se isolou o produto intermediário, ou seja, após a reacção das 2'-hidroxicalconas com TTN, filtrou-se o nitrato de tálio (I) formado e procedeu-se à ciclização do referido intermediário, com ácido, sem purificação prévia.

Esquema 45



Esquema 46

Usou-se uma mistura de solventes, metanol e ortoformato de trimetilo, para dissolver a 2'-hidroxicalcona e só o ortoformato de trimetilo para dissolver o trinitrato de tálio (III) tri-hidratado, uma vez que o ortoformato de trimetilo:

a) Reage com a água de cristalização do TTN e com alguma que possa existir no metanol ou na 2'-hidroxicalcona, originando o nucleófilo desejado, o metanol, e formato de metilo, o qual não interfere na reacção;

b) Provoca a oxidação de 2'-hidroxicalconas mais rapidamente, devido à transformação do carbonilo da 2'-hidroxicalcona no correspondente cetal, o qual torna a dupla ligação mais nucleofílica do que a da correspondente 2'-hidroxicalcona.

A oxidação da 4,6'-dimetoxi-2'-hidroxicalcona, (29), originou a 4',5-dimetoxi-isoflavona (24). Contudo, no caso das calconas (38.c e d) obtiveram-se misturas contendo as isoflavonas (93), desbenziladas na posição 5, e as isoflavonas (31.a e b), não desbenziladas nessa posição, (Esquema 46). Porém, quando se utiliza ácido clorídrico, o qual é usado no segundo passo da reacção, em quantidade equimolar relativamente à quantidade de substância de 2'-hidroxicalcona (38.c e d) usada, obtém-se exclusivamente as isoflavonas do tipo (93). Estes factos indicam que a desbenzilação da posição 5 das isoflavonas é efectuada pelo ácido clorídrico utilizado no segundo passo da reacção.

5.1.4 - Caracterização das isoflavonas.

5.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹H.

Os sinais correspondentes à ressonância dos protões dos anéis A e B, excepto o de H-2',6', das isoflavonas (24), (25), (31.a e b), (32.a e b) e (93) estudadas, aparecem em gama de frequência, (Tabela 16), e com multiplicidades similares às das flavonas do tipo (26.a), (27), (31.c e d), (32.c e d) e (55.c e d), respectivamente. O sinal correspondente à ressonância de H-2',6' das isoflavonas estudadas, surge a menores valores de frequência ($\Delta\delta = -0.2$ a -0.6 ppm) do que os sinais dos mesmos protões das flavonas correspondentes. Este efeito é consequência de vários factores, que se referem em seguida:

1 - Os protões das flavonas (26.a), (27), (31.c e d), (32.c e d) e (55.c e d) sofrem o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo e o efeito desprotector do oxigénio do anel heterocíclico, enquanto que no caso das

isoflavonas correspondentes (**24**), (**25**), (**31.a e b**) e (**32.a e b**) e (**93**) tais efeitos não se fazem sentir;

2 - Os prótons H-2',6', no caso das isoflavonas referidas sofrem o efeito anisotrópico desprotector do grupo carbonilo, o qual não se verifica no caso das flavonas correspondentes;

3 - Os efeitos referidos em **1** são superiores aos referidos em **2**.

A partir dos de RMN de ¹H das isoflavonas atrás referidas, identifica-se o sinal, em forma de singuleto, correspondente à ressonância de H-2 (δ 7.69-8.36 ppm).

Tabela 16 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ¹H de isoflavonas, (**24**), (**25**), (**31.a e b**) e (**32.a e b**) e (**93**) .

Substituintes	H	OH-5	2	6	7	8	2',6'	3',5'
	4',5-(OMe) ₂	-		7.79	6.75	7.48	6.95	7.50
5-OH-4'-OMe	12.82	8.36	6.81	7.68	7.04	7.59	7.04	
5,7-(OBz) ₂ -4'-OMe	-	7.69	6.47	-	6.47	7.45	6.92	
5-OH-7-OBz-4'-OMe	12.85	7.84	6.46	-	6.46	7.45	6.97	
5,7-(OH) ₂ -4'-OMe	12.88	7.89	6.35	-	6.41	7.47	6.97	
5,7-(OBz) ₂ -8-Bz-4'-OMe	-	7.79	6.51	-	-	7.42	6.93	
5-OH-7-OBz-8-Bz-4'-OMe	12.99	7.92	6.51	-	-	7.46	6.98	
5,7-(OH) ₂ -8-Bz-4'-OMe	12.89	7.93	6.42	-	-	7.44	6.94	

5.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.

Nos espectros de massa de impacto electrónico das isoflavonas identifica-se o pico correspondente ao ião molecular, M⁺, relativamente intenso, juntamente com um número pequeno de outros iões, moderadamente intensos, que derivam da perda dos grupos substituintes. Os fragmentos derivados por um processo de retro Diels-Alder estão normalmente presentes, A₁⁺ e B₁⁺, como no caso das flavonas, (Esquema 35). Tais fragmentos,

quando presentes, são muito importantes do ponto de vista estrutural, devido a serem indicativos dos modelos de substituição de tais compostos.

5.2 - 3-Estirilcromonas.

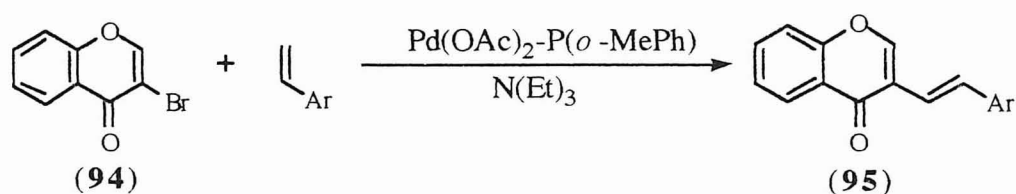
5.2.1 - Introdução.

Não são conhecidos, até ao momento actual, compostos naturais com uma estrutura do tipo 3-estirilcromona. Contudo, no seguimento da síntese de 2-estirilcromonas, decidiu-se estudar a síntese dos isómeros 3-estirilcromonas, com o objectivo de se vir a dispor de tais compostos em futuros ensaios de actividade biológica. Devido à semelhança estrutural existente entre as 3-estirilcromonas e as isoflavonas, será de esperar que as primeiras poderão vir a apresentar actividades significativas que têm sido encontradas para as últimas.

5.2.2 - Métodos de síntese de 3-estirilcromonas.

Existem referidos na literatura somente dois métodos para a síntese de 3-estirilcromonas^{184,214}.

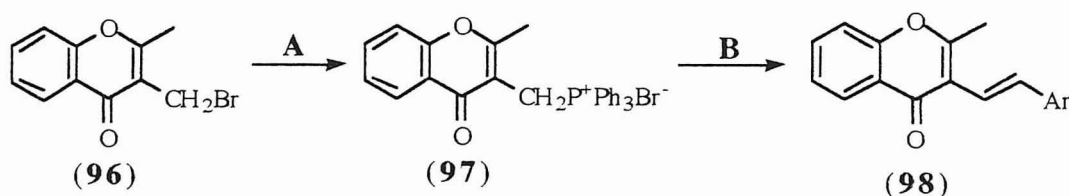
O primeiro desses métodos consiste na vinilação de 3-bromocromonas (**94**) com estireno, em presença de tri-etilamina e uma quantidade catalítica de tri(*o*-toluulfosfina)acetato de paládio (II)²¹⁴, (Esquema 47).



Esquema 47

O segundo método de síntese de 3-estirilcromonas consiste na reacção do derivado 3-bromometil-2-metilcromona (**96**) com trifenilfosfina, originando o

sal de fosfónio (97), seguida de uma reacção de Wittig do produto formado com um benzaldeído adequado¹⁸⁴ (Esquema 48).



A - PPh₃

B - Reacção de Wittig, ArCHO

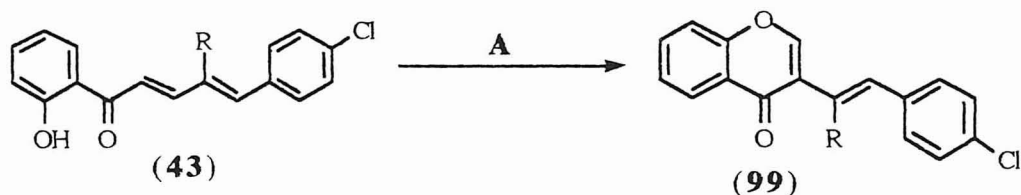
Esquema 48

5.2.3 - Síntese de (*E*)-3-estirilcromonas no presente trabalho.

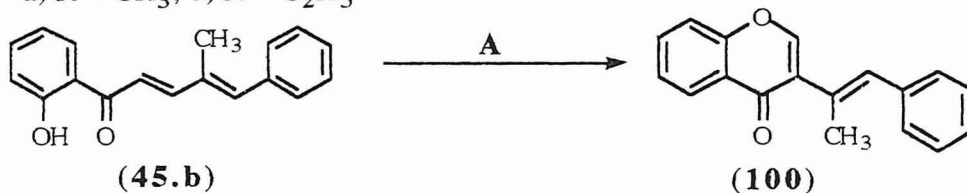
A síntese de (*E*)-3-estirilcromonas, (99) e (100), foi efectuada por oxidação de (2-hidroxifenil)-[3-alkil-4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (43) e (45.b), (Esquema 49) com trinitrato de tálio (III), de forma semelhante à descrita atrás para o caso das 2'-hidroxicalconas (Ver 5.1.2.2). Esta transformação foi efectuada de duas formas semelhantes:

1^a - Num dos procedimentos, trataram-se as (2-hidroxifenil)-[3-alkil-4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (43) e (45.b) com trinitrato de tálio (III) tri-hidratado em metanol e ortoformato de trimetilo, à temperatura ambiente. Após 12-14 horas filtrou-se o nitrato de tálio (I) formado e procedeu-se à adição de ácido clorídrico, seguida do refluxo da mistura resultante durante 4 horas. No final desta reacção, obteve-se uma mistura complexa, da qual foi difícil, por vezes, identificar e isolar a (*E*)-3-estirilcromona pretendida;

2^a - O segundo procedimento experimental para obter as (*E*)-3-estirilcromonas é semelhante ao primeiro, excepto no que respeita ao isolamento do produto intermediário da reacção. Isto é, após a filtração de nitrato de tálio (I) isolou-se, neste caso, o intermediário da reacção, o qual foi sujeito, em cada caso, à operação de ciclização com ácido na (*E*)-3-estirilcromona correspondente.



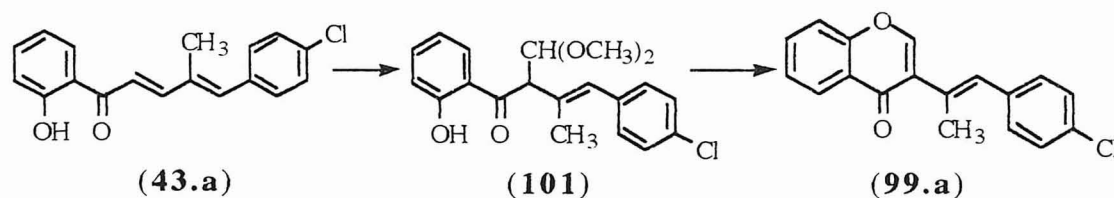
a) R = CH₃; b) R = C₂H₅



A - 1 - TTN.3H₂O, MeOH/TMOF, 12-14 horas à temperatura ambiente.
2 - HCl, refluxo durante 4 horas.

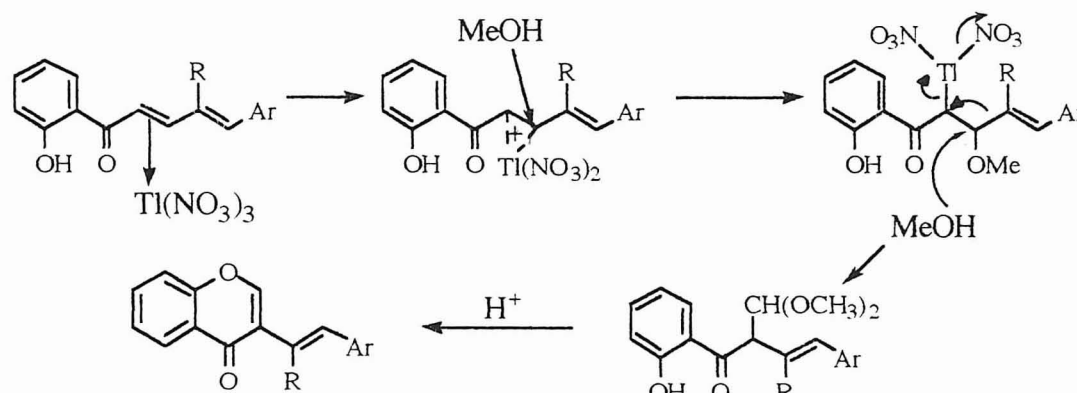
Esquema 49

No caso da síntese da (*E*)-4'-cloro-3-(α -metil-estiril)cromona (99.a) identificou-se o produto intermediário (101), (Esquema 50), o qual é estruturalmente similar ao que é referido como intermediário na síntese de isoflavonas com trinitrato de tálio (III) (Ver 5.1.2.2).

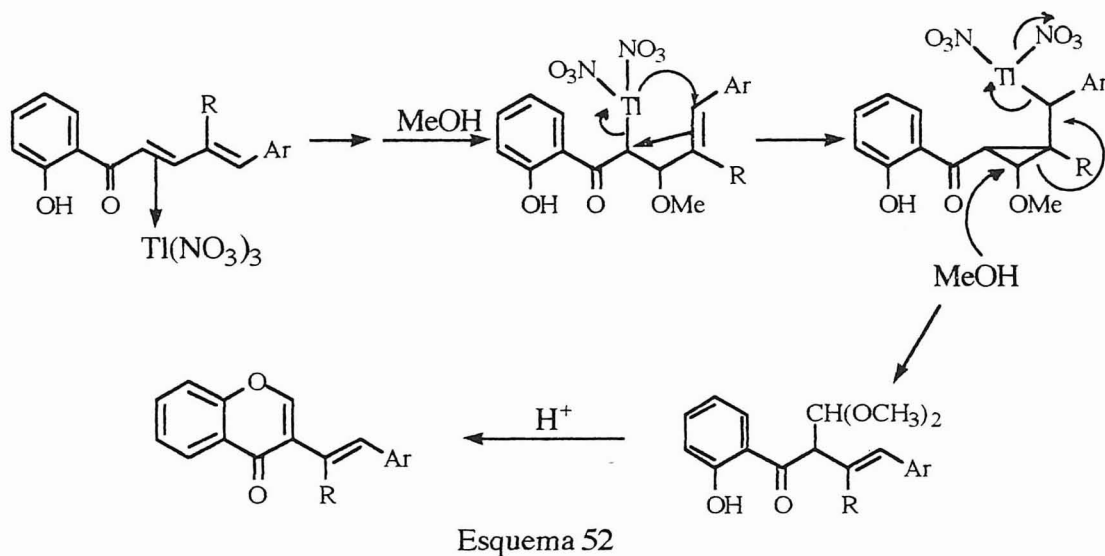


Esquema 50

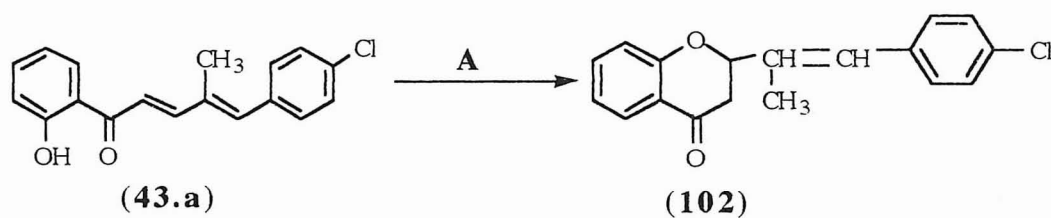
O mecanismo para este novo método de síntese de (*E*)-3-estirilcromonas pode ser semelhante ao descrito na literatura para o caso das isoflavonas²⁰⁸, (Esquema 51), ou pode ser do tipo apresentado no esquema 52, em que as duas duplas ligações intervêm no referido mecanismo.



Esquema 51
128



Com o objectivo de tentar descobrir algo mais sobre as referidas propostas de mecanismo, (Esquemas 51 e 52), tratou-se a (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**43.a**) com cloreto de paládio (II), e em seguida com ácido clorídrico (Esquema 53). Como resultado desta reacção obtivemos a cetona de partida (**43.a**), 13 %, e a 4'-cloro-2-(α -metil-estiril)-4-cromanona (**102**), 80 %. Tal facto parece indicar que a dupla ligação $C_{\alpha}=C_{\beta}$ da cetona (**43.a**) ter-se-á coordenado ao paládio (II), de forma similar à complexação de olefinas com este ião metálico¹⁷⁸, facilitando a ciclização em 4'-cloro-2-(α -metil-estiril)-4-cromanona (**102**), após tratamento ácido.



A - 1 - PdCl₂, MeOH, 5 dias à temperatura ambiente.
 2 - HCl, 1 dia à temperatura ambiente.

Esquema 53

A reacção acima descrita (Esquema 53) parece indicar que a dupla ligação $C_{\alpha}=C_{\beta}$ das (2-hidroxifenil)-[3-alkil-4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadieni]cetonas (**43**) e (**45.b**) será a mais reactiva do ponto de vista de complexação com iões

metálicos. Esta conclusão, juntamente com o facto de que se obteve somente um isómero geométrico, (*E*)-3-estirilcromonas (**99**) e (**100**), parece indicar que o mecanismo mais provável para a oxidação de (2-hidroxifenil)-(3-alkuil-4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas nas correspondentes (*E*)-3-estirilcromonas será o apresentado no esquema 51.

5.2.4 - Caracterização de (*E*)-3-estirilcromonas.

5.2.4.1 - Caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C.

A partir dos espectros de RMN de ¹H das 3-estirilcromonas (**99**) e (**100**) pôde-se identificar os sinais de H-2 e de H-β, (Tabela 17), o primeiro surge como um singuleto (δ 7.92-7.99 ppm) e o segundo como um duplete (δ 7.52-7.66 ppm) com uma constante de acoplamento pequena (⁴J 1.4 Hz), devido ao acoplamento a longa distância com os prótons do grupo α-metilo.

O segundo problema a resolver na identificação estrutural das 3-estirilcromonas sintetizadas, foi o estabelecimento da estereoquímica do sistema vinílico. Com tal objectivo em mente, irradiou-se, no caso da 4'-cloro-3-(α-metil-estiril)cromona (**99.a**), o sinal correspondente a H-2, tendo-se verificado um aumento na intensidade do sinal de H-β. Por outro lado, irradiando o sinal de H-β, verificou-se um aumento na intensidade dos sinais correspondentes a H-2 e a H-2',6'. Estes dados só são compatíveis com a estereoquímica apresentada no esquema 49, ou seja, só um dos isómeros (*E*)-3-estirilcromonas está presente.

Todos os dados atrás referidos sobre a identificação estrutural de (*E*)-3-estirilcromonas, foram confirmados por uma experiência de RMN bidimensional de troca (NOESY) para o caso da (*E*)-4'-cloro-3-(α-metil-estiril)-cromona (**99.a**).

Os sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos anéis A e B das (*E*)-3-estirilcromonas (**99**) e (**100**), aparecem em gama de frequência (Tabela 17) e com multiplicidades similares às das (*E*)-2-estirilcromonas do

Tabela 17 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de (*E*)-3-estirilcromonas (**99**) e (**100**).

Subst. \ H	2	5	6	7	8	β	2'	3'	4'	5'	6'
α -Me	7.99	8.28	7.42	7.67	7.47	6.75	7.37	7.37	7.27	7.37	7.37
α -Me-4'Cl	7.98	8.29	7.43	7.68	7.47	6.73	7.30	7.35	-	7.35	7.30
α -Et-4'Cl	7.92	8.26	7.41	7.68	7.47	6.51	7.25	7.32	-	7.32	7.25

131

Tabela 18 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de (*E*)-3-estirilcromonas (**99**) e (**100**).

Subst. \ C	2	3	4	5	6	7	8	9	10	α	β	1'	2',6'	3',5'	4'
α -Me	152.0	129.3	176.9	126.2	125.1	133.5	118.0	156.2	124.4	137.3	130.5	131.5	128.2	129.2	126.8
α -Me-4'-Cl	152.0	132.1	176.7	126.2	125.1	133.5	188.0	156.1	124.4	135.8	129.3	129.0	130.4	128.3	132.6
α -Et-4'Cl	152.4	135.5	176.8	126.1	125.2	133.6	188.0	156.2	124.2	139.0	128.8	127.4	130.2	128.4	132.6

tipo (72) e (74.b), respectivamente. Contudo, o sinal correspondente à ressonância de H- β das (*E*)-3-estirilcromonas (99) e (100) surge a menores valores de frequência ($\Delta\delta = - 0.9$ a $- 1$ ppm), do que o sinal correspondente ao mesmo próton das (*E*)-2-estirilcromonas (72) e (74.b), respectivamente. Tal facto deve-se à não existência, no caso das (*E*)-3-estirilcromonas, da desprotecção mesomérica do grupo carbonilo na posição β .

Os assinalamentos dos desvios químicos de todos os carbonos, a partir dos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-3-estirilcromonas (99) e (100), (Tabela 18), foram efectuados com base nos espectros de RMN de ^{13}C das (*E*)-2-estirilcromonas (72) e (74.b), respectivamente, e ainda em estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), que foram efectuados para cada uma das (*E*)-3-estirilcromonas sintetizadas.

Os dados obtidos a partir da interpretação dos referidos espectros de RMN de ^{13}C , confirmam as conclusões retiradas dos de RMN de ^1H . De forma que se pôde concluir que:

a) Os sinais correspondentes à ressonância dos carbonos do anel A das (*E*)-3-estirilcromonas (99) e (100), aparecem em gamas de frequência similares aos dos sinais dos carbonos das correspondentes (*E*)-2-estirilcromonas (72) e (74.b);

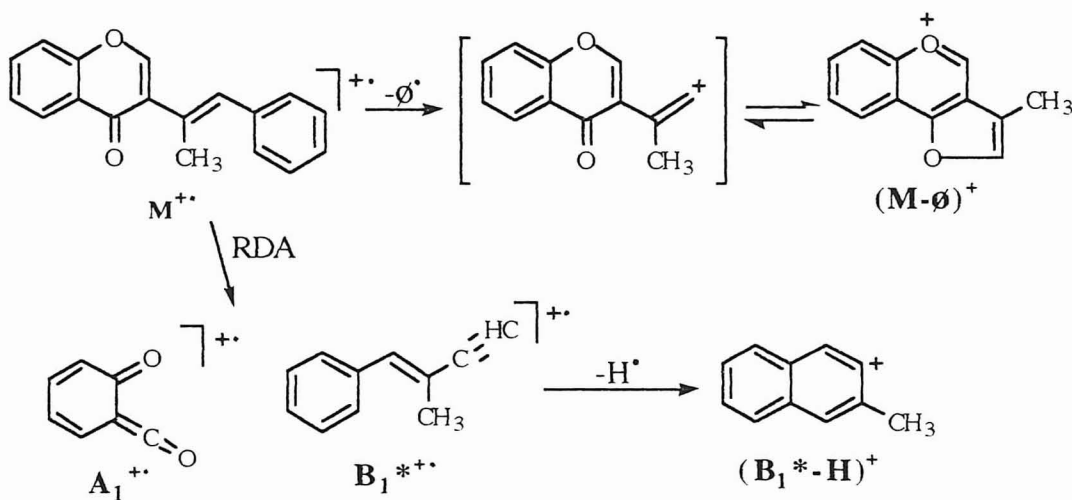
b) Devido à estrutura das (*E*)-3-estirilcromonas não existe conjugação entre o anel B e o grupo carbonilo. Deste modo, o efeito mesomérico desprotector do grupo carbonilo não se faz sentir em C- β nem nos carbonos do anel B, em especial C-1',2',4' e 6', das (*E*)-3-estirilcromonas (99) e (100), contrariamente ao que sucede nos correspondentes centros das (*E*)-2-estirilcromonas (72) e (74.b). Assim sendo, os sinais dos referidos carbonos das (*E*)-3-estirilcromonas surgem a menores valores de frequência do que os sinais dos correspondentes centros das (*E*)-2-estirilcromonas;

c) Devido ao efeito referido em b) a densidade electrónica em C- α das (*E*)-3-estirilcromonas (99) e (100) é menor do que a das (*E*)-2-estirilcromonas

(72) e (74.b), deste modo, o sinal deste carbono das primeiras surge a valores de frequência mais elevados do que o das referidas em segundo lugar.

5.2.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.

O espectro de massa de impacto electrónico da (*E*)-3-(α -metil-estiril)-cromona (**100**) apresenta como pico base o correspondente ao ião molecular, $M^{+\bullet}$. O referido espectro de massa apresenta também outros picos de grande intensidade relativa, os quais correspondem aos fragmentos $(M-H)^+$, $(M-CH_3)^+$, $(M-OH)^+$, $(M-\emptyset)^+$ e ainda aos que resultam de uma fragmentação tipo retro Diels-Alder, $A_1^{+\bullet}$ e $B_1^{+\bullet}$, e a outros que resultam de rearranjos destes últimos, (Esquema 54).



Esquema 54 - Alguns dos fragmentos do espectro de massa da (*E*)-3-(α -metil-estiril)cromona (**100**).

Os espectros de massa de impacto electrónico das (*E*)-3-estirilcromonas (**99**) apresentam, de uma forma geral, vias de fragmentação similares às da (*E*)-3-(α -metil-estiril)cromona (**100**), (Esquema 54), embora os valores de m/z dos fragmentos correspondentes sejam acrescidos das unidades de massa dos substituintes respectivos.

CAPÍTULO A₆ - FLAVANONAS E 2-ESTIRIL-4-CROMANONAS

6.1 - Flavanonas	135
6.1.1 - Ocorrência e funções	135
6.1.2 - Métodos de síntese de flavanonas.....	136
6.1.3 - Síntese de flavanonas no presente trabalho.....	137
6.1.4 - Caracterização de flavanonas	138
6.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹ H e de ¹³ C	138
6.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.....	142
6.2 - 2-Estiril-4-cromanonas	143
6.2.1 - Introdução.....	143
6.2.2 - Síntese de 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas neste trabalho .	143
6.2.3 - Caracterização de 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas	144

6.1 - Flavanonas.

6.1.1 - Ocorrência e funções.

As flavanonas também podem ser denominadas de di-hidroflavonas. Nestes compostos deixa de existir conjugação entre os anéis A e B, a qual é característica da maioria das outras classes de flavonoides.

As flavanonas têm um centro quiral em C-2, o que quer dizer que o substituinte arilo dessa posição pode estar numa configuração (2S), com este grupo apontando para baixo, ou (2R), com o referido grupo apontando para cima do plano da molécula. Esta última configuração é a que existe nas flavanonas naturais¹⁴.

A flavanona não substituída ainda não foi encontrada como produto natural, contudo, ocorrem naturalmente alguns derivados bastante simples, como, por exemplo, a 7-hidroxi-flavanona. Porém, a maioria das flavanonas naturais são polissubstituídas, podendo-se nelas encontrar uma grande variedade de grupos substituintes, tais como, grupos hidroxilo, metoxilo, metilo, prenilo, metilenodioxilo, benzilo e geranilo. As flavanonas podem ocorrer em estado livre, embora muitas delas ocorrem como "O- e C-glicosídeos"^{14,15,215}.

As flavanonas podem ser encontradas em fetos, gimnospérmicas e num grande número de famílias das angiospérmicas. Porém, se se pode afirmar que o género *Citrus* da família *Rutaceae* é especialmente rico em flavanonas^{14,15,215}, é porque este género de plantas tem sido estudado exaustivamente. Contudo, não será correcto afirmar que plantas de outros géneros da mesma família ou de outras famílias não são ricas neste tipo de compostos, uma vez que tais tipos de plantas têm sido menos estudadas do ponto de vista do seu teor em flavanonas.

Uma das funções das flavanonas nas plantas pode ser a de protecção contra danos causados por microrganismos ou a de actuação como repelentes de insectos^{14,15}. A previsão de tais funções é baseada no facto de que, para

vários derivados de flavanonas naturais, têm sido encontradas algumas actividades biocidas, tais como, actividade fungicida e bactericida^{23,217}.

Também têm sido encontradas outros tipos de actividade para as flavanonas, tais como, as actividades citotóxica e anti-tumoral^{20,38,216}. Contudo, o aspecto comercial mais importante destes compostos, especialmente dos encontrados nos citrinos, é a sua relação sabor-estrutura. Já em devido tempo Horowitz verificou que, convertendo algumas flavanonas existentes na pele da toranja nas di-hidrocalconas correspondentes obtinha a transformação dum composto de sabor amargo noutra intensamente doce¹⁵. Tal facto parece indicar que as flavanonas poderão vir a ter um futuro promissor como agentes adoçantes.

6.1.2 - Métodos de síntese de flavanonas.

As flavanonas são geralmente obtidas a partir da ciclização de 2'-hidroxicalconas, catalisada por ácido ou base^{59,70,82,90,91,96,97,165,218-222}, das quais são isómeras.

Nas ciclizações em meios básicos usam-se hidróxidos de metais alcalinos em meios aquoso e/ou alcoólico. Porém, também se podem usar outras bases, tais como, hidróxidos quaternários de amónio^{165,221}. Tais reacções geralmente fazem-se à temperatura ambiente, e o período da transformação pode variar entre alguns minutos a vários dias.

Nas ciclizações em meio ácido geralmente utilizam-se soluções alcoólicas de ácidos clorídrico ou sulfúrico diluídas (~ 5 %), e os tempos de reacção são longos (10-23 horas). Contudo, se se usarem soluções mais concentradas de ácido (~ 20 %) e temperaturas de refluxo, essas ciclizações têm lugar em 6-8 horas. A presença de um grupo 6'-hidroxilo na 2'-hidroxicalcona facilita e aumenta o rendimento da sua ciclização na flavanona correspondente, assim para ciclizar derivados da 2',6'-di-hidroxicalcona em 5-hidroflavanonas basta ajustar o pH da mistura reaccional para valores baixos (0-3).

Dependendo do meio reaccional, a ciclização catalisada por ácido pode ser acompanhada de processos de desbenzilação ou desmetilação, parcial ou total. Por exemplo, a ciclização de 4-benziloxi-2'-hidroxi-3,4',6'-trimetoxicalcona por refluxo (3 horas) com ácido bromídrico em ácido acético²¹⁸ origina a 5,4'-di-hidroxi-7,3'-dimetoxiflavanona; e a ciclização de 2',3',4',5',6'-pentametoxicalcona por aquecimento em banho maria (2 horas) com ácido iodídrico em anidrido acético²¹⁹ origina a 5,6,7,8-tetrametoxiflavanona.

A isomerização de 2'-hidroxicalconas em flavanonas também pode ser feita por:

a) Aquecimento (110 °C) de 2'-hidroxicalconas adsorvidas em sílica gel²²³, durante 6-8 horas;

b) Tratamento das 2'-hidroxicalconas com fluoreto de potássio²²⁴ em metanol a refluxo, durante 48 horas.

Rao²²⁵ *et al.* sintetizaram 3-nitroflavanonas num só passo, tratando 2'-hidroxi-2-nitro-acetofenonas e benzaldeídos adequados com ácido acético glacial e acetato de amónio. Provavelmente, o acetato de amónio auxilia a formação inicial de 2'-hidroxicalconas, as quais subsequentemente ciclizam graças à presença de ácido.

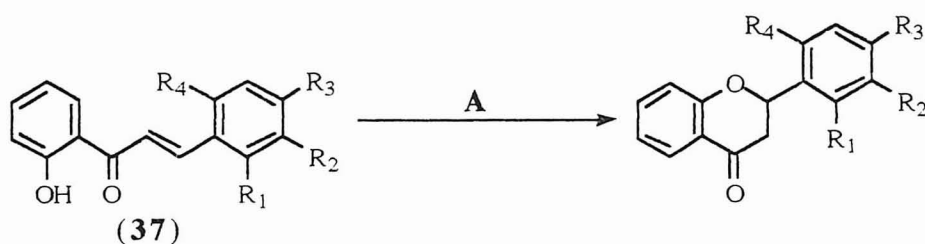
As polimetoxiflavanonas, por vezes, tornam-se reagentes de partida de hidroxiflavanonas por tratamento das primeiras com reagentes desmetilantes, tais como, ácido iodídrico ou tricloreto de alumínio em benzeno^{68,70}.

6.1.3 - Síntese de flavanonas no presente trabalho.

A síntese de flavanonas foi efectuada a partir da isomerização de 2'-hidroxicalconas com uma amina terciária, a esponja de protões. Deste modo, o tratamento das 2'-hidroxicalconas (**37**) com um excesso de esponja de protões, numa mistura de solventes de metanol:diclorometano a refluxo

durante 36 horas, originou as correspondentes flavanonas, **(35)**, **(57.a,f e h)** e **(103)** (Esquema 55), em bons rendimentos (> 79 %).

Utilizou-se a mistura de metanol:diclorometano (1:1) como solventes da reacção, porque com o uso de diclorometano, a isomerização não ocorria, e com metanol implicava uma solução muito diluída, devido à pouca solubilidade das 2'-hidroxicalconas nesse solvente, mesmo a quente. Após encontrar esta mistura de solventes, obtiveram-se as condições óptimas para um novo método de ciclização de 2'-hidroxicalconas em flavanonas.



A - Esponja de protões, MeOH/CH₂Cl₂,
refluxo durante 36 horas.

- a) R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H
- b) R₂ = R₃ = R₄ = H; R₁ = Cl
- c) R₂ = R₄ = H; R₁ = R₃ = Cl
- d) R₂ = R₃ = H; R₁ = R₄ = Cl
- e) R₁ = R₄ = H; R₂ = R₃ = Cl
- f) R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = Cl
- g) R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = Me
- h) R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = OMe
- i) R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = OBz

- 35)** R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = OBz
- 57.a)** R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = H
- f)** R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = Cl
- h)** R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = OMe
- 103.a)** R₂ = R₃ = R₄ = H; R₁ = Cl
- b)** R₂ = R₄ = H; R₁ = R₃ = Cl
- c)** R₂ = R₃ = H; R₁ = R₄ = Cl
- d)** R₁ = R₄ = H; R₂ = R₃ = Cl
- e)** R₁ = R₂ = R₄ = H; R₃ = Me

Esquema 55

6.1.4 - Caracterização de flavanonas.

6.1.4.1 - Caracterização por RMN de ¹H e de ¹³C.

Da comparação entre os espectros de RMN de ¹H das flavanonas **(35)**, **(36)**, **(57)** e **(103)** (Tabela 19) com os das flavonas com os mesmos tipos de substituição **(33)**, **(34)** e **(54)** (Tabela 6, pag. 84), verificou-se que os sinais correspondentes à ressonância dos protões dos anéis A e B das flavanonas surgem a menores valores de frequência do que os das correspondentes flavonas. Este facto deve-se à já referida falta de conjugação entre os anéis A e B das flavanonas.

Tabela 19 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^1H de flavanonas, (35), (36), (57), (59) e (103).

Substituintes \ H	2	3 _{eq}	3 _{ax}	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'	6'
H	5.46	2.87	3.12	7.92	7.03	7.49	7.04	7.43	7.43	7.43	7.43	7.43
2'-Cl	5.88	3.05	2.88	7.96	7.09	7.53	7.08	-	7.76	7.38	7.38	7.38
2',4'-(Cl) ₂	5.82	3.03	2.84	7.95	7.09	7.54	7.07	-	7.44	-	7.42	7.71
2',6'-(Cl) ₂	6.30	2.70	3.79	7.97	7.07	7.53	7.08	-	7.40	7.26	7.40	-
3',4'-(Cl) ₂	5.44	2.87	2.89	7.91	7.06	7.52	7.05	7.61	-	-	7.49	7.30
4'-Cl	5.64	2.86	3.03	7.92	7.06	7.51	7.04	7.41	7.41	-	7.41	7.41
4'-CH ₃	5.45	2.86	3.10	7.93	7.04	7.50	7.04	7.38	7.24	-	7.24	7.38
4'-OCH ₃	5.42	2.85	3.10	7.92	7.04	7.49	7.02	7.40	6.95	-	6.95	7.40
4'-OBz	5.43	2.85	3.11	7.93	7.05	7.50	7.03	7.41	7.03	-	7.03	7.41
4'-OH	5.67	2.93	3.32	7.99	7.22	7.71	7.19	7.57	7.06	-	7.06	7.57
3,3-(Cl) ₂	5.49	-	-	8.08	7.21	7.62	7.12	7.71	7.48	7.48	7.48	7.71
4'-OMe-3,3-(Cl) ₂	5.43	-	-	8.06	7.19	7.60	7.11	7.62	6.99	-	6.99	7.62
3,3,4'-(Cl) ₃	5.46	-	-	8.07	7.21	7.63	7.12	7.64	7.45	-	7.45	7.64

Os prótons das posições 2 e 3 das flavanonas constituem um sistema ABX, sendo os das posições 3 os AB. Deste modo, a ressonância do próton da posição 2 (δ 5.4-6.3 ppm) origina um sinal sob a forma de duplo duplete (J_{trans} 13-15 Hz, J_{cis} 3-4 Hz) devido ao seu acoplamento com os prótons não equivalentes da posição 3. Enquanto que os sinais dos prótons da posição 3 aparecem separadamente como duplos dupletos (δ 2.7-3.8 ppm) devido ao acoplamento geminal de um com o outro ($J = 17$ Hz) e também devido ao acoplamento vicinal com H-2.

No caso das flavanonas do tipo (**59**), o sinal correspondente à ressonância de H-2, em forma de singuleto, surge numa gama de frequência típica deste tipo de próton (δ 5.4-5.5 ppm). Os assinalamentos de todos os prótons foram confirmados no caso da 3,3-dicloro-4'-metoxiflavanona (**59.h**) com base num estudo bidimensional de correlação espectroscópica homonuclear de longa distância (COSYLR), o qual permitiu observar um acoplamento de longa distância entre H-2 e H-2',6', auxiliando, deste modo, na identificação estrutural de tal composto.

A comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C das flavanonas (**35**), (**36**), (**57**) e (**103**) (Tabela 20) com os das flavonas com os mesmos tipos de substituição (**33**), (**34**), e (**54**) (Tabela 7, pag. 86), permitiu verificar algumas diferenças entre os desvios químicos dos sinais dos carbonos dos anéis A e B de tais compostos; as quais são consequência da falta de conjugação entre os anéis A e B no caso das flavanonas. Deste modo, no caso das flavanonas, os sinais de C-4, C-5, C-7, C-9 e C-1' surgem a valores de frequência mais elevados (13 a 14, 1 a 2, 2 a 3, 5 e 5 a 8 ppm, respectivamente), enquanto que os sinais de C-4', C-6 e C-10 surgem a menores valores de frequência (3, 3 a 4 e 2 a 4 ppm, respectivamente) do que os correspondentes centros de flavonas com o mesmo tipo de substituição.

Os sinais correspondentes às ressonâncias de C-2 (δ 76-80 ppm) e de C-3 (δ 40-45 ppm) das flavanonas, (**35**), (**36**), (**57**) e (**103**) (Tabela 20), surgem em gamas típicas de carbonos deste tipo de compostos.

Tabela 20 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de flavanonas (**35**), (**36**), (**57**), (**59**) e (**103**).

Substituintes \ C	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1'	2'	3'	4'	5'	6'
H	79.5	44.6	191.9	127.0	121.5	136.4	118.1	161.5	120.9	138.7	126.1	128.8	128.7	128.8	126.1
2'-Cl	76.5	43.5	191.6	127.2	121.9	136.2	118.1	161.6	120.9	136.7	131.6	129.7	129.6	127.2	127.5
2',4'-(Cl) ₂	76.1	43.4	191.2	127.2	122.0	136.3	118.1	161.1	120.9	135.4	132.3	129.5	134.8	127.8	128.2
2',6'-(Cl) ₂	75.9	39.5	191.5	127.2	121.6	136.3	118.1	161.3	120.6	135.2	132.4	129.7	130.3	129.7	132.4
3',4'-(Cl) ₂	78.0	44.4	190.9	127.0	121.9	136.3	118.0	160.9	120.7	138.9	128.1	133.0	132.6	130.7	125.2
4'-Cl	78.6	44.4	191.3	126.9	121.7	136.1	117.9	161.1	120.8	134.4	127.4	128.9	137.2	128.9	127.4
4'-CH ₃	79.5	44.6	192.2	127.0	121.5	136.2	118.2	161.6	120.9	135.5	126.2	129.5	138.7	129.5	126.2
4'-OCH ₃	79.4	44.5	192.3	127.0	121.5	136.2	118.1	161.6	120.9	130.7	127.8	114.2	160.0	114.2	127.8
4'-OBz	79.3	44.4	192.3	127.0	121.5	136.2	118.1	161.6	120.9	131.0	127.4	115.1	159.1	115.1	127.4
4'-OH	80.3	44.8	192.2	127.3	122.0	136.7	118.9	162.5	121.8	131.0	129.0	116.1	158.6	116.1	129.0
3,3-(Cl) ₂	85.8	85.0	180.5	129.9	123.3	137.2	118.1	160.2	116.4	132.4	127.9	129.4	129.5	129.4	127.9
4'-OMe-3,3-(Cl) ₂	85.5	85.5	180.6	129.5	123.2	137.2	118.1	160.3	116.5	124.6	130.7	113.4	160.8	113.4	130.7
3,3,4'-(Cl) ₂	85.6	85.3	180.7	130.1	124.0	137.9	118.6	160.5	116.9	131.3	128.8	131.5	136.6	131.5	128.8

Os assinalamentos dos carbonos das flavanonas (**57.a**), (**59.h**) e (**103.d**) foram confirmados através de experiências bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR; $^1\text{H}/^{13}\text{C}$).

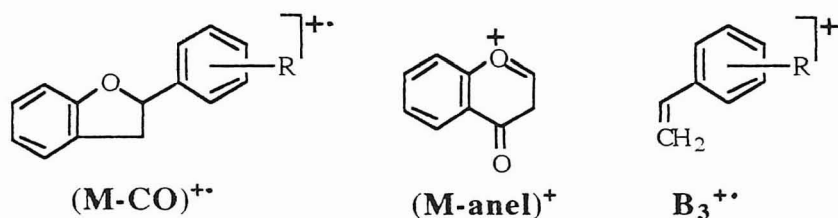
Contudo no espectro da 3,3-dicloro-4'-metoxiflavanona (**59.h**) aparecia um só sinal a δ 85.5 ppm e que podia ser atribuído às ressonâncias de C-2 e C-3. Deste modo, efectuou-se um espectro de RMN de ^{13}C com acoplamento de ^1H , que permitiu verificar que esse sinal correspondia a dois carbonos; uma vez que surgiu um sinal em forma de duplete que se atribuiu a C-3, devido ao seu acoplamento a duas ligações com H-2, e um outro que apareceu em forma de duplo triplete e que se atribuiu a C-2, devido ao seu acoplamento com H-2 e H-2',6', a uma e a três ligações, respectivamente. Este espectro permitiu o assinalamento inequívoco de todos os carbonos da 3,3-dicloro-4'-metoxiflavanona (**59.h**).

Após se ter efectuado o assinalamento dos sinais de todos os carbonos da 3,3-dicloro-4'-metoxiflavanona (**59.h**) verificou-se que existem algumas diferenças, em termos de desvios químicos, relativamente aos sinais da 4'-metoxiflavanona (**57.h**), as quais dependerão dos seus dois substituintes cloro na posição 3. Porém, normalmente o sinal de C-4 da flavanona (**59.h**) devia aparecer a maiores valores de frequência do que o da (**57.h**), como acontece na posição β de cloro-alcanos; contudo, e contrariamente ao previsto, tal sinal aparece a menores valores de frequência ($\Delta\delta = - 11.7$ ppm). O que parece indicar que, devido ao forte efeito sacador de electrões do grupo carbonilo, a acção dos substituintes cloro que se faz sentir em C-4 é de protecção e não de desprotecção como no referido caso dos alcanos.

6.1.4.2 - Caracterização por espectrometria de massa.

A partir dos espectros de massa de impacto electrónico das flavanonas estudadas podem-se identificar os picos correspondentes ao ião molecular, $\text{M}^{+\bullet}$, e a outros iões, tais como, $(\text{M}-\text{H})^+$, $(\text{M}-\text{CO})^{+\bullet}$, $(\text{M}-\text{anel B})^+$ e $(\text{M}-43)^{+\bullet}$,

sendo este último típico da fragmentação de flavanonas^{226,227}. Porém, tais compostos fragmentam-se tipicamente por uma reacção de retro Diels-Alder originando iões $A_1^{+\bullet}$, do mesmo tipo que surge nas flavonas, e iões $B_3^{+\bullet}$, os quais são característicos das flavanonas e muito importantes do ponto de vista estrutural de tais compostos, uma vez que contêm o anel B^{7,107}.



Nas flavanonas, tal como nos outros tipos de flavonoides, a intensidade dos picos e os valores de m/z dos fragmentos obtidos dependem do seu modelo de substituição.

É de referir que, por vezes, nos espectros de massa das flavanonas se podem encontrar picos não esperados, os quais podem derivar da fragmentação das 2'-hidroxicalconas correspondentes e que se podem formar na câmara de ionização.

6.2 - 2-Estiril-4-cromanonas.

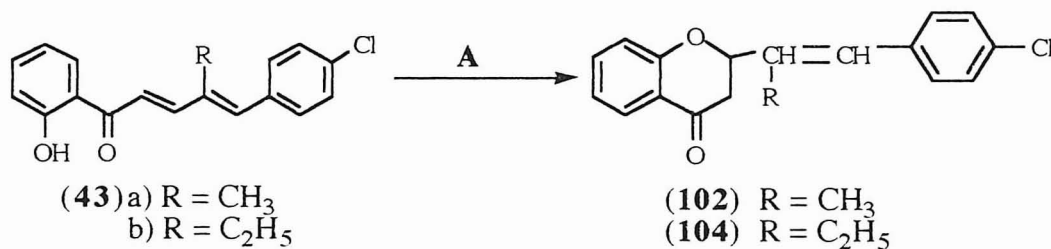
6.2.1 - Introdução.

Não são conhecidas, até ao momento actual, 2-estiril-4-cromanonas. Contudo, no seguimento da síntese de 2- e 3-estirilcromonas e também com o objectivo de testar o novo método de síntese de flavanonas ns obtenção de outros compostos, sintetizaram-se 2-estiril-4-cromanonas por esse método.

6.2.2 - Síntese de 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas neste trabalho.

As (2-hidroxifenil)-[3-alquil-4-(4-clorofenil)-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas do tipo (43) foram convertidas em 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas (102) e

(104), (Esquema 56), segundo o novo método de isomerização de 2'-hidroxicalconas em flavanonas (Ver 6.1.3). Deste modo, o tratamento das cetonas (43) com excesso de esponja de protões numa mistura de metanol:diclorometano (1:1) a refluxo, durante 36 horas, originou as correspondentes 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas (102) e (104) com rendimentos aceitáveis (60-65 %).



A - Esponja de protões, MeOH/CH₂Cl₂, refluxo durante 36 horas.

Esquema 56

6.2.3 - Caracterização de 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas.

A partir dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C das 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas, (102) e (104), verificou-se que existe uma duplicação, em cada caso, de todo o espectro, ou seja, para cada sinal ou grupo de sinais existe um outro com uma intensidade muito menor.

Estes dados juntamente com os obtidos por espectrometria de massa, identificação do ião molecular e fragmentação do tipo do apresentado pelas flavanonas, e por microanálise parecem indicar que a isomerização de (2-hidroxifenil)-[3-alquil-4-(4-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetonas (43), origina uma mistura de dois isómeros das 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas (102) e (104). Por similaridade com o obtido no caso das 2-estirilcromonas (Ver cap. A₄- 4.6.3), estar-se-á, provavelmente, em presença de uma mistura de dois isómeros.

Os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C das 2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas (102) e (104) apresentam sinais em gamas de frequência e com multiplicidades, no caso de ¹H, similares aos da 4'-cloroflavanona

(57.f) e ainda os sinais correspondentes à ressonância dos prótons e carbonos do sistema vinílico. Deste modo, para o caso da 2-(α -etil-estiril)-4-cromanona (104) :

- Os sinais correspondentes à ressonância de H- β dos isómeros "maioritário" e "minoritário" surgem, em forma de singuleto, a δ 6.65 e 6.55 ppm, respectivamente;

- Os sinais correspondentes à ressonância de C- α e de C- β dos isómeros "maioritário" e "minoritário" surgem, respectivamente, a δ 126.7, 141.6 ppm e a δ 128.0, 140.8 ppm.

CAPÍTULO A₇ - COMPLEXAÇÃO DE FLAVONOIDES COM IÕES METÁLICOS [Cu (II), Co (II) e Ru (II)], SÍNTESE DE UM MACROCICLO FLAVONOIDE

7.1 - Complexação de flavonoides com iões metálicos Cu (II), Co (II) e Ru (II) ..	147
7.1.1 - Introdução	147
7.1.2 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Cu (II)	148
7.1.3 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Co (II)	149
7.1.4 - Complexação de 5-hidroxi-flavonas com Ru (II)	150
7.1.4.1 - Introdução	150
7.1.4.2 - Síntese de complexos Ru(flavonato) ₂ (DMSO) ₂	151
7.1.4.3 - Caracterização de complexos Ru(flavonato) ₂ (DMSO) ₂ ..	152
7.1.4.4 - Discussão da estrutura dos complexos Ru(L ^F) ₂ (DMSO) ₂	157
7.1.4.5 - Considerações cinéticas sobre a formação do complexo Ru(L ^{F3}) ₂ (DMSO) ₂	159
7.1.5 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Ru (II)	162
7.1.5.1 - Síntese de calconatos	162
7.1.5.2 - Síntese de complexos Ru(calconato) ₂ (DMSO) ₂	164
7.1.5.3 - Caracterização de complexos Ru(calconato) ₂ (DMSO) ₂ ...	165
7.1.5.4 - Discussão da estrutura dos complexos Ru(L ^C) ₂ (DMSO) ₂	170
7.1.6 - Complexação da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona com Ru (II)	173
7.1.6.1 - Síntese de complexos Ru(di-hidrocalconato) ₂ (DMSO) ₂	173
7.1.6.2 - Caracterização dos isómeros do complexo Ru(di-hidrocalconato) ₂ (DMSO) ₂	174
7.1.6.3 - Discussão da estrutura dos isómeros do complexo Ru(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato) ₂ (DMSO) ₂	175
7.2 - Síntese de um macrociclo flavonoide	176
7.2.1 - Introdução	176
7.2.2 - Síntese da 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona ...	179
7.2.3 - Síntese de 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-calcona	179
7.2.4 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona	180
7.2.5 - 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona	180
7.2.6 - Reacção de macrociclização	181

7.1 - Complexação de flavonoides com iões metálicos Cu (II), Co (II) e Ru (II).

7.1.1 - Introdução.

A actividade anti-oxidante de flavonoides tem sido atribuída à capacidade de actuarem como captadores de radicais livres ou de removerem, por complexação, certos iões metálicos presentes^{42-44,141,228}. Os processos de formação de radicais livres e de peroxidação têm sido propostos como sendo os responsáveis por danos celulares, associados a doenças do coração, artrites, cancros, estados inflamatórios e a situações de envelhecimento.

As potenciais aplicações dos flavonoides como anti-oxidantes são muito promissoras, como tem sido, ocasionalmente, referido ao longo deste trabalho. Deste modo, com o objectivo de se aprofundar o conhecimento sobre a complexação de flavonoides com determinados iões metálicos, e ainda o de avaliar as actividades biológicas dos compostos sintetizados, decidiu-se estudar a complexação de alguns daqueles compostos com determinados iões metálicos.

De uma maneira geral os estudos já efectuados sobre a complexação de flavonoides com iões metálicos tiveram como objectivo principal a utilização desses compostos, como ligandos, em determinações espectrofotométricas desses iões²²⁸⁻²³⁰. Porém, a caracterização estrutural dos complexos resultantes tem sido pouco elaborada e além disso esses complexos envolveram sempre a participação de iões paramagnéticos²³¹⁻²³³. Deste modo, no estudo presente escolheram-se como iões, duas espécies paramagnéticas [Cu (II) e Co (II)] da primeira série e um ião metálico, diamagnético, da segunda série [Ru (II)].

O ião Cu (II) pode formar compostos de coordenação envolvendo números de coordenação de 4 a 6 com as correspondentes geometrias possíveis²³⁴. Este ião está largamente distribuído, embora em quantidades vestigiais, nos organismos vivos, onde tem um papel essencial num grande número de enzimas e pequenas proteínas, principalmente as que estão

envolvidas no transporte do oxigénio de algumas espécies de moluscos e artrópodes e na catálise de reacções de alguns dos seus radicais²³⁵. Como exemplo desta última função, pode-se referir que é o cobre (II) da enzima superóxido dismutase que catalisa a dismutação do ião superóxido, o qual está associado a estados inflamatórios no organismo humano, em peróxido de hidrogénio. Sendo a enzima catalase a que catalisa a decomposição do peróxido de hidrogénio a oxigénio e água, completando, deste modo, a protecção de células contra o tóxico ião superóxido, o qual se forma como produto secundário no processo de respiração.

O ião cobalto (II) também pode formar compostos de coordenação envolvendo, principalmente, números de coordenação de 4 a 6²³⁶. Este ião também ocorre nos organismos vivos, denominando-se de cobalaminas os compostos naturais que contêm tal ião na sua composição, das quais se destaca a Vitamina B₁₂²³⁵.

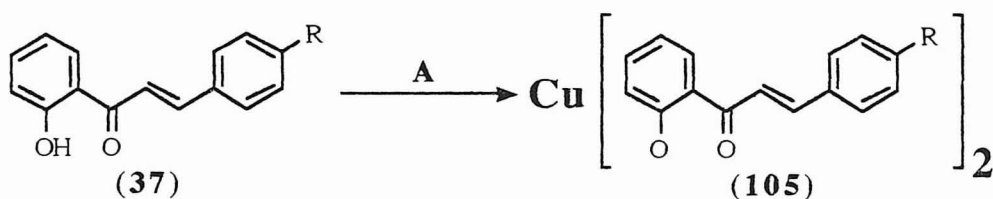
O ião ruténio (II) constitui um dos mais comuns estados de oxidação do ruténio, e geralmente origina complexos hexacoordenados particularmente estáveis^{237,247}.

Não são ainda conhecidos para complexos de ruténio (II) papéis importantes nos sistemas vivos, como os desempenhados pelos complexos de cobre (II) ou cobalto (II). Todavia, para certos complexos de Ru (II) já se encontraram aplicações potenciais como "fotosensibilizadores"²⁴⁸⁻²⁵¹, catalisadores de reacções químicas²⁵²⁻²⁵⁴ e como agentes anti-cancerígenos²⁵⁵⁻²⁵⁸. Por exemplo, alguns complexos de ruténio (II) apresentam uma actividade anti-cancerígena (e com menor toxicidade) comparável à do *cis*-diclorodi-aminopaládio (II), o qual está a ser usado na terapia do cancro²⁵⁸.

7.1.2 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Cu (II).

Efectuou-se o estudo da complexação de algumas 2'-hidroxicalconas (37.a e h) com o ião Cu (II)²⁵⁹. Com esse objectivo, trataram-se as

2'-hidroxi-calconas (**37.a e h**) com acetato de cobre (II), em metanol a refluxo, durante 4 horas (Esquema 57).



A - $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MeOH, refluxo durante 4 horas.
 a) R = H; h) R = Me

Esquema 57

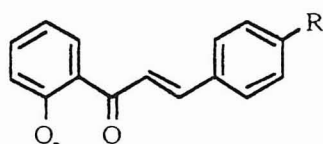
A estabilidade reduzida dos complexos formados não permitiu seguir a evolução da reacção por cromatografia de camada fina de sílica, uma vez que após o eluição da placa de tlc se obtinha a mancha correspondente ao produto de partida. A natureza paramagnética do ião cobre (II) impediu também seguir o desenvolvimento da reacção de complexação por ressonância magnética nuclear. Contudo, após um refluxo de 4 horas nas condições apresentadas no esquema 57, obteve-se um sólido castanho escuro, cujos dados de microanálise elementar e de espectrometria de infravermelho²³² apontam para a estrutura dos complexos pretendidos (**105**).

7.1.3 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Co (II).

Estudou-se a reactividade de cloreto de cobalto (II) hexa-hidratado com alguns calconatos²⁵⁹ (**L^c**). Desse modo, tratou-se uma solução metanólica contendo um equivalente de cloreto de cobalto (II) hexa-hidratado com outra com dois equivalentes do calconato (**L^c**) apropriado. Este foi obtido, em cada caso, por adição estequiométrica de uma solução aquosa de hidróxido de sódio às 2'-hidroxicalconas correspondentes (**37.a e h**)

As considerações que podem feitas sobre a obtenção e estabilidade dos compostos formados neste caso, são similares às referidas para o dos complexos bis(calconato)cobre (II) (**105**). Desta forma, após agitação durante

duas horas, da mistura reaccional, à temperatura ambiente, obteve-se um sólido castanho claro, que foi recuperado por filtração.



(L^{c1}) R = H

(L^{c2}) R = OMe



(106) a) L^c = L^{c1}

b) L^c = L^{c2}

A partir dos espectros de FAB (positivo) do referido sólido obtido, pôde-se identificar o pico correspondente a um ião fragmento cuja fórmula geral será provavelmente $[\text{Co}_2(\text{L}^c)_3]^+$. Enquanto que nos espectros de infravermelho se identificaram as bandas características de C=O, C=C, Ph-C=C, C-C aromáticos e Co-O, as quais estão de acordo com as encontradas na literatura²³². Porém, a cerca de 1600 cm⁻¹, surgiu uma banda de absorção forte, que poderá ser atribuída a uma molécula de água coordenada ao cobalto (II)²⁶⁰.

Estes dados, juntamente com os resultados obtidos da microanálise elementar, sugerem a formação de um novo tipo de composto cuja fórmula será $[\text{Co}_2(\text{L}^c)_3\text{H}_2\text{O}]\text{Cl}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ (106), com n igual a 0 e 2 quando os substituintes dos calconatos são, respectivamente, H e OMe.

7.1.4 - Complexação de 5-hidroxi flavonas com Ru (II).

7.1.4.1 - Introdução.

Os complexos de Ru (II) com compostos do tipo flavonoide foram obtidos a partir de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ e de flavonatos (L^F) apropriados²⁶¹.

O uso de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ como reagente de partida nas reacções de complexação dos flavonatos (L^F) com o ruténio (II), resultou do facto de se lhe conhecerem algumas vantagens, tais como:

a) É muito reactivo e contém o ião ruténio no estado de oxidação pretendido;

b) O DMSO é um ligando bastante lábil, podendo ser facilmente substituído por ligandos possuindo átomos de oxigénio dadores de electrões.

Os flavonatos (L^F) são formados a partir do tratamento das 5-hidroxi-flavonas correspondentes (17), (27) e (56), em metanol com algumas gotas de DMSO para homogeneizar a solução, com uma quantidade equimolar de uma solução aquosa (1 mol. dm^{-3}) de hidróxido de sódio.

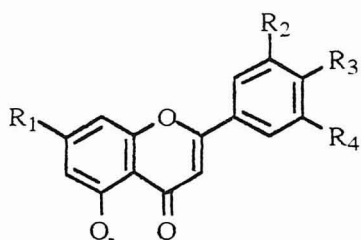
A escolha das flavonas usadas também não foi feita arbitrariamente, tendo-se tomado em consideração os seguintes aspectos:

a) A 5-hidroxi-flavona (56) constitui o composto mais simples das flavonas usadas, e pode representar um modelo para este tipo de ligandos;

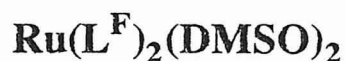
b) As 5-hidroxi-flavonas (17) e (27) permitem uma interpretação mais fácil, como se verá mais adiante, da zona aromática dos espectros de RMN de ^1H obtidos durante o processo de complexação e também dos complexos formados.

7.1.4.2 - Síntese de complexos $\text{Ru}(\text{flavonato})_2(\text{DMSO})_2$.

Tratando soluções metanólicas de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ com dois equivalentes de cada um dos ligandos aniónicos (L^F), obtidos a partir das 5-hidroxi-flavonas (17), (27) e (56), como descrito atrás, obtiveram-se complexos (107) correspondentes à formula $\text{Ru}(L^F)_2(\text{DMSO})_2$ ²⁶¹.



- (L^{F1}) $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{H}$
 (L^{F2}) $R_1 = R_2 = R_4 = \text{H}; R_3 = \text{OMe}$
 (L^{F3}) $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = \text{OMe}$



- (107) a) $L^F = L^{F1}$
 b) $L^F = L^{F2}$
 c) $L^F = L^{F3}$

Os tempos de reacção, em cada caso, foram determinados em função do tempo de precipitação, no meio reaccional, dos complexos pretendidos (107) (2, 4 e 5 dias para os complexos (107.c), (107.b) e (107.a), respectivamente).

7.1.4.3 - Caracterização de complexos Ru(flavonato)₂(DMSO)₂.

No espectro de massa de FAB (positivo) de cada um dos três complexos sintetizados (107), identificam-se os picos correspondentes aos iões moleculares, M⁺, a m/z 732, 792 e 972 para os complexos (107.a), (107.b) e (107.c), respectivamente. A fórmula geral correspondente a este tipo de iões é [Ru(L^F)₂(DMSO)₂]⁺. Nestes mesmos espectros identificam-se os picos correspondentes aos iões [Ru(L^F)₂(DMSO)₂-(DMSO)₂]⁺ e [(L^F)H+H]⁺.

Estes dados, juntamente com os obtidos a partir da microanálise elementar, indicam a obtenção dos complexos Ru(L^F)₂(DMSO)₂ pretendidos (107).

Da comparação entre os espectros de RMN de ¹H das 5-hidroxi flavonas [(17), (27), (56)] e dos correspondentes flavonatos (L^F) (Tabela 21), verifica-se que o sinal correspondente à ressonância de H-8 dos flavonatos (L^F) surge a menores valores de frequência ($\Delta\delta = -0.5$ a -0.6 ppm) do que o correspondente sinal da flavona a partir do qual ele foi sintetizado. Verifica-se também um efeito similar nos sinais correspondentes às ressonâncias de H-6 e de H-7, embora em menor escala ($\Delta\delta = -0.3$ a -0.4 ppm). Tais efeitos podem ser interpretados em termos do aumento da densidade electrónica de todos os protões do anel A, devido à carga negativa do anião flavonato, a qual se faz sentir mais fortemente na posição *para*.

Tabela 21 : Desvios químicos de ¹H (ppm) de 5-hidroxi flavonas [(17), (27) e (56)], seus flavonatos, (L^F), e correspondentes complexos de ruténio (II), (107).

Comp. \ H	OH-5	3	6	7	8	2',6'	3',5'	4'
56	12.58	6.74	6.82	7.55	7.00	7.91	7.54	7.54
L^{F1}	-	6.57	6.46	7.27	6.45	7.95	7.55	7.55
107.a	-	6.72	6.74	7.29	6.56	7.81	7.43	7.43
	-	6.90	6.85	6.59	7.93	7.52	7.52	
27	12.66	6.65	6.80	7.52	6.98	7.87	7.02	-
L^{F2}	-	6.49	6.45	7.26	6.44	7.90	7.09	-
107.b	-	6.62	6.71	7.26	6.52	7.75	6.91	-
	-	6.80	6.82		6.55	7.86	7.01	-
17	12.71	6.58	6.36	-	6.49	7.07	-	-
L^{F3}	-	6.45	6.09	-	6.03	7.17	-	-
107.c	-	6.62	6.34	-	6.19	7.02	-	-
	-	6.75	6.42	-	6.20	7.09	-	-

Verifica-se também uma situação similar no sinal correspondente a H-3. Nas 5-hidroxi flavonas existe uma ligação de hidrogénio forte entre o grupo carbonilo e o protão do grupo 5-hidroxilo. Neste sentido e devido à conjugação entre o carbonilo e o anel B, existe um aumento da densidade electrónica ao longo do sistema cetónico- α,β -insaturado à custa do referido anel aromático. Nos flavonatos a ligação de hidrogénio não existe e, como consequência, há uma certa diminuição da densidade electrónica do referido sistema cetónico- α,β -insaturado, originando uma protecção em H-3 ($\Delta\delta = -0.1$ a -0.2 ppm).

Após a complexação dos flavonatos (L^F) com o ião ruténio (II), também só os sinais dos protões do anéis A e C foram afectados de forma significativa (Tabela 21). De facto, pela comparação dos espectros de RMN de ¹H dos

complexos formados e dos correspondentes ligandos flavonatos (L^F), verifica-se que os sinais de H-3, H-6 e H-8 são desprotegidos nos complexos (0.1 a 0.3 ppm em H-3 ou H-8 e 0.3 a 0.4 ppm em H-6).

O efeito observado em H-3 pode ser interpretado de forma inversa ao referido em cima quando se efectuou a comparação entre os espectros de RMN de 1H das 5-hidroxi flavonas e correspondentes flavonatos, ou seja, após a complexação existe um aumento da densidade electrónica do sistema cetónico- α,β -insaturado, o qual origina um maior efeito anisotrópico desprotector em H-3.

Para cada complexo devem-se considerar ainda dois outros factores importantes, nomeadamente o efeito σ dador a partir do ligando em direcção ao ião metálico, e o efeito π retrodador a partir do ião metálico em direcção ao ligando. O efeito σ dador é responsável pela desprotecção dos protões do anel A, e particularmente de H-6, uma vez que este efeito diminui rapidamente com a distância. O efeito π retrodador contribui para a protecção dos protões do anel A, a qual é especialmente importante na posição *para* (H-8). Contudo, neste caso, o efeito σ dador é maior do que o efeito π retrodador, originando, deste modo, desvios para maiores valores de frequência nos sinais dos protões do anel A dos complexos $Ru(L^F)_2(DMSO)_2$, (**107**), relativamente aos dos correspondentes flavonatos (L^F).

Os assinalamentos dos carbonos dos flavonatos (L^F) e dos correspondentes complexos de ruténio (II), $Ru(L^F)_2(DMSO)_2$, (**107**), (Tabela 22), foram efectuados com base em estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1H/^{13}C$).

O centro aniónico presente nos flavonatos (L^F) afecta as ressonâncias dos carbonos dos anéis A e C, enquanto que os sinais dos carbonos do anel B permanecem quase inalteráveis, com excepção de C-1'; este sofre um desvio para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = \sim 2$ ppm), relativamente ao sinal do mesmo centro da 5-hidroxi flavonas correspondentes.

Tabela 22 : Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de ^{13}C de 5-hidroxi flavonas [(17), (27) e (56)], seus flavonatos (L^{F}) e correspondentes complexos de rutênio (II) (107).

Comp. \ C	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1'	2',6'	3',5'	4'
56	164.6	106.0	183.6	160.8	111.4	135.4	107.1	156.4	110.9	131.2	126.4	129.1	132.1
L^F1	161.8	107.8	182.7	173.1	118.1	135.1	99.3	160.2	115.7	132.8	126.7	129.9	132.1
107.a	167.8	105.6	179.7	159.5	118.2	133.8	100.3	157.9	113.2	131.2	126.1	128.9	131.4
	169.3	106.7	182.4	160.7	118.8	134.7	100.4	158.2	113.4	131.2	126.2	129.1	131.6
27	164.5	104.5	183.4	160.3	111.3	135.1	106.9	156.3	110.7	123.4	128.1	114.5	162.7
L^F1	162.0	106.3	182.9	172.9	118.0	135.0	99.4	160.1	115.5	124.9	128.5	115.3	163.1
107.b	166.6	103.3	178.6	158.6	117.0	132.6	99.2	156.9	112.0	122.4	126.9	113.3	161.2
	168.2	104.4	181.2	159.7	117.7	133.4	99.3	157.1	112.2	122.5	126.9	113.5	161.4
17	163.8	105.6	182.3	162.2	98.2	165.6	92.7	157.7	103.7	126.5	103.7	153.6	141.4
L^F1	161.1	107.7	181.7	174.3	101.9	166.2	88.0	161.3	111.1	128.6	104.4	154.6	141.4
107.c	169.1	105.3	178.1	159.3	108.3	164.6	90.1	158.9	101.1	126.5	103.3	153.4	140.7
	170.4	106.2	180.6	159.9	108.5	165.2	90.2	159.0	102.0		103.4	153.6	140.9

Deste modo, após a comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C das 5-hidroxi-flavonas [(17), (27) e (56)] e dos correspondentes flavonatos (L^{F}), (Tabela 22), verificou-se que os sinais correspondentes às ressonâncias de C-5 e C-6 dos flavonatos sofrem desvios de, respectivamente, 12 a 13 ppm e 4 a 11 ppm, para valores de frequência mais elevados; enquanto que o sinal de C-8 dos mesmos compostos também apresentam um desvio de 5 a 15 ppm, mas para menores valores de frequência.

Estes desvios são similares aos observados na situação paralela envolvendo o par fenol-fenolato²⁶², isto é, existe uma grande desprotecção do carbono no qual se encontra o oxigénio aniónico do flavonato e no da posição *orto*, enquanto que o carbono da posição *para* é fortemente protegido. Contudo, os sinais de C-7 e C-9 apresentam somente pequenos desvios.

Será de referir também que os sinais de C-2 e C-3 dos flavonatos (L^{F}) apresentam desvios opostos quando comparados com os sinais dos mesmos centros das 5-hidroxi-flavonas correspondentes; o sinal de C-2 apresenta um desvio ($\Delta\delta = \sim -3$ ppm) para menores valores de frequência, enquanto que o sinal de C-3 é desviado ($\Delta\delta = \sim 2$ ppm) para valores de frequência mais elevados. Este efeito pode ser atribuído ao desaparecimento do protão do grupo 5-hidroxilo das 5-hidroxi-flavonas, que se encontrava em ligação de hidrogénio com o grupo carbonilo. Esta ligação de hidrogénio causava uma forte deslocalização da dupla ligação $\text{C}_2=\text{C}_3$, a qual originava uma forte desprotecção em C-2 e consequentemente protecção em C-3; com o desaparecimento desta referida ligação nos flavonatos (L^{F}), a deslocalização envolvendo a dupla ligação é menor e observa-se uma desprotecção em C-3 e uma protecção em C-2.

Da comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$, (107), com os correspondentes flavonatos, (L^{F}), verificou-se, uma vez mais, que as ressonâncias mais afectadas são as do carbonos dos anéis A e C. Contudo, de uma maneira geral, as maiores diferenças são encontradas para os sinais de C-2 e C-5. O sinal de C-2 dos

complexos surge a valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta = 5$ a 9 ppm), significando uma desprotecção de tal carbono; enquanto que o sinal de C-5 surge a menores valores de frequência ($\Delta\delta = -12$ a -15 ppm), significando uma forte protecção deste carbono. Estes grandes desvios e ainda outros menos significativos, podem ser explicados tendo em consideração todos os processos electrónicos referidos anteriormente, e usados para a interpretação das diferenças entre os espectros de RMN de ^1H dos complexos, $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$, (**107**), e dos flavonatos, (L^{F}).

7.1.4.4 - Discussão da estrutura dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$.

Após todas as interpretações anteriores sobre as diferenças observadas entre os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C de 5-hidroxi flavonas, [(**17**), [**27**] e (**56**)], flavonatos, (L^{F}), e correspondentes complexos de ruténio (II), $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$ (**107**), passar-se-á em seguida à discussão sobre a estrutura dos complexos obtidos.

O primeiro problema a resolver sobre a estrutura dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$, (**107**), será o de descobrir se os dois ligandos DMSO se encontram coordenados pelo oxigénio ou pelo enxofre. Tendo em consideração os desvios químicos já publicados para outros tipos de complexos^{244,253,258,263-265}, nos quais os referidos ligandos se encontram coordenados pelo enxofre e pelo oxigénio, é possível postular que os dois ligandos DMSO nos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$, (**107**), se encontram coordenados de diferentes formas. Os sinais a δ 3.25-3.32 e 3.33-3.35 ppm podem ser atribuídos à ressonância dos protões dos grupos metilos do ligando DMSO coordenado pelo enxofre; enquanto que os outros sinais a δ 2.87-2.90 e 3.20-3.23 ppm podem ser atribuídos à ressonância dos grupos metilos do ligando DMSO coordenado pelo oxigénio.

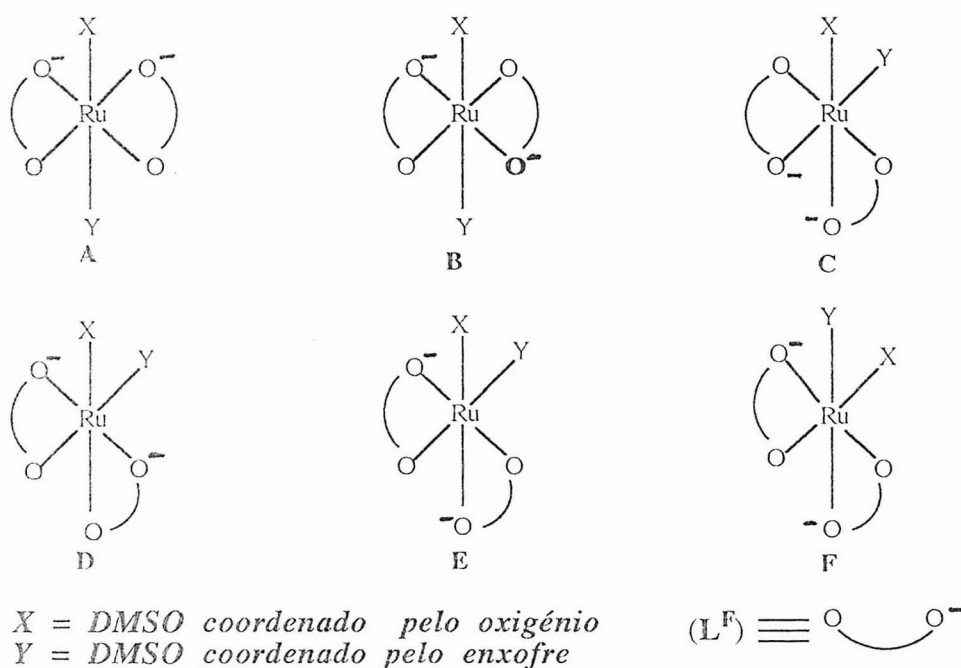
Será de referir, nesta altura, que, geralmente, quando o DMSO se coordena pelo oxigénio, os seus dois metilos são equivalentes; porém, em

moléculas muito assimétricas eles deixam de o ser²⁶⁵. Constituindo esta a segunda razão pela qual se postulou que os dois ligandos DMSO estarão coordenados de formas diferentes, uma vez que também os dois ligandos flavonato são não equivalentes.

Esta possibilidade estrutural é também corroborada pelos resultados obtidos por espectrometria de infravermelho. Embora existam diversos picos na região de 900-1100 cm⁻¹ do espectro de infravermelho da 5-hidroxiavona (**56**), existem ainda outros picos a 1008, 1092 e 1108 cm⁻¹ no espectro de infravermelho do complexo correspondente Ru(L^{F1})₂(DMSO)₂, (**107.a**). A absorvância a 1008 cm⁻¹ pode ser atribuída ao ligando DMSO coordenado pelo oxigênio, enquanto que as outras a 1092 e 1108 cm⁻¹ podem ser originadas pelo ligando DMSO coordenado pelo enxofre^{253,266}. Deste modo, os resultados espectroscópicos obtidos para cada complexo indicam que tanto os dois ligandos flavonato como os dois DMSO não são equivalentes.

Os ligandos flavonato, como ligandos não simétricos, e os DMSO ligados pelo enxofre e pelo oxigênio, podem originar seis estruturas diastereómeras para os correspondentes complexos, cinco das quais têm enantiómeros (Formas B, C, D, E e F). Tais diastereómeros podem ser representados como apresentado no esquema 58.

Devido ao plano de simetria existente na estrutura correspondente à forma A, esta é eliminada, pois, neste caso, todos os ligandos seriam equivalentes. As estruturas representadas pelas formas B, C e D (ou pelos seus enantiómeros) são menos assimétricas em comparação com as outras duas (formas E e F) (Esquema 58). Considerando as conclusões anteriores sobre a pouca simetria da molécula, o que origina a não equivalência dos grupos metilos do ligando DMSO coordenado pelo oxigênio, pode-se postular que as estruturas possíveis para os complexos Ru(L^F)₂(DMSO)₂, (**107**), podem ser representadas pelas formas E e/ou F (ou pelos seus enantiómeros).



Esquema 58

7.1.4.5 - Considerações cinéticas sobre a formação do complexo $\text{Ru}(L^{\text{F}3})_2(\text{DMSO})_2$.

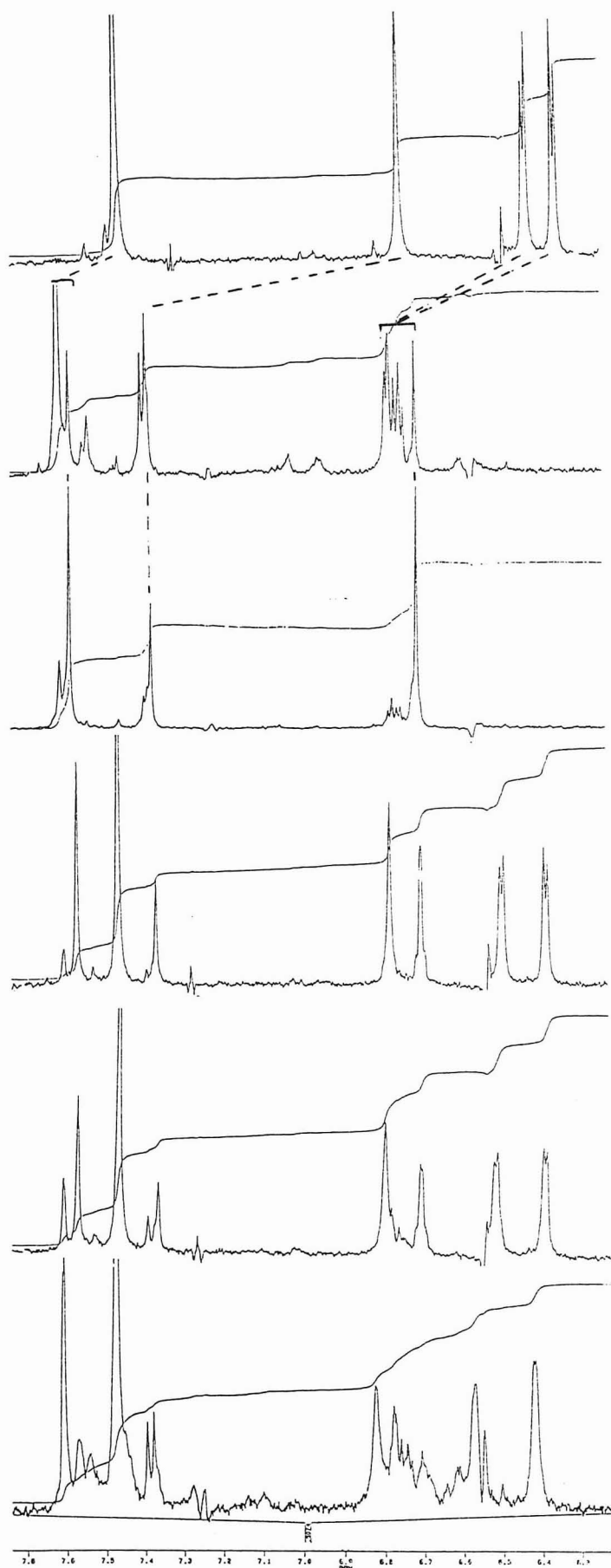
A condição diamagnética do ião ruténio (II) permitiu seguir a evolução da reacção de complexação dos flavonatos (L^{F}) com ruténio (II) por RMN de $^1\text{H}^{267}$. Ao tentar seguir a evolução dessa complexação obtiveram-se espectros em estados intermédios que apresentavam grande multiplicidade de sinais, na zona aromática, de difícil interpretação. Porém, ao usar o flavonato ($L^{\text{F}3}$) nesses processos, a análise do seu espectro de RMN de ^1H tornou-se mais acessível. De facto, devido á metoxilação das posições 3',4' e 5' do anel B, os protões aromáticos H-2',6' originaram um sinal em forma de singuleto; também a presença de um substituinte 7-metoxilo no anel A simplificou o assinalamento dos protões desse anel. Assim, utilizando o flavonato ($L^{\text{F}3}$), seguiu-se o evoluir da sua complexação com o ruténio (II), (Figura 5). A adição de uma quantidade equimolar de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ a uma solução de ($L^{\text{F}3}$), obtida como descrito atrás, originou uma mistura dos isómeros, cineticamente favoráveis, do complexo 1:1. Esta conclusão foi baseada no espectro de RMN de ^1H da mistura, a qual apresenta um grupo de sinais para

cada protão, desviados para valores de frequência mais elevados, relativamente aos sinais dos protões do flavonato livre, (L^{F3}). Contudo, refluxando esta mistura durante cinco minutos, observou-se somente um isómero, o termodinamicamente mais estável, do complexo 1:1, $RuCl(L^{F3})(DMSO)_3$. Neste caso, o seu espectro de RMN de 1H apresentou um só sinal para cada protão do ligando flavonato (singletos a δ , ppm, 7.09 para H-3, 6.43 para H-6 e H-8, e 7.30 para H-2',6') (Figura 5); observaram-se também outros seis singletos entre δ 2.9 e 3.6 ppm, os quais foram atribuídos às ressonâncias dos protões dos seis grupos metilos dos três ligandos DMSO. E, após refluxo de três horas, não se observou qualquer alteração do espectro de RMN de 1H do complexo 1:1 já formado. Com um espectro de massa de FAB (positivo), obtido nesta fase, foi possível identificar o pico correspondente à formação do ião $[Ru(L^{F3})(DMSO)_3]^+$, correspondente à perda de ião cloreto a partir do ião molecular. Tal perda está de acordo com o que já foi observado noutros tipos de complexos de ruténio (II)²⁴².

Após a adição do segundo equivalente de flavonato, (L^{F3}), à solução de $RuCl(L^{F3})(DMSO)_3$, efectuou-se, de imediato, um espectro de RMN de 1H , tendo-se observado os sinais correspondentes aos protões do flavonato livre (L^{F3}) e do complexo $RuCl(L^{F3})(DMSO)_3$. A partir desta altura, a composição da mistura reaccional foi variando à medida que prosseguia o refluxo, como se pode observar pelos espectros de RMN de 1H efectuados consecutivamente, (Figura 5), os quais permitiram concluir:

a) Após cinco minutos de refluxo, começou-se a observar a presença de novos sinais;

b) Após uma hora de refluxo, já não se observavam sinais correspondentes aos protões do ligando livre, (L^{F3}). Contudo, existia um grande número de sinais nas gamas de δ 6.12 a 6.53 ppm e de 7.18 a 7.31 ppm, tornando impossível qualquer tentativa de assinalamento.



Flavonato

1 Minuto de refluxo após a
adição de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$.
Mistura de isómeros do
complexo $\text{RuCl}(\text{L}^{\text{F3}})(\text{DMSO})_3$

5 Minutos de refluxo após a
adição de $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$.
Isómero termodinamicamente
mais estável do complexo
 $\text{RuCl}(\text{L}^{\text{F3}})(\text{DMSO})_3$

Adição do segundo equivalente
de flavonato.
Observa-se a presença de
flavonato e do isómero
termodinamicamente mais
estável do complexo
 $\text{RuCl}(\text{L}^{\text{F3}})(\text{DMSO})_3$.

5 Minutos de refluxo após a
adição do segundo equivalente
de flavonato. Além do que se
observava no passo anterior,
nota-se o aparecimento de
novos sinais.

1 Hora após a adição do
segundo equivalente de
flavonato.
Mistura de isómeros cinetica-
mente mais estáveis do complexo
 $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F3}})_2(\text{DMSO})_2$.

Figura 5

Após quinze horas de refluxo da mistura reaccional, começou-se a formar um precipitado castanho. Após se refluxar mais 33 horas, recolheu-se o produto por filtração e a sua estrutura foi estabelecida como sendo a do complexo $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F3}})_2(\text{DMSO})_2$ anteriormente descrito.

7.1.5 - Complexação de 2'-hidroxicalconas com Ru (II).

7.1.5.1 - Síntese de calconatos.

Começou-se por efectuar a síntese do calconato (L^{C4}) a partir da correspondente 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona (**38.b**). Com esse objectivo, tratou-se a referida calcona, em metanol- d_4 com algumas gotas de DMSO-d_6 para homogeneizar a solução, com uma quantidade equimolar de uma solução aquosa (1 mol. dm^{-3}) de hidróxido de sódio. Após 15 minutos de refluxo da mistura reaccional, verificou-se por RMN de ^1H que:

a) Além dos sinais correspondentes às ressonâncias do calconato (L^{C4}) pretendido, ainda existiam sinais correspondentes à calcona de partida (**38.b**), (Figura 6);

b) O valor do integral do sinal correspondente aos protões vinílicos era metade do correspondente ao sinal de H-2',6', o que sugeriu poder ter existido a deuteração da posição α vinílica.

Após duas horas de refluxo da mistura anterior, verificou-se que não se observou quaisquer outras diferenças no espectro de RMN de ^1H , tendo-se concluído não se estar em presença dum bom método de síntese dos calconatos.

Seguidamente, com o objectivo de se melhorar tal método de síntese de calconatos, tratou-se a 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona, (**38.b**), em álcool *t*-butílico anidro, a refluxo, com uma quantidade equimolar de *t*-butóxido de potássio, durante uma hora. Após este período, evaporou-se o solvente à secura e efectuou-se o espectro de RMN de ^1H do produto formado em acetona- d_6 , tendo-se verificando ter havido completa formação do

calconato pretendido, (L^{C4}), através da comparação desse espectro com o da calcona de partida (**38.b**), no mesmo solvente, (Figura 7).

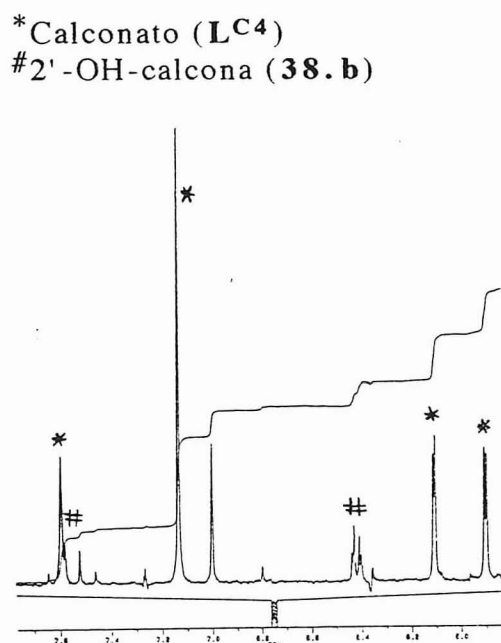


Figura 6

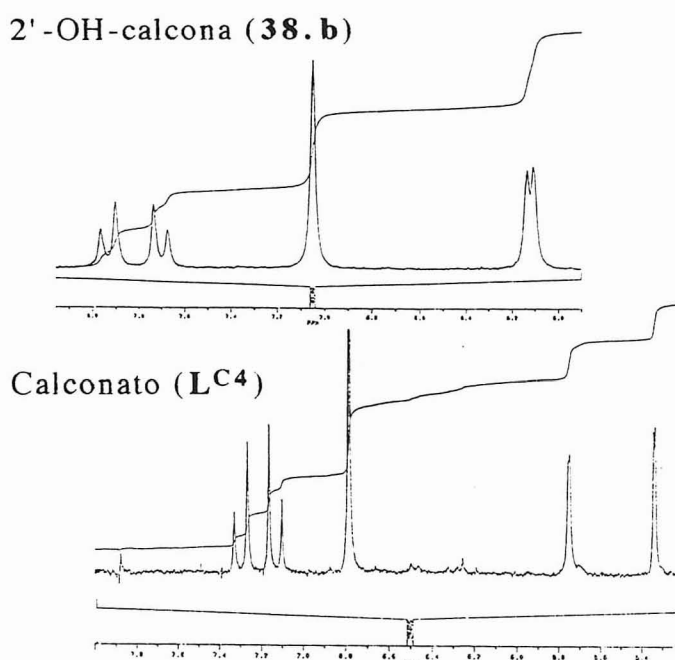


Figura 7

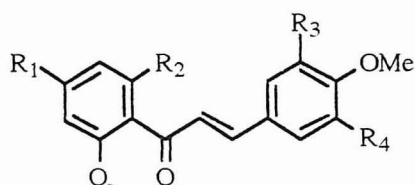
Seguidamente, retomou-se o calconato (L^{C4}) em acetona anidra e adicionou-se uma quantidade equimolar de $RuCl_2(DMSO)_4$. Após um minuto de refluxo e por controlo efectuado por RMN de 1H , observou-se a presença de uma pequena quantidade de calconato (L^{C4}), de uma grande quantidade de calcona de partida (**38.b**) e ainda a presença de outros compostos. Contudo, para confirmar a presença da calcona de partida, evaporou-se o solvente à secura e retomou-se o resíduo em clorofórmio- d_1 . No espectro de RMN de 1H obtido identificaram-se perfeitamente todos os sinais correspondentes aos prótons da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona (**38.b**), incluindo o sinal devido à ressonância do protão do grupo 2'-hidroxilo. Deste modo, concluiu-se que a acetona não o melhor solvente para efectuar a reacção de complexação entre os calconatos e ruténio (II).

Todos estes resultados parecem indicar que o *t*-butóxido de potássio como base e o álcool *t*-butílico anidro como solvente, constituíam o melhor sistema reaccional para a síntese dos calconatos (L^C), e que talvez o álcool *t*-

butílico fosse o melhor solvente para efectuar a reacção de complexação destes com o ruténio (II).

7.1.5.2 - Síntese de complexos $\text{Ru}(\text{calconato})_2(\text{DMSO})_2$.

Após se terem encontrado as condições consideradas óptimas para a síntese dos calconatos, (L^{C}), iniciou-se o estudo de complexação com o ruténio (II). Desta forma, tratando-se o $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_2$ com dois equivalentes de uma solução de cada um dos calconatos, em álcool *t*-butílico a refluxo, obtidos a partir das 2'-hidroxicalconas (**29**), (**37.h**) e (**38.b**), como descrito atrás, obtiveram-se os complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$, (**108**).



($\text{L}^{\text{C}2}$) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$

($\text{L}^{\text{C}3}$) $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}; \text{R}_2 = \text{OMe}$

($\text{L}^{\text{C}4}$) $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{OMe}$

$\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$

(**108**) a) $\text{L}^{\text{C}} = \text{L}^{\text{C}2}$

b) $\text{L}^{\text{C}} = \text{L}^{\text{C}3}$

c) $\text{L}^{\text{C}} = \text{L}^{\text{C}4}$

Neste caso, no início das reacções, obteve-se, em cada caso, uma mistura bastante complexa de produtos, a qual, com o evoluir das reacções, se foi simplificando. E, assim, ao fim dos tempos de reacção encontrados [2 dias para os complexos (**108.b**) e (**108.c**) e 5 dias para o complexo (**108.a**)], obtiveram-se três produtos isómeros. Estes três produtos foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, os quais serão referenciados do seguinte modo:

108.*₁ - Isómero correspondente à mancha de maior R_f , na placa de tlc.

108.*₂ - Isómero correspondente à mancha de R_f intermédio, na placa de tlc.

108.*₁ - Isómero correspondente à mancha de menor R_f , na placa de tlc.

* Pode ser a), b) ou c).

7.1.5.3 - Caracterização de complexos Ru(calconato)₂(DMSO)₂.

Nos espectros de massa de FAB (positivo) de cada um dos três isómeros do complexo (**108.a**), identificou-se o pico correspondente ao ião molecular, $M^{+\bullet}$, a m/z 764, cuja fórmula molecular será $[Ru(L^{C2})_2(DMSO)_2]^{+\bullet}$. Nesses mesmos espectros identificaram-se também os picos correspondentes aos iões $[Ru(L^{C2})_2(DMSO)_2-(DMSO)_2]^{+\bullet}$, $[Ru(L^F)]^+$, $[(L^F)H+H]^+$ a m/z 608, 355 e 255, respectivamente.

Para o caso dos isómeros de cada um dos outros complexos (**108.b**) e (**108.c**), identificaram-se também os picos correspondentes a iões equivalentes aos referidos para os isómeros do complexo (**108.a**); os valores de m/z aparecem acrescidos das unidades de massa correspondentes aos substituintes presentes em cada caso. Porém, em alguns casos, encontram-se os picos correspondentes aos iões $[M+H]^+$ e/ou $[M+2]^+$, em substituição ou conjuntamente com o pico correspondente ao ião molecular, $M^{+\bullet}$. O primeiro ião ocorrerá como resultado da técnica de espectrometria de massa usada, FAB (positivo), enquanto que o segundo ião ocorrerá possivelmente como consequência de hidrogenação da dupla ligação de um dos ligandos calconato presentes.

Da comparação entre os espectros de RMN de 1H das 2'-hidroxicalconas, [(**29**), (**37.h**) e (**38.b**)] e dos correspondentes calconatos [(L^{C2}), (L^{C3}), (L^{C4})], (Tabela 23), verifica-se que os sinais mais afectados pelo anião dos calconatos são os correspondentes às ressonâncias dos protões do anel A e aos das posições α e β .

Todos os sinais dos protões do anel A dos calconatos surgem a valores de frequência mais elevados, do que os dos da 2'-hidroxicalcona correspondente. Sendo este desvio mais pronunciado no protão da posição *para* relativamente ao qual se encontra ligado o anião calconato. Estes efeitos de protecção nos protões do anel A dos calconatos podem ser explicados em termos do aumento

Tabela 23 : Desvios químicos de ¹H (ppm, a partir de TMS) de 2'-hidroxi-calconas [(29), (37.h) e (38.b)], 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidro-calcona (41), calconato (L^C), 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato (L^{DC}) e correspondentes complexos de ruténio (II) [(108) e (109)].

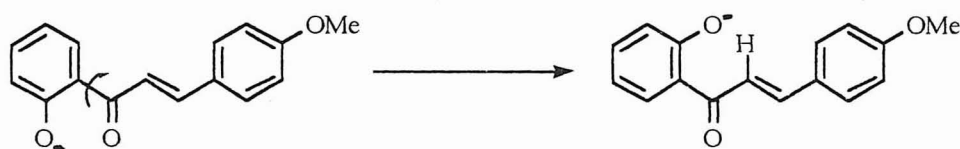
Comp.	H									
	OH-2'	3'	4'	5'	6'	α	β	2,6	3,5	
37.h	12.95	7.02	7.48	6.93	7.92	7.54	7.90	7.62	6.95	
L^{C2}	-	6.22	6.85	5.87	7.48	8.59	7.35	7.55	6.95	
108.a₁	-	6.55	7.13	6.46	7.73	7.42	7.56	7.57	6.93	
108.a₂	-	6.73	7.12	6.44	7.72	7.35	6.96	7.34	6.84	
	-	6.94	7.18	6.48	7.81	7.46	7.66	7.62	6.94	
108.a₃	-	6.98	7.24	6.45	7.65	7.34	7.13	7.36	6.85	
29	13.32	6.61	7.35	6.42	-	7.77	7.81	7.57	6.93	
L^{C3}	-	6.01	6.75	5.74	-	6.99	7.18	7.51	6.93	
108.b₁	-	6.09	6.90	5.97	-	7.38	7.49	7.51	6.90	
108.b₂	-	6.32	6.96	5.96	-	7.37	7.07	7.33	6.84	
	-	6.53	7.05	5.99	-	7.40	7.58	7.55	6.91	
108.b₃	-	6.59	7.12	5.98	-	7.34	7.19	7.38	6.85	
38.b	14.36	6.11	-	5.96	-	7.82	7.68	6.84	-	
L^{C4}	-	5.36	-	5.16	-	7.32	7.11	6.82	-	
108.c₁	-	5.66	-	5.56	-	7.37	7.39	6.78	-	
108.c₂	-	5.88	-	5.59	-	7.29	7.02	6.63	-	
	-	6.05	-	5.64	-	7.35	7.48	6.81	-	
108.c₃	-	6.11	-	5.62	-	7.36	7.08	6.66	-	
41	14.00	6.08	-	5.93	-	3.31	2.94	6.46	-	
L^{DC}	-	6.21	-	5.80	-	3.35	3.10	6.54	-	
109.1	-	5.98	-	5.61	-	3.11	2.48	6.31	-	
	-	6.04	-	5.65	-	3.27	2.88	6.37	-	
109.2	-	5.59	-	5.59	-	3.20	2.77	6.32	-	

da densidade electrónica deste anel, devido à carga negativa do calconato, como já foi referido no caso dos flavonatos.

Nas 2'-hidroxicalconas existe uma ligação de hidrogénio entre o protão do grupo 2'-hidroxilo e o carbonilo, a qual origina uma deslocalização da dupla ligação $C_{\alpha}=C_{\beta}$, provocando uma forte desprotecção em H- β . Nos calconatos correspondentes não existe esta ligação de hidrogénio e, conseqüentemente, a referida dupla ligação encontra-se menos deslocalizada, provocando uma protecção em H- β , surgindo o sinal deste protão a menores valores de frequência ($\Delta\delta = - 0.6$ ppm).

Os efeitos observados em H- α não podem ser interpretados de uma maneira geral para todos os calconatos, uma vez que o efeito observado no caso do calconato (L^{C2}) é oposto ao observado para os calconatos (L^{C3}) e (L^{C4}).

No caso do calconato (L^{C2}), devido à repulsão entre o anião do calconato e o seu grupo carbonilo, o anel A poderá rodar em torno da ligação $C_{1'}-C=O$ de forma que esse anião fica espacialmente próximo de H- α . Devido a esta proximidade espacial, H- α é fortemente desprotegido e, como consequência, o sinal deste protão surge a valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta = 1.1$ ppm) em relação à 4-metoxi-2'-hidroxicalcona (**37.h**).



Esquema 59

No caso dos outros dois calconatos (L^{C3}), (L^{C4}), existe também a repulsão entre o anião do calconato e o grupo carbonilo, e conseqüentemente a rotação entre a ligação $C_{1'}-C=O$; contudo, a presença do grupo 6'-metoxilo, devido a impedimento estérico, fará com que o anel A destes calconatos permaneça perpendicularmente ao plano da restante molécula. Desta forma, H- α fica sobre o efeito anisotrópico protector do referido anel aromático,

aparecendo o sinal deste próton, nos calconatos (L^{C3}) e (L^{C4}), a menores valores de frequência ($\Delta\delta = -0.5$ a -0.8 ppm) do que nas correspondentes 2'-hidroxicalconas (**29**) e (**38.b**), respectivamente.

Após a complexação dos calconatos com ruténio (II), verifica-se, mais uma vez, que os sinais mais afectados são os do anel A e também os vinílicos. Os desvios apresentados podem ser interpretados em termos de processos electrónicos, como no caso da complexação dos flavonatos e, por essa razão, não se repetirá a explicação.

Os sinais dos prótons dos isómeros (**108.a₂**), (**108.b₂**) e (**108.c₂**) dos complexos $Ru(L^C)_2(DMSO)_2$, foram confirmados por estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear (COSY).

Da comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C dos calconatos, [(L^{C2}) , (L^{C3}) e (L^{C4})], com os das 2'-hidroxicalconas [(**37.h**), (**29**) e (**38.b**)], respectivamente (Tabela 24), verifica-se uma situação similar à já referida e interpretada aquando da comparação entre os espectros de flavonatos e as 5-hidroxi flavonas correspondentes. Contudo, referir-se-ão somente as diferenças mais significativas para se poder efectuar uma análise rápida da tabela 24. Assim sendo, a presença do calconato originará:

a) Uma forte desprotecção no carbono 2', carbono no qual o anião calconato se encontra ligado, e nos carbonos das posições *orto*, provocando um desvio nos sinais destes carbonos para valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta = 7$ a 12 ppm para C-2'; 3 a 8 ppm para C-3' e 5');

b) Uma protecção dos outros carbonos do anel A, em especial do da posição *para*, provocando um desvio nos sinais destes carbonos, para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -9$ a -12 ppm para C-5', -4 a -6 ppm para C-4' e -2 a -4 ppm para C-6');

c) Desvios opostos nos sinais dos carbonos vinílicos. Enquanto que C- α é desprotegido, sendo o correspondente sinal desviado para valores de

Tabela 24 : Desvios químicos de ^{13}C (ppm a partir de TMS) de 2'-hidroxicalconas [(29), (37.h) e (38.b)], 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (41), calconatos (L^{C}) e 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato (L^{DC}) e correspondentes complexos de rutênio (II) [(108) e (109)].

Comp. C	1'	2'	3'	4'	5'	6'	C=O	C- α	C- β	1	2,6	3,5	4
37.h	120.1	163.6	118.6	136.2	118.8	127.4	193.7	117.6	145.4	127.4	129.5	114.5	162.0
$\text{L}^{\text{C}2}$	125.7	176.1	126.2	133.2	107.1	131.1	189.5	128.6	135.9	129.3	129.2	114.2	159.8
108.a1	122.9	171.6	125.3	135.1	114.0	131.4	190.2	120.6	143.1	128.1	130.0	114.5	161.4
108.a2	122.1	172.3	125.8	134.4	114.0	131.2	187.3	120.9	143.3	128.0	129.9	114.2	161.1
	123.6	173.6	126.5	135.2	114.3	131.8	191.6	121.2	143.4	128.3	130.1	114.5	161.5
108.a3	122.8	175.4	127.1	134.6	113.8	131.9	187.4	120.6	144.0	128.1	130.0	114.3	161.4
29	112.0	164.8	110.9	135.7	101.5	160.9	194.3	125.1	143.1	128.0	130.3	114.4	161.5
$\text{L}^{\text{C}3}$	118.5	173.9	114.3	130.0	92.5	158.7	195.1	128.1	137.7	128.7	129.4	114.3	160.2
108.b1	118.6	173.2	117.1	133.9	96.2	161.3	191.5	126.1	140.4	128.5	129.8	114.3	161.1
108.b2	117.9	173.8	118.1	133.5	96.6	161.2	188.6	126.0	140.5	128.4	129.7	114.1	160.9
	118.8	175.8	118.6	134.1	96.8	161.9	192.9	126.1	140.9	128.8	129.9	114.4	161.2
108.b3	118.7	176.9	119.0	133.7	96.5	161.9	189.9	126.3	140.9	128.6	129.8	114.2	161.0
38.b	106.3	168.8	93.8	166.6	91.3	162.8	192.3	126.9	142.4	131.1	105.5	153.4	140.0
$\text{L}^{\text{C}4}$	113.1	175.6	97.8	162.7	81.3	161.2	190.9	134.1	132.3	131.9	104.6	153.0	137.9
108.c1	113.5	175.9	98.2	165.5	88.7	162.5	188.8	127.9	139.6	131.6	105.1	153.4	139.6
108.c2	112.3	175.9	99.0	165.1	89.0	162.3	185.4	127.7	139.6	131.5	104.9	153.3	139.4
	113.5	177.6	99.4	165.5	89.3	162.9	189.9	128.3	139.6	132.1	105.1	153.4	139.7
108.c3	113.0	178.7	99.5	165.2	89.3	163.1	185.8	128.1	140.1	131.7	105.0	153.3	139.4
41	105.8	167.6	93.7	166.0	90.9	162.7	204.4	45.8	31.1	137.5	105.4	153.1	136.2
L^{DC}	110.0	171.8	96.7	163.5	89.9	166.3	205.3	47.2	32.6	138.5	107.4	154.6	138.5
109.1	111.4	175.2	98.7	165.0	88.6	163.2	197.8	44.9	32.3	135.9	105.1	153.0	137.1
	112.1	176.5	99.1	165.5	88.7	163.5	202.1	45.7	33.1	136.1	105.2	153.1	138.1
109.2	112.1	175.1	98.0	165.5	88.2	163.0	201.6	45.6	33.0	136.0	105.2	153.0	137.2

frequência mais elevados ($\Delta\delta = 3$ a 11 ppm), C- β é protegido, e o seu sinal é desviado para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -5$ a -10 ppm).

Após a complexação pôde-se verificar, a partir da comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C dos calconatos (L^{C}) e correspondentes complexos de ruténio (II), (**108**), que os sinais mais afectados são os correspondentes à ressonância de C-5, C- α e C- β .

De forma que, após a complexação, os sinais de C- α e de C- β apresentam desvios opostos; enquanto C- α é protegido, sendo o seu sinal desviado para menores valores de frequência ($\Delta\delta = -2$ a -8 ppm), C- β é desprotegido, apresentando o sinal correspondente à sua ressonância um desvio para valores de frequência mais elevados ($\Delta\delta = 3$ a 10 ppm). Estes efeitos devem-se à forte deslocalização da dupla ligação C $_{\alpha}$ -C $_{\beta}$, após a complexação.

Contudo, o sinal mais afectado, após a complexação, é o sinal correspondente à ressonância de C-5', sendo o desvio apresentado para maiores valores de frequência ($\Delta\delta = 4$ a 8 ppm), indicando uma forte desprotecção deste carbono.

Uma grande parte dos assinalamentos efectuados dos carbonos, foram confirmados por estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$), como no caso de todos os calconatos, [(**L^C2**), (**L^C3**) e (**L^C4**)], e de alguns dos seus complexos de ruténio (II), [(**108.a₂**), (**108.b₂**), (**108.b₃**) e (**108.c₂**)].

7.1.5.4 - Discussão da estrutura dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$.

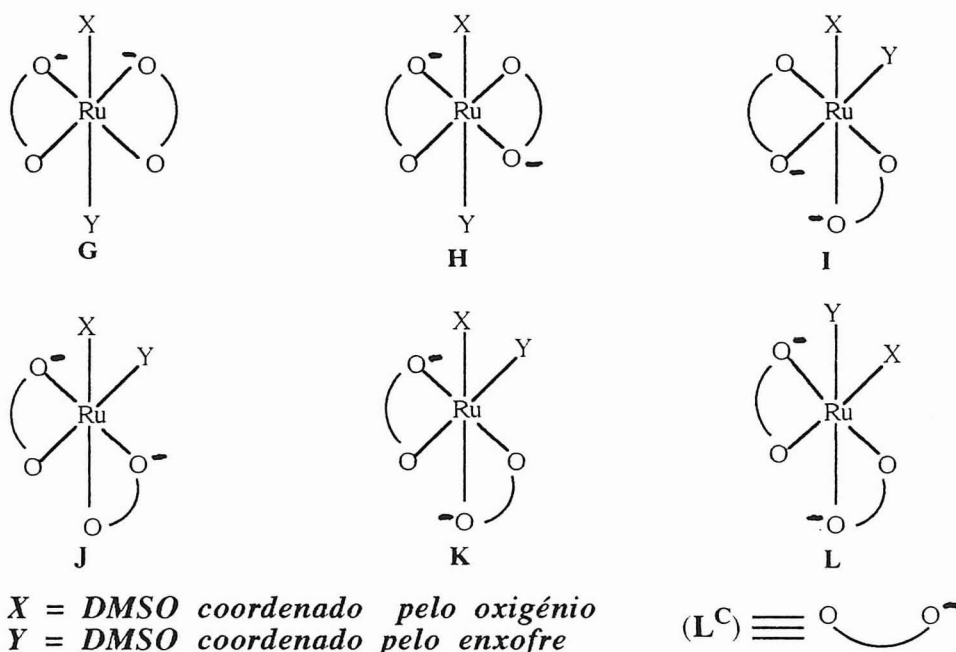
Após todas as interpretações anteriores sobre as diferenças observadas entre os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C das 2'-hidroxicalconas, [(**29**), (**37.h**) e (**38.b**)], e dos calconatos, (L^{C}), e entre estes e os dos correspondentes complexos de ruténio (II), $\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$, (**108**), passar-se-á de seguida à discussão das estruturas dos três isómeros dos complexos obtidos, em cada caso.

Tal como no caso dos complexos de flavonatos com ruténio (II), $\text{Ru}(\text{L}^{\text{F}})_2(\text{DMSO})_2$ (**107**), o primeiro problema a resolver sobre a estrutura dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$ (**108**), é o de procurar a forma como os ligandos DMSO se coordenam ao ruténio (II).

Porém, como se obtêm três isómeros para cada um dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$, iniciar-se-á a discussão pela estrutura de um tipo de isómeros, [(**108.a₂**), (**108.b₂**) e (**108.c₂**)]. Neste tipo de complexos, os dois ligandos calconato não são equivalentes e, nos seus espectros de RMN de ^1H , existem quatro sinais correspondentes à ressonância dos protões dos grupos metilos dos ligandos DMSO, o que significa que estes dois ligandos e os seus dois metilos também não são equivalentes. Com base nestes dados e ainda no que se verificou no caso dos complexos $\text{Ru}(\text{flavonato})_2(\text{DMSO})_2$, (**107**), pode-se postular que também, neste caso, os ligandos DMSO se encontram coordenados ao ruténio (II) de diferentes formas, um coordenado pelo oxigénio e o outro pelo enxofre. Os sinais a δ 2.87-2.93 e 3.12-3.19 ppm podem ser atribuídos aos protões dos metilos do ligando DMSO coordenado pelo oxigénio e os sinais a δ 3.15-3.22 e 3.34-3.37 ppm podem ser atribuídos aos protões dos metilos do ligando DMSO coordenado pelo enxofre.

Também neste caso, com os complexos (**108.a₂**), (**108.b₂**) e (**108.c₂**), se podem obter seis estruturas diastereómeras, cinco das quais têm enantiómeros (Formas H, I, J, K e L), (Esquema 59).

Devido à baixa simetria da molécula dos isómeros (**108.a₂**), (**108.b₂**) e (**108.c₂**) dos complexos $\text{Ru}(\text{L}^{\text{C}})_2(\text{DMSO})_2$, pode-se postular que as possíveis estruturas para estes compostos poderão ser as representadas pelas formas K e/ou L (ou pelos seus enantiómeros).



Esquema 59

Na complexação dos calconatos (L^C) com ruténio (II), obtiveram-se, em cada caso, mais dois isómeros dos complexos $Ru(L^C)_2(DMSO)_2$. Nestes isómeros os dois ligandos calconato são equivalentes, e os prótons dos grupos metilo dos ligandos DMSO originam somente dois sinais no correspondente espectro de RMN de 1H . Deste modo, e de acordo com os valores encontrados na literatura^{244,253,258,263-265} e ao longo deste trabalho, pode-se postular que os dois ligandos DMSO, de cada um dos dois isómeros, se encontram coordenados de formas diferentes, um pelo oxigénio (O-DMSO) e o outro pelo enxofre (S-DMSO). A partir dos espectros de RMN de 1H de cada um destes dois isómeros, foi possível efectuar o assinalamento dos sinais correspondentes à ressonância dos prótons dos grupos metilo dos ligandos DMSO:

107.a ₁	$\delta = 2.97\text{-}3.01$ ppm	O-DMSO
107.b ₁		
107.c ₁	$\delta = 3.28\text{-}3.35$ ppm	S-DMSO
107.a ₃	$\delta = 3.02\text{-}3.06$ ppm	O-DMSO
107.b ₃		
107.c ₃	$\delta = 3.28\text{-}3.32$ ppm	S-DMSO

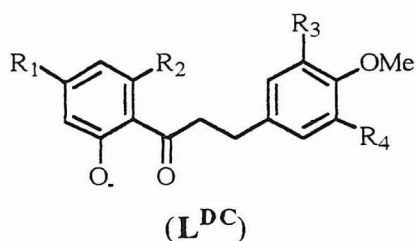
De uma maneira geral, nos ligandos DMSO coordenados pelo enxofre, os dois metilos não são equivalentes. Porém, quando as moléculas têm elementos de simetria e esses ligandos têm livre rotação^{247,268}, os metilos tornam-se então equivalentes.

Deste modo, devido à equivalência dos dois ligandos calconato e dos dois metilos de cada um dos ligandos DMSO, pode-se postular que as estruturas possíveis para os isómeros [(108.a₁), (108.b₁) e (108.c₁)] e [(108.a₃), (108.b₃) e (108.c₃)] dos complexos Ru(L^C)₂(DMSO)₂, (108), serão representadas pelas formas G e/ou H (ou pelo enantiómero deste último), (Esquema 59).

7.1.6 - Complexação da 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona com Ru (II).

7.1.6.1 - Síntese de complexos Ru(di-hidrocalconato)₂(DMSO)₂.

O 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato (L^{DC}) foi sintetizado de forma similar à dos calconatos, referidos anteriormente, a partir da correspondente 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (41). Por tratamento desse di-hidrocalconato (L^{DC}) com meio equivalente de RuCl₂(DMSO)₂, em álcool *t*-butílico anidro, a refluxo e durante dois dias, obtiveram-se os complexos pretendidos Ru(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)₂(DMSO)₂, (109).



(109) 1 - Isómero com maior Rf
2 - Isómero com menor Rf

Neste caso obtiveram-se dois produtos que, após separação por cromatografia de camada fina de sílica, se identificaram como produtos isómeros dos complexos pretendidos Ru(di-hidrocalconato)₂(DMSO)₂, (109). É de referir que, logo após se terminar a reacção, o rendimento obtido é bom

(68%); contudo, devido à separação entre esses dois isómeros ser muitíssimo difícil, sendo necessário aplicar a mistura muitas vezes em placas de tlc de sílica, e também ocorrer decomposição destes complexos nestas condições, o rendimento final de cada um dos isómeros foi pequeno [33 % do isómero com maior R_f , (**109.1**), e 13 % do isómero com menor R_f , (**109.2**)].

Estes dois isómeros, (**109.1**) e (**109.2**), também poderão ser obtidos a partir, respectivamente, da hidrogenação dos isómeros (**108.c₂**) e (**108.c₁**) dos complexos $Ru(\text{calconato})_2(\text{DMSO})_2$, com formato de amónio e Pd-C, em acetona em refluxo durante uma hora.

7.1.6.2 - Caracterização dos isómeros do complexo $Ru(\text{di-hidrocalconato})_2(\text{DMSO})_2$.

A caracterização do 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato, (L^{DC}), por RMN não foi fácil. Verificou-se que qualquer solvente deuterado, do tipo "prótico", isto é, deutérico, que permite a troca de deuterões por protões, em meio alcalino, origina desse modo a deuturação da posição α do di-hidrocalconato pretendido, (L^{DC}). Por isso resolveu-se efectuar a síntese num solvente onde a referida troca não fosse possível, tendo sido escolhido o C_6D_6 . Deste modo, tratando-se a 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (**41**) com uma quantidade equimolar de *t*-butóxido de potássio, em C_6D_6 a uma temperatura de 40 °C, obteve-se o pretendido di-hidrocalconato, (L^{DC}). Contudo, a caracterização do di-hidrocalconato (L^{DC}), (Tabela 23, pag. 166) do ponto de vista de RMN de 1H , não permitiu efectuar a comparação do seu espectro com os da di-hidrocalcona (**41**), nem com os dos complexos correspondentes (**109**), porque os desvios observados não se tornaram compreensíveis, provavelmente devido ao uso de solventes diferentes, C_6D_6 e $CDCl_3$.

Contudo, por comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C da di-hidrocalcona (**41**) com o do di-hidrocalconato (L^{DC}) e deste com os

correspondentes complexos (**109**), (Tabela 24, pag. 169), verificou-se que, de uma maneira geral, os desvios observados, mais significativos, se fizeram sentir nos sinais dos carbonos do anel A e do grupo carbonilo (a correspondente interpretação já foi referida anteriormente para outros casos.

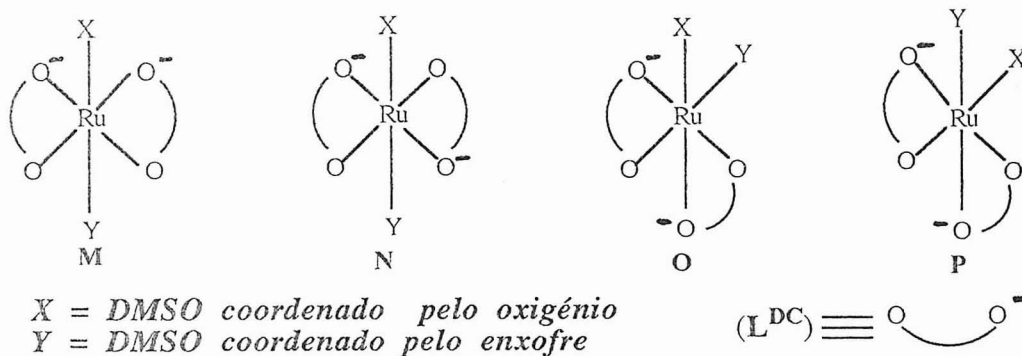
7.1.6.3 - Discussão da estrutura dos isómeros do complexo $\text{Ru}(3,4,4',5,6'\text{-pentametoxi-di-hidrocalconato})_2(\text{DMSO})_2$.

Após todas as discussões efectuadas ao longo deste trabalho sobre a estereoquímica dos diferentes complexos sintetizados (**107**) e (**108**) e sobre a forma como os ligandos DMSO se coordenam ao ruténio (II), pode-se postular que:

a) Tanto no isómero (**109.1**) como no (**109.2**) do complexo $\text{Ru}(\text{L}^{\text{DC}})_2(\text{DMSO})_2$, os dois ligandos DMSO encontram-se coordenados de diferentes formas ao ruténio (II), um pelo oxigénio e o outro pelo enxofre. De forma que os sinais dos prótons dos grupos metilo do DMSO coordenado pelo enxofre surgem a δ 3.11-3.18 ppm, enquanto que os sinais dos prótons dos grupos metilo do DMSO coordenado pelo oxigénio surgem a δ 2.77-3.11 ppm;

b) No isómero (**109.1**) os dois ligandos di-hidrocalconatos (L^{DC}) e os dois metilos de cada ligando DMSO não são equivalentes, parecendo indicar que a molécula deste composto deve ser muito assimétrica. Podendo-se, portanto, postular que as estruturas que poderão representar mais correctamente este isómero serão as indicadas pelas formas O e/ou P (ou os seus enantiómeros), (Esquema 60);

c) No isómero (**109.2**) os dois ligandos di-hidrocalconatos (L^{DC}) e os dois metilos de cada ligando DMSO são equivalentes; deste modo, pode-se postular que a estrutura que melhor representará a estrutura deste isómero, será uma das formas M e/ou N (ou o enantiómero desta última).



Esquema 60

Os assinalamentos dos protões e dos carbonos do isómero (**109.1**) foram confirmados através de estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear (COSY) e heteronuclear (HETCOR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$).

7.2 - Síntese de um macrociclo flavonoide.

7.2.1 - Introdução.

Após se ter efectuado este estudo sobre a complexação de alguns tipos de flavonoides com ruténio (II), resolveu-se ensaiar a síntese de um macrociclo com duas unidades flavonoides. Pretendia-se que a parte quelante das unidades flavonoides ficasse virada para o interior da cavidade do macrociclo, para posteriormente se tentar efectuar a sua complexação com alguns catiões, e em especial com ruténio (II), uma vez que os flavonoides formam complexos particularmente estáveis com este ião. Tal síntese tinha como objectivo final estudar as propriedades catalíticas desse novo complexo, em especial a actividade catalítica tipo catalase e/ou superóxido dismutase.

A síntese desse macrociclo flavonoide e correspondente complexação com iões de metais de transição, abriria a via da química supramolecular a compostos do tipo flavonoide.

Uma "supermolécula" é formada por um ligando macrocíclico, contendo locais de complexação, e por um ou mais substratos (no nosso caso seriam os iões metálicos) adaptável a esses sítios, em tamanho e geometria. Normalmente, as propriedades físicas e químicas de uma supermolécula são

totalmente diferentes das do ligando e do substrato, quando tomados como entidades separadas, e depende da natureza das interações entre o ligando e o substrato²⁶⁹.

Para se conseguir obter supermoléculas estáveis, é necessário que o ligando e o substrato se encontrem ligados o mais intimamente possível, de forma a estabelecerem fortes interações entre eles.

De forma que, antes de se iniciar a síntese da "supermolécula" pretendida, estudaram-se, com auxílio de modelos, vários aspectos importantes a ter em atenção, tais como:

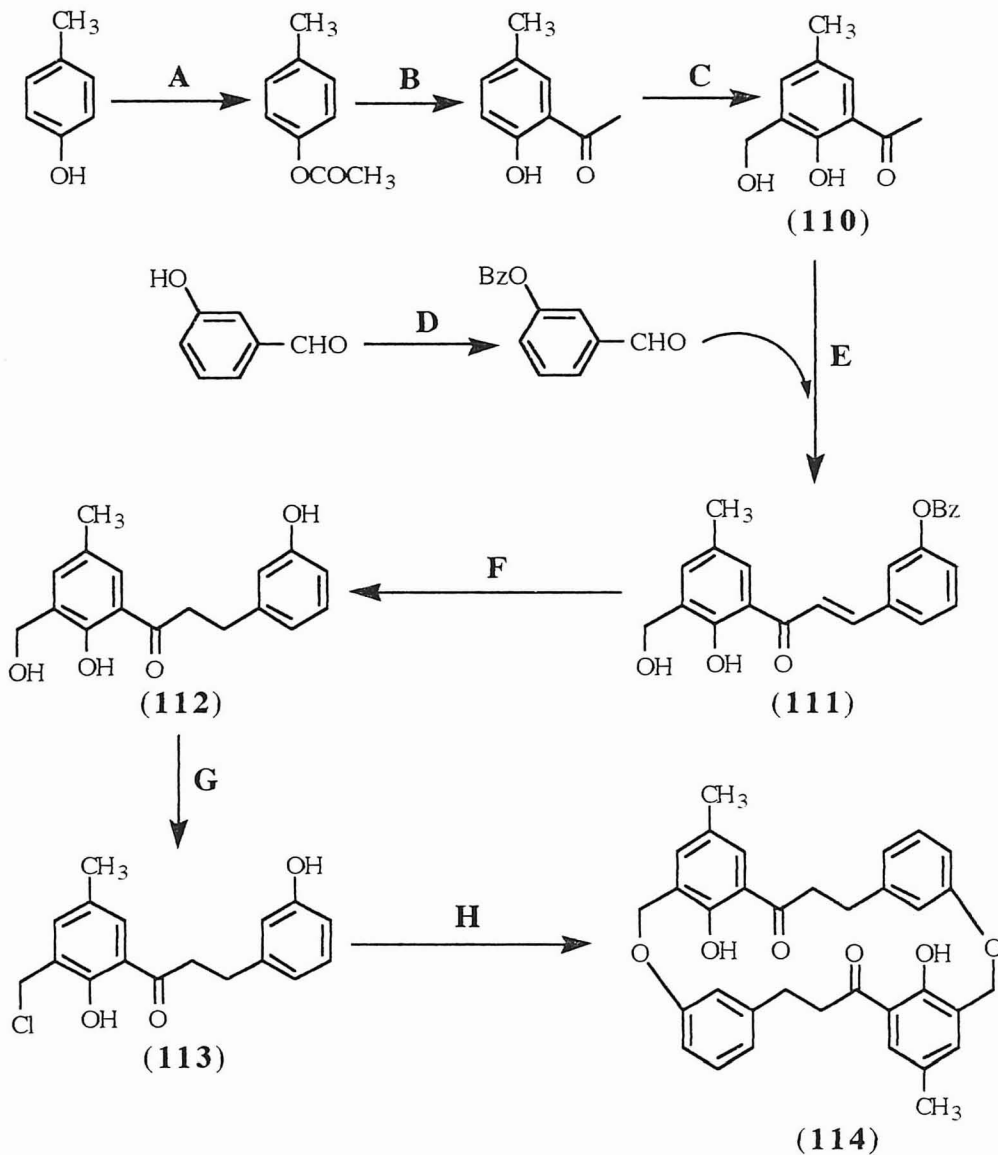
- a) A flexibilidade do composto flavonoide a usar, com vista a facilitar a reacção de ciclização em macrociclo com duas unidades deste tipo;
- b) A flexibilidade do macrociclo obtido;
- c) A possibilidade de catiões se introduzirem na cavidade do macrociclo e formar os complexos pretendidos, com a geometria admitida pelo ião metálico.

Depois de se terem considerado todos os aspectos anteriores verificou-se que o composto que mais se adaptava aos pré-requisitos exigidos era uma di-hidrocalcona, com determinados substituintes e em determinadas posições. Depois de algumas considerações sobre os diferentes passos envolvidos, que se referirão durante a explicação de todo o processo de síntese, resolveu-se efectuar a síntese do macrociclo (**114**), seguindo o esquema reaccional apresentado no esquema (61). Também se teve o cuidado de partir de compostos simples e baratos, pois se se obtivesse um composto interessante, a sua síntese teria que ser rentável.

Nesse mesmo esquema estão apresentadas as condições experimentais de cada passo, as quais foram sendo encontradas com o desenrolar de todo o processo de síntese.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectrometria de massa e por RMN de ¹H e de ¹³C, e em alguns casos foi necessário recorrer a técnicas de RMN bidimensional, e por microanálise elementar no caso dos compostos novos e estáveis. Seguidamente passar-se-á à discussão

dos métodos de síntese usados; a caracterização de cada composto só será efectuada no texto se existir algo importante a referir, uma vez que ao longo deste trabalho já se discutiu exaustivamente a caracterização de compostos similares aos que se irão sintetizar.



- A - CH_3COCl / pyridina, temp. amb. durante 20 horas.
 B - AlCl_3 , aquecimento a 100°C durante 1 hora.
 C - CH_2O / H_2O , HCl (conc.), refluxo durante 4 horas
 D - $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ / DMF ; K_2CO_3 , aquecimento a 100°C durante 2 horas.
 E - MeOH ; NaOH / H_2O , temp. amb. durante 48 horas.
 F - NH_4HCO_2 , Pd-C , acetona, refluxo durante 1 hora.
 G - SOCl_2 / CH_2Cl_2 , temp. amb. durante 20 horas.
 H - MeCN , K_2CO_3 , refluxo durante 12 horas.

Esquema 61

7.2.2 - Síntese da 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metilacetofenona.

Para se sintetizar a 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (**110**), partiu-se do *p*-cresol (Esquema 61). Este, após acetilação com cloreto de acetilo e piridina, originou o acetato de 4-metilfenilo, o qual sujeito às condições de um rearranjo de Fries, deu origem à 2'-hidroxi-5'-metil-acetofenona.

O mais difícil foi encontrar as condições óptimas para hidroximetilar a 2'-hidroxi-5'-metil-acetofenona. Tentou-se efectuar esta reacção por tratamento da 2'-hidroxi-5'-metil-acetofenona com formalina, em refluxo durante dois dias e meio; contudo, obteve-se o produto de partida. Seguidamente, tentou-se efectuar esta mesma reacção em meio ácido e à temperatura ambiente; porém, os resultados foram idênticos aos anteriores.

Somente após vários ensaios de tratamento de 2'-hidroxi-5'-metil-acetofenona com um largo excesso de formalina e ácido clorídrico concentrado, se encontraram condições para se obter a 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (**110**).

Escolheu-se o *p*-cresol como reagente de partida para a síntese da 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (**110**), com o objectivo de facilitar a sua obtenção. Se na acetofenona que foi hidroximetilada não existisse o substituinte 5'-metilo, obter-se-iam dois isómeros posicionais, os quais seriam difíceis de separar.

7.2.3 - Síntese de 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metilcalcona.

A síntese da 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metilcalcona (**111**), foi efectuada por condensação aldólica, em meio alcalino, da 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (**110**) com o 3-benziloxi-benzaldeído, o qual foi obtido a partir da benzilação do 3-hidroxibenzaldeído,

(Esquema 61) (Ver cap. A₂- 2.2.4). Obteve-se a calcona pretendida com um rendimento aceitável, (67 %).

Devido ao elevado número de carbonos deste composto, resolveu-se confirmar os seus assinalamentos com auxílio de um estudo bidimensional de correlação espectroscópica heteronuclear (HETCOR, ¹H/¹³C).

7.2.4 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona.

Como se viu ao longo deste trabalho, o sistema de reagentes constituído por formato de amónio e Pd-C, em acetona a refluxo (Ver cap. A₂- 2.3.2 e 3.2.3), permitiu efectuar a hidrogenólise de grupos benzilos e a hidrogenação da dupla ligação de C_α=C_β das calconas. Deste modo, tratou-se a 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metilcalcona, (111), com este sistema de reagentes, durante uma hora, tendo-se obtido a pretendida 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona, (112), em muito bom rendimento (96 %).

7.2.5 - 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona.

A 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona, (112), foi convertida na 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona, (113), por tratamento da primeira com cloreto de tionilo, em diclorometano, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Porém, a obtenção da referida calcona (113) não foi fácil e originou alguns contratemplos, dos quais destacamos os seguintes:

a) Quando se utilizou o solvente diclorometano contendo etanol como estabilizante, e devido a se utilizar pequenas quantidades de produto, obteve-se o produto pretendido, 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (113), contaminado com etanol;

b) A di-hidrocalcona obtida (**113**), submetida a purificação por lavagem com uma solução aquosa diluída (1 %) de bicarbonato de sódio, ou por cromatografia de coluna de sílica ou de alumina, originou sempre a 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona, (**112**), de partida.

Deste modo, para se obter o produto pretendido sem quaisquer contaminação ou decomposição, após terminada a reacção, evaporou-se o solvente e adicionou-se várias vezes tolueno seco, evaporando-o em seguida, para eliminar os restos de cloreto de tionilo. O produto 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona, (**113**), foi seco sob vácuo.

7.2.6 - Reacção de macrociclização.

O passo mais difícil de concretizar na síntese do macrociclo foi a reacção de macrociclização, a qual consistia em duas reacções do mesmo tipo, ou seja, haveria reacções entre o grupo fenóxido de uma molécula e o grupo do tipo cloreto de benzilo de outra, em meio alcalino, seguida de outra reacção idêntica do tipo cão a morder a cauda. Isto se tudo decorresse como se desejaria, pois também poderia acontecer que o dímero formado em primeiro lugar pudesse reagir, de modo cabeça-cauda, com outra ou com outras moléculas, originando polímeros.

Porém, para se tentar eliminar ao máximo esta possibilidade de polimerização, usaram-se soluções diluídas dos reagentes. Assim, efectuava-se sempre uma solução de 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (**113**), em THF, e adicionava-se gota a gota a um grande volume de uma outra que continha a base. A grande reactividade da 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (**113**) com água, obrigou sempre ao uso de solventes anidros. Contudo, apesar destes cuidados e de se terem usado diferentes condições experimentais, os resultados obtidos foram sempre pouco produtivos, como se expõe em seguida:

a) Tratando-se a 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (113) com esponja de protões, em THF seco e à temperatura ambiente, não ocorre quaisquer reacção. Porém, quando a reacção é efectuada à temperatura de refluxo do THF, observa-se a formação de novos produtos que não se conseguiram identificar. Mas não apresentam quaisquer indícios de formação do macrociclo pretendido;

b) Tratando-se a 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (113) com carbonato de potássio anidro, em metanol seco e a refluxo durante 10 horas, obtém-se a 2'3-di-hidroxi-5'-metil-3'-metoximetil-di-hidrocalcona;

c) Tratando-se a 3'-clorometil-2'3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (113) com um excesso de carbonato de potássio anidro, em THF seco e em refluxo durante 12 horas, obtém-se três produtos. Estes podem ser separados por cromatografia de camada fina e a mancha de R_f intermédio foi identificada como sendo devida ao macrociclo pretendido (114), com um rendimento de 1.5 %. Após várias tentativas para melhorar o rendimento obtido, aumentando a diluição e/ou substituindo o carbonato de potássio por *t*-butóxido de potássio, verificou-se que as condições usadas em primeiro lugar originavam o melhor resultado.

O composto presente na mancha de menor R_f na cromatografia de camada fina foi sujeito às condições de hidrogenólise similares às utilizadas para clivar benzilos, formato de amónio e Pd-C em acetona a refluxo. Tal reacção originou a 2,3'-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona, (112), o que indica que a reacção principal é, infelizmente, a de polimerização e não a de macrociclização.

A quantidade de macrociclo obtido permitiu-nos caracterizar esse produto por espectrometria de massa e através de estudos exaustivos de RMN, em especial através de espectros de ¹H e de ¹³C e ainda através de estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear (COSY) e heteronuclear (HETCOR, ¹H/¹³C); porém, inviabilizou a construção de uma "supermolécula" e o estudo das suas actividades catalíticas. Contudo, os

resultados obtidos parecem indicar que talvez esse objectivo seja possível, embora após um estudo mais longo sobre a possibilidade de utilização de outro tipo de ligação entre as duas unidades, assim como comprimentos diferentes de cadeias entre as mesmas.

**CAPÍTULO A₈ - AVALIAÇÃO DA ACTIVIDADE FUNGICIDA E
CITOTÓXICA DFE ALGUNS DOS FLAVONOIDES SINTETIZADOS**

8.1 - Introdução.....	185
8.2 - Avaliação da actividade fungicida	185
8.2 - Avaliação da actividade citotóxica.....	187

8 - Avaliação da actividade fungicida e citotóxica de alguns dos flavonoides sintetizados.

8.1 - Introdução.

Como se referiu ao longo deste trabalho, os flavonoides desempenham diversas funções importantes de protecção de plantas, das quais se deu conta no capítulo 1 e em partes introdutórias dos capítulos seguintes. Também se pôde constatar que estes compostos não têm o mesmo grau de importância para o homem como têm para as plantas, embora formem uma pequena parte da nossa dieta diária.

Atendendo a estes factos e ainda ao grande interesse na procura de novas aplicações para tais compostos, planeou-se efectuar a avaliação de diversas actividades biológicas que os compostos sintetizados pudessem vir a apresentar. Este tipo de trabalho, de características interdisciplinares, é difícil de ser levado a bom termo. Desse modo não foi possível efectuar um estudo aprofundado sobre a avaliação das referidas actividades biológicas dos compostos obtidos. Contudo, graças a excelentes colaborações estabelecidas, foi possível efectuar a avaliação da actividade fungicida e citotóxica de alguns dos compostos sintetizados.

8.2 - Avaliação da actividade fungicida.

As diversas classes de flavonoides, para além de outras actividades, têm demonstrado ser activas contra fungos^{13,17,21,22,37,193}, em especial contra aqueles que causam grandes prejuízos durante a conservação de diferentes tipos de sementes. Muitos desses compostos, sendo naturais ou análogos, não são tóxicos para o homem nem para animais domésticos, o que lhes confere atributos de possível aplicação como fungicidas, em substituição de fungicidas convencionais.

Neste trabalho foi possível efectuar a avaliação da actividade fungicida de alguns dos compostos flavonoides estudados, contra o fungo fitopatogénico *Cladosporium cucumerinum*.

A avaliação da actividade fungicida foi efectuada pelo método de ensaio bio-autográfico, o qual consiste:

- Na aplicação e eluição dos compostos a testar em placas de tlc. As quais foram pulverizadas com uma densa suspensão de esporos, do referido fungo, numa solução nutriente à base de glucose. As placas foram, em seguida, inoculadas sobre grande humidade, à temperatura ambiente, durante 3 dias. A fungitoxicidade foi determinada pela presença de manchas brancas, que indicam zonas de inibição de crescimento do fungo, rodeadas de um fundo cinzento correspondente ao seu micélio.

O método usado não permite uma medida absoluta da actividade fungicida, mas origina uma determinação rápida, reprodutível e comparativa dos compostos a testar. Em seguida apresentam-se os dados obtidos mais significativos:

Substituinte	2'-hidroxicalconas*	Flavonas	Flavanonas
H	++++	++++	++++
2'-Cl	++++	++++	++++
4'-Cl	+++	n.d.	+++
2',4'-(Cl) ₂	n.d.	++++	++++
2',6'-(Cl) ₂	+++	++++	n.d.
3',4'-(Cl) ₂	n.d.	n.d.	+
4'-Me	++++	++	++++
4'-OMe	++++	+	++++
4'-OBz	n.d.	+	n.d.
4'-OH	-	n.d.	++

*Omitir o apóstrofo na indicação da posição dos grupos substituintes.

n. d. - Actividade fungicida não detectável.

+ - Pouca actividade fungicida.

++ - Actividade fungicida moderada.

+++ - Actividade fungicida grande.

++++ - Actividade fungicida muito grande.

Também foi avaliada a actividade de outros compostos, nomeadamente 5-hidroxi flavonas, 2- e 3-estirilcromonas e (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas. Estes apresentaram actividade fungicida muito pequena e, por esse motivo, não são aqui exaustivamente especificados os resultados obtidos.

A partir dos dados obtidos não é possível estabelecer quaisquer relação entre a estrutura, e em especial a presença de determinados substituintes, e a actividade apresentada. Embora se possa afirmar, a partir da tabela apresentada atrás, que compostos com substituintes 4'-hidroxilo, 4'-benziloxilo e 3',4'-dicloro, apresentam actividade fungicida nula ou muito pequena. Também foi possível verificar que quase todos os outros compostos apresentam uma grande actividade fungicida.

Contudo, a existência de compostos não clorados apresentando grande actividade fungicida, parece indicar que esses compostos poderão vir a ter um futuro promissor como fungicidas.

8.2 - Avaliação da actividade citotóxica.

A pesquisa de compostos naturais, ou análogos, biologicamente activos tem vindo a aumentar nos últimos tempos, uma vez que existe a possibilidade de se encontrar compostos que actuem contra determinadas doenças sem apresentarem efeitos secundários. Uma das actividades mais procurada é a anti-tumoral. A forma mais fácil e rápida de efectuar a avaliação da actividade anti-tumoral, consiste em efectuar tal estudo *in vitro*, ou seja, avaliar a actividade citotóxica dos compostos pretendidos. Contudo, é de referir que, por vezes, não existe quaisquer relação entre a actividade *in vitro* e *in vivo* para determinado composto. Por exemplo, alguns derivados de 8-carboximetilflavona apresentam uma grande actividade anti-tumoral *in vivo*, enquanto que *in vitro* só apresentavam um ligeiro efeito citotóxico³⁰⁻³².

Neste trabalho foi possível avaliar a actividade citotóxica de alguns dos compostos sintetizados contra células humanas cancerosas, células HELA₂₉₉. Esta actividade foi efectuada do seguinte modo:

a) - As células foram desenvolvidas num meio de cultura à base de aminoácidos, açúcares e proteínas, a uma temperatura de 37 °C e numa atmosfera de 5 % em dióxido de carbono;

b) - Após a fixação destas células nas paredes do recipiente de cultura, remove-se o meio de cultura; com o auxílio de novo meio de cultura removeram-se as células, formando-se uma suspensão. Esta foi colocada em placas esterilizadas, as quais foram mantidas em estufa, sob as condições referidas em a), durante algumas horas para que as células se fixem às paredes; seguidamente foram contadas com auxílio do microscópio;

c) - Os compostos dissolvidos em acetona ou dimetilsulfóxido foram aplicados, em diferentes concentrações e em duplicado, nas placas esterilizadas e preparadas como se referiu em b). Após 72 horas na estufa e sob as condições referidas em a), observaram-se os resultados, ou seja, o número de células que cresceram.

Em seguida apresentam-se os resultados obtidos, os quais são expressos em termos da concentração necessária para inibir o crescimento de 50 % das células HELA₂₉₉ usadas (IC₅₀ µg/ml):

Substituinte	2'-hidroxicalconas*	Flavonas	Flavanonas
H	5	2.5	25
2'-Cl	10	0.3	2.5
4'-Cl	20	0.4	8
2',4'-(Cl) ₂	100	1	6
2',6'-(Cl) ₂	6	2.5	4
3',4'-(Cl) ₂	15	>100	25
4'-Me	20	0.5	10
4'-OMe	20	2	20
4'-OBz	>100	>100	>100
4'-OH	-	0.1	8

*Omitir o apóstrofo na indicação da posição dos grupos substituintes.

Substituintes	5-hidroxi flavonas	3-aroíl-5-hidroxi flavonas*
H	0.5	>100
4'-OMe*	1	>100
4'-Me*	25	>100
4'-Cl*	0.1	>100

*O grupo 3-aroílo também tem um substituinte igual na posição 5'.

Também foi avaliada a actividade citotóxica de outros compostos, nomeadamente 2- e 3-estirilcromonas e (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas; contudo, eles não apresentaram actividade citotóxica significativa ($IC_{50} > 100$), e por esse motivo não são aqui especificados em pormenor os resultados obtidos.

A partir dos resultados referidos pode-se verificar que:

1º - De uma maneira geral as flavonas e flavanonas apresentam uma actividade citotóxica muito grande e superior à das correspondentes 2'-hidroxicalconas.

2º - Os compostos com substituintes 4'-benziloxilo não apresentam actividade citotóxica significativa ($IC_{50} > 100$).

3º - As 5-hidroxi flavonas, de uma maneira geral, apresentam uma grande actividade citotóxica, enquanto que com as correspondentes 3-aroíl-5-hidroxi flavonas tal facto não ocorre ($IC_{50} > 100$).

Os dados obtidos na avaliação da actividade citotóxica de alguns compostos do tipo flavonoide sintetizados, merecem que, no futuro se efectue um estudo mais exhaustivo da sua actividade anti-tumoral e, em particular, dos flavonoides não clorados.

PARTE B

CAPÍTULO B₁ - REAGENTES E EQUIPAMENTO

1 - Reagentes e Equipamento.

a) Os solventes utilizados nas transformações estudadas e nas operações de purificação efectuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.

b) Quando se pretendeu eliminar etanol, usado como estabilizante do diclorometano, lavou-se este último, sucessivamente, com ácido sulfúrico concentrado, com água e com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio.

c) O THF foi seco por aquecimento a refluxo sobre potássio metálico, até adquirir uma coloração azul com benzofenona, e destilado em seguida.

d) O metanol foi seco, por aquecimento a refluxo, sobre palhetas de magnésio e iodo durante uma hora e destilado em seguida.

e) O álcool *t*-butílico foi seco por aquecimento a refluxo sobre potássio metálico, durante uma hora, e destilado em seguida.

f) A evolução das reacções foi seguida por cromatografia de camada fina, (tlc), usando pequenas folhas plastificadas, revestidas de sílica gel 60 N-HR/UV₂₅₄ da Macherey Nigel. As cromatografias preparativas foram efectuadas em placas de vidro, (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel Merck 60 GF, com uma espessura de 0.5 mm

As cromatografias de camada fina usadas no ensaio biológico bio-autográfico foram efectuadas em placas de sílica gel de vidro, (20 x 20 cm), revestidas com uma camada de sílica gel Merck 60 GF, com 0.2 mm de espessura.

Os eluentes usados foram referidos em cada caso, mencionando-se também a proporção volumétrica dos vários componentes dos eluentes mistos.

Nas várias cromatografias de camada fina efectuadas, as placas foram observadas à luz ultravioleta, a 254 e/ou 366 nm.

Nas cromatografias de coluna utilizou-se sílica gel 60 da Merck, de granulometria 70-230 mesh.

g) Os ensaios bio-autográficos foram efectuados no Centro de Investigação de Ferrugens do Cafeeiro, Oeiras.

h) Os ensaios da actividade citotóxica foram efectuados no Instituto de Química Médica do Centro Nacional de Química Orgânica, Madrid.

i) Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de placa aquecida Reichert, modelo Thermovar, e não foram corrigidos. No caso da determinação dos complexos de flavonoides com iões metálicos, a placa tinha que se encontrar pré-aquecida.

j) Os espectros de infravermelho foram traçados num espectrómetro com transformadas de Fourier, Mattson Polaris, em pastilhas de KBr.

k) Os espectros de massa foram registados em espectrómetros VG Autospec Q, VG 7070C e Jeol JMX DX-33, operando a 70 eV. Usou-se uma solução ou suspensão dos compostos em NBA quando se efectuaram espectros de massa em FAB (positivo). Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos da razão massa/carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa.

l) Os espectros de RMN foram efectuados em aparelhos Bruker AMX 300, AC 250 e AM 200 ou em aparelhos Varian XL 200 e XL 300.

Utilizou-se tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos indicados para cada composto foram obtidos em soluções de clorofórmio-d₁, excepto nos casos em que se faz referência ao solvente utilizado. No caso dos espectros de protão indica-se o desvio químico, a multiplicidade e a(s) correspondente(s) constante(s) de acoplamento.

m) As microanálises elementares foram efectuadas no Centro Nacional de Microanálise de Montpellier e no Departamento de Química da Universidade de Liverpool.

Nesta parte B, a qual contém a descrição pormenorizada dos processos experimentais relativos ao trabalho discutido ao longo dos capítulos A₂ a A₇, atribui-se a cada composto a mesma referência por que foi designado nesses capítulos. Contudo, para melhor se organizar e correlacionar esta parte B com a discussão efectuada na parte A, far-se-á também a sua divisão em capítulos. por exemplo, no capítulo A₄ estudaram-se flavonas e 2-estirilcromonas; agora, no capítulo B₄, descrever-se-á a síntese desses compostos.

CAPÍTULO B₂ - ALQUILAÇÃO DE DESALQUILAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS.

2.1 - Síntese de 2-hidroxi-6-metoxi-acetofenona e de 2,6-di-metoxi- -acetofenona	196
2.2 - Síntese de 5-hidroxi-3',4',5',7-tetrametoxiflavona.....	197
2.3 - Síntese de 4,6-dimetoxi-2-hidroxi-acetofenona.....	198
2.4 - Síntese de 2-benziloxi-6-hidroxi-acetofenona.....	198
2.5 - Síntese de 2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-acetofenona e de 3-benzil-4,6-di-benziloxi-2-hidroxi-acetofenona	199
2.6 - Síntese de 3-, 4-benziloxibenzaldeído	200
2.7 - Desmetilação de flavonas, isoflavonas e calconas	201
2.8 - Desbenzilação de benziloxiflavonas, flavanona e isoflavonas	203
2.8.1 - Hidrogenólise catalítica de transferência.....	203
2.8.2 - Hidrogenólise catalítica	205

2.1 - Síntese de 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona (14) e de 2',6'-dimetoxi-acetofenona (15).

Adicionou-se hidróxido de sódio (0.4 g, 10 mmoles), em palhetas, a dimetilsulfóxido (15 ml), no qual foram pulverizadas. Em seguida adicionou-se 2',6'-di-hidroxi-acetofenona (1.52 g, 10 mmoles) e iodeto de metilo (3.1 ml, 50 mmoles). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente durante o período de tempo adequado (24 ou 48 horas), com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (200 ml); em seguida fez-se a extração dos compostos orgânicos com clorofórmio (5 x 100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro, e os solventes existentes removidos com auxílio do evaporador rotativo ligado a uma bomba de vácuo. Os componentes da mistura resultante, dissolvidos em diclorometano (15 ml), foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:diclorometano (7:3). Recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída por 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona (14) e a de menor R_f por 2',6'-dimetoxi-acetofenona (15).

Quando o refluxo atrás referido durou 24 horas, obteve-se a 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona com um rendimento de 60% e a 2',6'-dimetoxi-acetofenona com 20%; com um refluxo de 48 horas obteve-se a 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona com um rendimento de 20% e a 2',6'-dimetoxi-acetofenona com 40%.

2'-Hidroxi-6'-metoxi-acetofenona (14); p.f. = 52-54 °C (sublimada, lit.²⁷⁰ 57-58.5 °C);

RMN ¹H : 2.5 (2-CH₃, s), 3.7 (6'-OCH₃, s), 6.3 (H-3', d, J 9.0 Hz), 6.5 (H-5', d, J 9.0 Hz), 7.3 (H-4', t, J 9.0 Hz), 13.1 (OH-2', s);

EM IE m/z (int. rel.) : 166 (M⁺, 72), 151 (100), 136 (27), 121 (8), 108 (24), 93 (9).

2',6'-Dimetoxi-acetofenona (15); p.f. = 71-73 °C (cristalizada em etanol, lit.²⁷¹ 72-73 °C);

RMN ¹H : 2.6 (2-CH₃, s), 3.9 (2',6'-OCH₃, s), 6.8 (H-3',5', d, J 9 Hz), 7.5 (H-4', t, J 9 Hz);

EM IE m/z (int. rel.) : 180 (M⁺, 72), 165 (100), 150 (15), 135 (1), 122 (4), 107 (12), 91 (3).

2.2 - Síntese de 5-hidroxi-3',4',5',7-tetrametoxiflavona (17).

Adicionou-se hidróxido de sódio (160 mg, 4 mmoles), em palhetas, a dimetilsulfóxido (15 ml), no qual foram pulverizadas. Em seguida adicionou-se 5,7-di-hidroxi-3',4',5'-tetrametoxiflavona (16) (1.38 g, 4 mmoles), seguida da adição de iodeto de metilo (1.24 ml, 20 mmoles). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente durante 30 minutos, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel azul.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (200 ml) e gelo e filtrou-se o sólido obtido. Este foi dissolvido em clorofórmio (50 ml) e a fase orgânica resultante foi lavada com água. Essa fase foi recolhida e seca através de sulfato de sódio anidro; os solventes orgânicos presentes foram removidos com auxílio do evaporador rotativo ligado a uma bomba de vácuo. O resíduo obtido foi cristalizado em etanol, tendo-se obtido a 5-hidroxi-3',4',5',7-tetrametoxiflavona (17) com um rendimento de 90.8 % (1.3 g).

p.f = 182-184 °C (recristalizada em etanol, lit²⁷². 188-189 °C);

RMN ¹H : 3.88 (4'-OCH₃, s), 3.93 (7-OCH₃, s), 3.95 (3',5'-OCH₃, s), 6.36 (H-6, d, J 2.2 Hz), 6.49 (H-8, d, J 2.2 Hz), 6.58 (H-3, s), 7.07 (H-2',6', s), 12.71 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 55.8 (7-OCH₃), 56.4 (3',5'-OCH₃), 61.1 (4'-OCH₃), 92.7 (C-8), 98.2 (C-6), 103.7 (C-2',6',10), 106.0 (C-3), 126.5 (C-1'), 141.4 (C-4'), 153.6 (C-3',5'), 157.7 (C-9), 162.2 (C-5), 163.8 (C-2), 165.6 (C-7), 182.3 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 359 [(M+H)⁺, 100], 358 (M⁺, 60), 344 (9).

2.3 - Síntese de 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxi-acetofenona (20).

A 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona (3.72 g, 20 mmoles) foi dimetilada de forma selectiva seguindo o método referido por Khanna e Seshadri⁷⁷, tendo-se obtido a 4',6'-dimetoxi-2'-hidroxi-acetofenona (20) com um rendimento de 99.7 % (3.91 g).

p.f. = 77-79 °C (cristalizada em etanol, lit.⁷⁷ 80-81 °C);

RMN ¹H : 2.61 (2-CH₃, s), 3.82 (6'-OCH₃, s), 3.85 (4'-OCH₃, s), 5.92 (H-3', d, J 2.4 Hz), 6.06 (H-5', d, J 2.4 Hz), 14.04 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 32.9 (2-CH₃), 55.5 (4',6'-OCH₃), 90.7 (C-5'), 93.4 (C-3'), 106.0 (C-1'), 162.9 (C-2'), 166.1 (C-6'), 167.6 (C-4'), 203.1 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 196 (M⁺, 32), 181 (100), 178 (11), 166 (19), 151 (6), 138 (13), 123 (8), 110 (6), 95 (16).

2.4 - Síntese de 2'-benziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (21).

A 2',6'-di-hidroxi-acetofenona foi transformada na 2'-benziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (21), seguindo os métodos referidos por Tsukayama^{52,55} *et al.*, Jain⁷⁴ *et al.*.

p.f. = 110 °C (cristalizada em etanol, lit.²⁷² 109-110 °C);

RMN ¹H : 2.62 (2-CH₃, s), 5.13 (CH₂, s), 6.47 (H-5', d, J 8.1 Hz), 6.59 (H-3', d, J 8.3 Hz), 7.34 (H-4', t, J 8.3 Hz), 7.39-7.44 (5H, C₆H₅, m), 13.26 (OH-6', s);

RMN ¹³C : 34.7 (2-CH₃), 71.8 (CH₂), 102.9 (C-3'), 111.7 (C-5'), 112.2 (C-1'), 128.6 (C-2,6 de OCH₂C₆H₅), 129.1 (C-4 de OCH₂C₆H₅), 129.4 (C-3,5 de OCH₂C₆H₅), 136.5 (C-1 de OCH₂C₆H₅), 136.7 (C-4'), 161.3 (C-6'), 165.4 (C-2'), 205.8 (C=O).

EM IE m/z (int. rel.) : 242 (M⁺, 62), 224 (13), 200 (34), 181 (7), 165 (8), 137 (9), 123 (10), 108 (10), 91 (100).

2.5 - Síntese de 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (22) e de 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-acetofenona (23).

Adicionou-se hidróxido de sódio (0.4 g, 10 mmoles), em palhetas, a dimetilsulfóxido (15 ml), no qual foram pulverizadas. Em seguida adicionou-se 2',4',6'-tri-hidroxi-acetofenona (931 mg, 5 mmoles) e logo de imediato o cloreto de benzilo (2.9 ml, 25.2 mmoles). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente durante 48 horas, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (200 ml) e extraíu-se com clorofórmio (5 x 100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro, e os solventes presentes foram removidos com auxílio do evaporador rotativo ligado a uma bomba de vácuo. Os componentes da mistura resultante, dissolvidos em clorofórmio (50 ml), foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:clorofórmio (3:7). Recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída por 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-acetofenona e a de menor R_f por 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona. Após cristalização em etanol obtive-se a 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-acetofenona (23) com um rendimento de 20% (440 mg) e a 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona de (22) com 45% (786 mg).

3'-Benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-acetofenona (23); p.f. = 124-125 °C (cristalizada em etanol, lit.⁵² 111-122 °C).

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 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 (13H, 3'-CH₂C₆H₅ e 4',6'-OCH₂C₆H₅, m), 7.55 (H-2,6 de 6'-OCH₂C₆H₅, d, J 6.0 Hz), 11.87 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 28.5 (3'-CH₂C₆H₅), 33.9 (2-CH₃), 70.5 (6'-OCH₂C₆H₅), 71.4 (4'-OCH₂C₆H₅), 89.0 (C-5'), 106.7 (C-1'), 110.5 (C-3'), 127.6-129.3 (3'-CH₂C₆H₅ e 4',6'-OCH₂C₆H₅), 136,1 (C-1 de 6'-OCH₂C₆H₅) 136.5 (C-1

de 4'-OCH₂C₆H₅), 142.0 (C-1 de 3'-CH₂C₆H₅), 161.4 (C-6'), 162.8 (C-2'), 164.3 (C-4'), 203.8 (C=O).

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

2',4'-Dibenziloxi-6'-hidroxi-acetofenona (22); p.f. = 102-104 °C (cristalizada em etanol, lit.⁵⁵ 100-102 °C).

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 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 (8H de 2',4'-OCH₂C₆H₅, m), 7.55 (H-2,6 de 2'-OCH₂C₆H₅, d, J 6.0 Hz), 12.10 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 33.5 (2-CH₃), 70.5 (2'-OCH₂C₆H₅), 71.3 (4'-OCH₂C₆H₅), 92.6 (C-3'), 94.9 (C-5'), 106.5 (C-1'), 127.8-128.9 (2',4'-OCH₂C₆H₅), 135.8 (C-1, 2'-OCH₂C₆H₅) 136.1 (C-1, 4'-OCH₂C₆H₅), 162.2 (C-2'), 165.3 (C-6'), 167.8 (C-4'), 203.3 (C=O).

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

2.6 - Síntese de 3-, 4-benziloxibenzaldeído.

O 3- ou 4-hidroxibenzaldeído (40.3 g, 0.33 moles) foi benzilado seguindo o método referido por Farkas⁶¹ *et al.*, tendo-se obtido o 3- ou 4-benziloxibenzaldeído com rendimentos de 83.5 % (58.4 g) e 86.5 % (60.5 g), respectivamente, os quais foram recristalizados em diclorometano;ciclohexano.

3-Benziloxibenzaldeído; p.f. = 51-52 °C (lit.²⁷⁴ 54 °C);

RMN ¹H : 5.13 (CH₂, s), 7.24-7.28 (9 H, m), 9.98 (CHO, s);

RMN ¹³C : 70.2 (CH₂), 113.3 (C-2), 122.2 (C-4), 123.7 (C-6), 127.5 (C-3',5'), 128.2 (C-4'), 128.7 (C-2',6'), 130.1 (C-5), 136.3 (C-1'), 137.8 (C-1), 159.3 (C-3), 192.1 (C=O);

4-Benziloxibenzaldeído; p.f. = 72-73 °C (lit.²⁷⁵ 73.5-74 °C);

RMN ¹H : 5.15 (CH₂, s), 7.08 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.84 (C-2',6', d, J 8.7 Hz), 7.34-7.46 (5 H, m), 9.89 (CHO, s);

RMN ¹³C : 70.3 (CH₂), 115.1 (C-3,5), 127.5 (C-3',5'), 128.3 (C-4'), 128.7 (C-2',6'), 130.1 (C-1), 132.0 (C-2,6), 135.9 (C-1'), 163.7 (C-3), 190.8 (C=O);

2.7 - Desmetilação de flavonas, isoflavonas e calconas.

A 5-metoxi-isoflavona (**24**) ou as 5-metoxiflavonas do tipo (**26**) foram desmetiladas seguindo o método referido por Horie⁶⁷ *et al.*, tendo-se obtido as correspondentes 5-hidroxi-isoflavona (**25**) e as 5-hidroxiflavonas (**17**) e (**27**).

No caso da desmetilação da calcona (**28**) obteve-se uma mistura de calcona monodesmetilada (**29**) (59.9 %) e de flavanona (**30**) (25.4 %).

2'-Hidroxi-4,6'-dimetoxicalcona (29); p.f. = 112-114 °C (cristalizada em etanol);

RMN ¹H : 3.85 (4'-OCH₃, s), 3.94 (6'-OCH₃, s), 6.61 (H-3', d, J 7.6 Hz) e 6.42 (H-5', d, J 7.6 Hz), 6.93 (H-3,5, d, J 8.1 Hz), 7.57 (H-2,6, d, J 8.1 Hz), 7.35 (H-4', t, J 7.6 Hz), 7.77 (H-α, d, J 15.7 Hz), 7.81 (H-β, d, J 15.7 Hz), 13.32 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 55.4 (6'-OCH₃), 55.9 (4'-OCH₃), 101.5 (C-5'), 110.9 (C-3'), 112.0 (C-1'), 114.4 (C-3,5), 125.1 (C-α), 128.0 (C-1), 130.3 (C-2,6), 135.7 (C-4'), 143.1 (C-β), 160.9 (C-6'), 161.5 (C-4), 164.8 (C-2'), 194.3 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 285 [(M+H)⁺, 100], 284 (11), 269 (5), 253 (3), 241 (3), 177 (15), 161 (15), 161 (15), 151 (95), 135 (12), 134 (11), 121 (70), 103 (15), 91 (10).

5,4'-Dimetoxiflavanona (30); p.f. = 96-98 °C (cristalizada em clorofórmio:éter de petróleo);

RMN ¹H : 2.83 (H_{eq}-3, dd, J 3.8 e 16.0 Hz), 3.10 (H_{ax}-3, dd, J 12.4 e 16.0 Hz), 3,83 (4'-OCH₃, s), 3.93 (5,4'-OCH₃, s), 5.37 (H-2, dd, J 3.8 e 12.4 Hz), 6.55 (H-6, d, J 9.6 Hz), 6.64 (H-8, d, J 7.6 Hz), 6.95 (H-3',5', d, J 8.8 Hz), 7.39 (H-7, t, J 7.6 Hz), 7.41 (H-2',6', d, J 8.8 Hz);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 285 [(M+H)⁺, 100], 269 (3), 177 (10), 155 (50), 135 (18), 121 (18), 103 (12).

5-Hidroxi-4'-metoxi-isoflavona (25) (89 %); p.f. = 111-113 °C (cristalizada em etanol).

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 3.84 (OCH₃, s), 6.81 (H-6, d, J 7.6 Hz), 7.04 (H-8, d, J 7.6 Hz), 7.04 (H-3',5', d, J 9.1 Hz), 7.59 (H-2',6', d, J 9.1 Hz), 7.68 (H-7, t, J 7.6 Hz), 8.36 (H-2, s), 12.82 (OH-5, s);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) 269 [(M+H)⁺, 30], 268 (20), 253 (3).

5-Hidroxi-4'-metoxiflavona (27) (91.5 %); p.f. = 154-156 °C (cristalizada em acetona, lit.²⁷⁶ 154-156 °C);

RMN ¹H : 3.88 (OCH₃, s), 6.62 (H-3, s), 6.78 (H-6, dd, J 8.3 e 0.9 Hz), 6.95 (H-8, dd, J 8.4 e 0.9 Hz), 7.00 (H-3',5', d, J 9.1 Hz), 7.51 (H-7, t, J 8.4 Hz), 7.84 (H-2',6', d, J 9.1 Hz), 12.69 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 55.5 (OCH₃), 104.5 (C-3), 106.9 (C-8), 110.7 (C-10), 111.3 (C-6), 114.5 (C-3',5'), 123.4 (C-1'), 128.1 (C-2',6'), 135.1 (C-7), 156.3 (C-9), 160.8 (C-5), 162.7 (C-4'), 164.5 (C-2), 183.4 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 268 (M⁺, 95), 253 (5), 240 (5), 225 (19), 210 (53), 149 (23), 136 (40), 132 (100) e 108 (41).

5-Hidroxi-3',4',5',7-tetrametoxiflavona (17) (85.5 %) (Caracterizada em cap. B₂- 2.2).

2.8 - Desbenzilação de benziloxiflavonas, flavanona e isoflavonas.

2.8.1 - Hidrogenólise catalítica de transferência.

A soluções de benziloxiflavonas e isoflavonas (**31**) ou a 4-benziloxiflavona (**33**) (0.1 mmoles) em acetona analar (15 ml), adicionou-se formato de amónio (78 mg, 1.2 mmoles) e Pd-C a 10% (80 mg). A mistura reaccional, em cada caso, foi refluxada (70 °C), com agitação magnética, durante uma hora. Período ao fim do qual se deixou arrefecer à temperatura ambiente; em seguida foi filtrada através de uma coluna de celite. Esta e o interior do balão, no qual se efectuou a reacção, foram lavados com acetona analar (100 ml), a qual se adicionou ao filtrado. Evaporou-se o solvente à secura com auxílio do evaporador rotativo.

Os resíduos sólidos resultantes, dissolvidas em acetona (50 ml), foram purificados através de cromatografia de coluna de sílica, usando também acetona como eluente; tendo-se obtido as correspondentes hidroxiflavonas e isoflavonas (**32**), e a 4-hidroxiflavona (**34**) em bons rendimentos.

4'-Hidroxiflavona (34) (95.4 %); p.f. = 274-276 °C (cristalizada em acetona, lit.²⁷⁷ 269-271 °C);

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 6.86 (H-3, s), 6.95 (H-3',5', d, J 8.8 Hz), 7.46 (H-6, dt, J 7.4 e 1.2 Hz), 7.73 (H-8, dd, J 8.0 e 1.2 Hz), 7.80 (H-7, dt, J 8.0 e 1.6 Hz), 7.95 (H-2',6', d, J 8.8 Hz), 8.02 (H-5, dd, J 7.9 e 1.6 Hz), 10.38 (OH-4');

RMN ¹³H [(CD₃)₂CO] : 104.8 (C-3), 116.0 (C-3',5'), 118.4 (C-8), 121.5 (C-1'), 123.3 (C-10), 124.7 (C-6), 125.3 (C-5), 128.3 (C-2',6'), 134.0 (C-7), 155.6 (C-9), 161.1 (C-4'), 163.1 (C-2), 176.9 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 238 (M⁺, 100), 237 (55), 221 (18), 210 (40), 181 (18), 152 (12), 121 (70), 120 (27), 118 (47), 105 (33), 92 (28).

5,7-Di-hidroxi-4'-metoxi-isoflavona (32.a) (99.7 %); p.f. = 209-212 °C, (cristalizada em etanol, lit.²⁷⁸ 211-212 °C).

RMN ¹H : 3.84 (OCH₃, s), 6.35 (H-6, d, J 2.6 Hz), 6.41 (H-8, d, J 2.6 Hz), 6.97 (H-3',5', d, J 7.4 Hz), 7.47 (H-2',6', d, J 7.4 Hz), 7.89 (H-2, s), 12.88 (OH-5, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 284 (M⁺, 100), 269 (18), 255 (9), 241 (10), 152 (14), 132 (34), 123 (14), 117 (11), 89 (17).

8-Benzil-5,7-di-hidroxi-4'-metoxi-isoflavona (32.b) (97.7 %); p.f. = 260-265 °C (cristalizada em acetona);

RMN ¹H : 3.80 (OCH₃, s), 4.09 (8-CH₂C₆H₅, s), 6.42 (H-6, s), 6.94 (H-3',5', d, J 10.7 Hz), 7.44 (H-2',6', d, J 10.7 Hz), 7.13-7.31 (5H de 8-CH₂C₆H₅, m), 7.93 (H-2, s), 12.89 (OH-5, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 374 (M⁺, 22), 297 (8), 256 (7), 149 (30), 165 (2), 69 (77), 57 (100).

5,7-Di-hidroxi-4'-metoxiflavona (32.c) (99.5 %); p.f. = 263-264 °C (cristalizada em acetona, lit.²⁷⁹ 263 °C);

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 3.92 (OCH₃, s), 6.27 (H-6, d, J 2.6 Hz), 6.55 (H-8, d, J 2.6 Hz), 6.68 (H-3, s), 7.12 (H-3',5', d, J 9.4 Hz), 8.02 (H-2',6', d, J 9.4 Hz), 12.99 (OH-5, s);

EM FAB.(pos.) m/z (int. rel.) : 284 (M⁺, 61), 283 (3), 256 (5), 241 (5), 236 (4), 152 (4), 135 (5), 132 (16), 123 (9), 107 (5).

8-Benzil-5,7-di-hidroxi-4'-metoxiflavona (32.d) (98.5 %); p.f. = 278-280 °C (cristalizada em etanol);

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 3.90 (OCH₃, s), 4.23 (8-CH₂C₆H₅, s), 6.41 (H-6, s), 6.61 (H-3, s), 7.06 (H-3',5', d, J 9.6 Hz), 7.86 (H-2',6', d, J 9.6 Hz), 7.88 (5H de 8-CH₂C₆H₅, s), 12.92 (OH-5, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 374 (M⁺, 100), 297 (54), 284 (27), 241 (8), 213 (11), 165 (20).

2.8.2 - Hidrogenólise catalítica.

A uma solução de 5,7-dibenziloxiflavona (**31.c**, **31.d**) ou 4-benziloxiflavanona (**35**) (1.5 mmoles) em metanol (75 ml) e acetato de etilo (75 ml), adicionou-se Pd-C a 10% (400 mg). A mistura foi deixada à temperatura ambiente e sob hidrogénio gasoso, com agitação magnética, durante 24 horas. Após este período a solução foi filtrada através de uma coluna de celite. Esta e o interior do balão no qual se efectuou a reacção são lavados com acetona analar (100 ml). Evaporou-se o solvente com auxílio do evaporador rotativo. Os produtos resultantes, dissolvidos em acetona (50 ml), foram purificados por cromatografia de coluna de sílica, usando como eluente acetona.

Após a cristalização obtiveram-se as 5,7-di-hidroxi-flavonas (**32.c** e **32.d**) e a 4-hidroxi-flavanona (**36**) com rendimentos de 92-99 %.

4-Hidroxi-flavanona (36); p.f. = 183-185 °C (cristalizada em diclorometano, lit.²⁸⁰ 186-187 °C);

RMN ¹H [(CD₃)₂CO] : 2.93 (H_{eq}-3, dd, J 2.9 e 16.8 Hz), 3.32 (H_{ax}-3, dd, J 13.0 e 16.8 Hz), 5.67 (H-2, dd, J 2.9 e 13.0 Hz), 7.06 (H-3',5', d, J 8.6 Hz), 7.19 (H-8, dd, J 8.5 e 1.4 Hz), 7.22 (H-6, dt, J 6.7 e 1.4 Hz), 7.57 (H-2',6', d, J 8.6 Hz), 7.71 (H-7, dt, J 8.5 e 1.7 Hz), 7.99 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz), 8.66 (OH-4', s);

RMN ¹³C [(CD₃)₂CO] : 44.8 (C-3), 80.3 (C-2), 116.1 (C-3'5'), 118.9 (C-8), 121.8 (C-10), 122.0 (C-6), 127.3 (C-5), 129.0 (C-2',6'), 131.0 (C-1'), 136.7 (C-7), 158.6 (C-4'), 162.5 (C-9), 192.2 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 240 (M⁺, 100), 241 (74), 223 (29), 212 (5), 197 (9), 147 (46), 121 (90), 120 (98), 119 (30), 107 (37), 94 (22), 93 (20), 92 (40), 91 (40).

**CAPÍTULO B₃ - SÍNTESE DE 2-HIDROXICALCONAS,
2'-HIDROXI-3,4,4',5,6'-PENTAMETOXI-DI-HIDROCALCONA
E (2-HIDROXIFENIL)-[4-ARIL-(1E,3E)-BUTADIENIL]CETONAS.**

3.1 - Síntese de 2'-hidroxicalconas	207
3.1.1 - 2'-Hidroxicalconas substituídas no anel B	207
3.1.2 - 2'-Hidroxicalconas substituídas nos anéis A e B.....	211
3.2 - Síntese de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona	213
3.3 - Síntese de (2-Hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetonas.....	214
3.3.1 - Síntese de 2'-hidroxicalconas e de (2-hidroxifenil)-[4-aril- -(1E,3E)-butadienil]cetonas	214
3.3.2 - Síntese de 4-cloro-2'-hidroxicalcona e de (2-hidroxifenil)- -[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]cetona.....	217
3.3.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[3-alquil-4-(4-clorofenil)- -(1E,3E)-butadienil]cetonas	218
3.3.4 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1E,3E)-butadienil] -cetonas	221

3.1 - Síntese de 2'-hidroxicalconas.

3.1.1 - 2'-Hidroxicalconas substituídas no anel B.

A uma solução de 2'-hidroxi-acetofenona (4 ml, 33 mmoles) em metanol (160 ml) adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio a 60% e, em seguida, o benzaldeído apropriado (40 mmoles no caso dos clorados, excepto o 3,4-diclorobenzaldeído em que se usaram 66 mmoles). Deixou-se a mistura reaccional durante 3 horas, com agitação magnética, à temperatura ambiente e protegida da humidade atmosférica com sílica gel. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra mistura de gelo (300 g), água (150 ml) e ácido clorídrico concentrado (200 ml). Filtrou-se o sólido obtido e lavou-se com água (2 x 100 ml). Dissolveu-se o sólido em clorofórmio (300 ml) e lavou-se esta solução orgânica, sucessivamente, com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de potássio (2 x 300 ml) e com água destilada (300 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo sólido foi cristalizado em etanol, tendo-se obtido bons rendimentos em quase todos os casos (o valor de cada rendimento será indicado, entre parêntesis, à frente do nome de cada composto).

2'-Hidroxicalcona (37.a) (75 %); p.f. = 81-83 °C (lit.¹⁰³ 88 °C);

IV ν máx. (cm⁻¹): 1640 (C=O), 1581 (C=C), 1572 (Ph-C=C), 1486 (Ph, C-C no plano);

RMN ¹H : 6.94 (H-5', t, J 7.9 Hz), 7.03 (H-3', d, 8.3 Hz), 7.42-7.44 (H-3,4,5, m), 7.49 (H-4', t, J 7.5 Hz), 7.64-7.66 (H-2',6', m), 7.65 (H- α , d, J 15.3 Hz), 7.92 (H-6', d, J 7.9 Hz), 7.92 (H- β , d, J 15.3 Hz), 12.82 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.6 (C-3'), 118.9 (C-5'), 120.0 (C-1'), 120.1 (C- α), 128.7 (C-2,6), 129.0 (C-3,5), 129.7 (C-6'), 130.9 (C-4), 134.6 (C-1), 136.4 (C-4'), 145.5 (C- β), 163.6 (C-2'), 193.7 (C=O);

EM IE m/z : 224 (M⁺, 100), 223 (92), 207 (24), 147 (25), 131 (23), 121 (47), 120 (51), 104 (26), 103 (40), 93 (19) 92 (18).

2-Cloro-2'-hidroxicalcona (37.b) (96 %); p.f. = 98-99 °C (lit. ²⁸¹ 102 °C);

RMN ¹H : 6.94 (H-5', dt, J 7.8 e 1.0 Hz), 7.02 (H-3', dd, 8.4 e 1.0 Hz), 7.29-7.48 (H-4,5,6, m), 7.51 (H-4', dt, J 7.9 e 1.6 Hz), 7.63 (H-α, d, J 15.5 Hz), 7.74-7.78 (H-3, m), 7.90 (H-6', dd, J 7.8 e 1.6 Hz), 8.30 (H-β, d, J 15.5 Hz), 12.70 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 118.9 (C-5'), 119.9 (C-1'), 122.8 (C-α), 127.1 (C-5), 127.9 (C-3), 129.7 (C-6'), 130.4 (C-6), 131.5 (C-4), 133.0 (C-2), 135.7 (C-1), 136.5 (C-4'), 141.1 (C-β), 166.6 (C-2'), 193.5 (C=O);

EM IE m/z : 258 (M⁺, 11), 257 (10), 241 (2), 223 (100), 165 (4), 147 (33), 138 (3), 137 (6), 121 (13), 120 (7), 101 (3), 93 (1) 92 (1).

2,4-Dicloro-2'-hidroxicalcona (37.c) (88 %); p.f. = 168-169 °C (lit. ²⁸² 173 °C);

RMN ¹H : 6.95 (H-5', dt, J 8.2 e 1.1 Hz), 7.04 (H-3', dd, 7.6 e 1.1 Hz), 7.32 (H-5, dd, J 8.5 e 2.4 Hz), 7.49 (H-3, d, J 2.4 Hz), 7.52 (H-4', dt, J 7.9 e 1.7 Hz), 7.62 (H-α, d, J 15.7 Hz), 7.70 (H-6, J d 8.5 Hz), 7.88 (H-6', dd, J 8.2 e 1.7 Hz), 8.26 (H-β, d, J 15.7 Hz), 12.65 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 118.9 (C-5'), 119.8 (C-1'), 123.1 (C-α), 127.6 (C-5), 128.6 (C-3), 129.6 (C-6'), 130.3 (C-6), 131.6 (C-1), 136.3 (C-2), 136.7 (C-4'), 136.9 (C-4), 139.8 (C-β), 163.7 (C-2'), 193.2 (C=O);

EM IE m/z : 292 (M⁺, 15), 291 (9), 275 (2), 257 (100), 199 (4), 194 (4), 172 (3), 171 (4), 165 (7), 147 (29), 136 (8), 135 (7), 121 (26), 120 (21), 99 (6), 93 (6) 92 (6).

2,6-Dicloro-2'-hidroxicalcona (37.d) (74 %); p.f. = 100-101 °C;

RMN ¹H : 6.94 (H-5', dt, J 7.6 e 1.0 Hz), 7.03 (H-3', dd, 8.4 e 1.0 Hz), 7.21 (H-4, d, 8.0 Hz), 7.39 (H-3,5, d, J 8.0 Hz), 7.51 (H-4', dt, J 7.7 e 1.5 Hz), 7.82 (H-α, d, J 16.0 Hz), 7.84 (H-6', dd, J 7.6 e 1.5 Hz), 7.98 (H-β, d, J 16.0 Hz), 12.60 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.6 (C-3'), 119.0 (C-5'), 119.9 (C-1'), 128.8 (C-α), 128.9 (C-3,5), 129.9 (C-6'), 130.1 (C-4), 132.2 (C-1), 135.3 (C-2,6), 136.7 (C-4'), 138.3 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.6 (C=O);

EM IE m/z : 292 (M⁺, 23), 291 (8), 275 (3), 257 (100), 199 (4), 194 (5), 171 (6), 165 (9), 147 (55), 135 (11), 121 (41), 120 (13), 99 (11), 93 (12) 92 (7).

3,4-Dicloro-2'-hidroxicalcona (37.e) (32 %); p.f. = 150-151 °C;

RMN ¹H : 6.95 (H-5', dt, J 7.6 e 1.0 Hz), 7.03 (H-3', dd, 8.4 e 1.0 Hz), 7.40 (H-6, dd, J 8.3 e 1.7 Hz), 7.51 (H-4', dt, J 7.9 e 1.6 Hz), 7.51 (H-5, dd, 8.3 e 1,7 Hz), 7.60 (H-α, d, J 15.5 Hz), 7.73 (H-2, d, J 1.2 Hz), 7.78 (H-β, d, J 15.5 Hz), 7.89 (H-6', dd, J 7.6 e 1.6 Hz), 12.70 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 118.9 (C-5'), 119.6 (C-1'), 121.7 (C-α), 127.1 (C-5), 127.6 (C-6), 129.6 (C-6'), 129.8.4 (C-2), 131.0 (C-5), 133.4 (C-3), 134.6 (C-1), 134.8 (C-4), 136.7 (C-4'), 142.4 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.1 (C=O);

EM IE m/z : 292 (M⁺, 83), 291 (63), 275 (16), 257 (12), 199 (11), 172 (11), 171 (11), 165 (13), 147 (100), 146 (25), 136 (27), 121 (58), 120 (72), 99 (11), 93 (22) 92 (19).

4-Cloro-2'-hidroxicalcona (37.f) (91 %); p.f. = 148-149 °C (lit.¹⁰³ 150 °C);

RMN ¹H : 6.94 (H-5', t, J 7.9 Hz), 7.02 (H-3', d, 8.3 Hz), 7.39 (H-3,5, d, J 8.5 Hz), 7.50 (H-4', dt, J 7.8 e 1.4 Hz), 7.58 (H-2',6', d, J 8.5 Hz), 7.61 (H-α, d, J 15.5 Hz), 7.84 (H-β, d, J 15.5 Hz), 7.89 (H-6', dd, J 7.9 e 1.4 Hz), 12.77 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 119.0 (C-5'), 119.9 (C-1'), 120.5 (C-α), 129.3 (C-3,5), 129.6 (C-6'), 129.8 (C-2,6), 133.0 (C-4), 136.5 (C-4'), 136.8 (C-1), 144.0 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.4 (C=O);

EM IE m/z : 258 (M⁺, 100), 257 (95), 241 (5), 223 (45), 165 (75), 147 (85), 146 (50), 138 (60), 137 (45), 125 (25), 121 (25), 120 (75), 111 (23), 102 (52), 101 (53), 93 (43) 92 (43).

2'-Hidroxi-4-metilcalcona (37.g) (78 %); p.f. = 119-121 °C (lit.¹⁰³ 108 °C);

RMN ¹H : 2.40 (CH₃, s), 6.94 (H-5', dt, J 7.6 e 1.0 Hz), 7.03 (H-3', dd, 8.3 e 1.0 Hz), 7.24 (H-3,5, d, 8.1 Hz), 7.49 (H-4', dt, J 7.8 e 1.5 Hz), 7.56 (H-2',6', d, J 8.1 Hz), 7.62 (H-α, d, J 15.4 Hz), 7.91 (H-β, d, J 15.4 Hz), 7.92 (H-6', dd, J 7.6 e 1.5 Hz), 12.88 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 21.6 (CH₃), 118.6 (C-3'), 118.8 (C-5'), 119.0 (C-α), 120.1 (C-1'), 128.7 (C-2,6), 129.6 (C-6'), 129.8 (C-3,5), 131.9 (C-1), 136.3 (C-4'), 141.6 (C-4), 145.6 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.8 (C=O);

EM IE m/z : 238 (M⁺, 85), 237 (100), 223 (31), 221 (18), 205 (3), 195 (5), 165 (8), 147 (49), 146 (9), 145 (11), 121 (36), 120 (17), 119 (11), 118 (84), 117 (32), 115 (37), 105 (16), 93 (12) 92 (14), 91 (23).

2'-Hidroxi-4-metoxicalcona (37.h) (74 %); p.f. = 89-91 °C (lit.¹⁰³ 92 °C);

IV ν máx. (cm⁻¹) : 1640 (C=O), 1584 (C=C), 1564 (Ph-C=C), 1513 (Ph, C-C no plano);

RMN ¹H : 3.86 (OCH₃, s), 6.93 (H-5', dt, J 7.7 e 1.2 Hz), 6.95 (H-3,5, d, 8.6 Hz), 7.02 (H-3', dd, 8.4 e 1.2 Hz), 7.48 (H-4', dt, J 8.7 e 1.7 Hz), 7.54 (H-α, d, J 15.5 Hz), 7.62 (H-2',6', d, J 8.6 Hz), 7.90 (H-β, d, J 15.5 Hz), 7.92 (H-6', dd, J 7.7 e 1.7 Hz), 12.95 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 55.5 (OCH₃), 114.5 (C-3,5), 117.6 (C-α), 118.6 (C-3'), 118.8 (C-5'), 120.1 (C-1'), 127.4 (C-6'), 127.4 (C-1), 129.5 (C-2,6), 136.2 (C-4'), 145.4 (C-β), 162.0 (C-4), 163.6 (C-2'), 193.7 (C=O);

EM IE m/z : 254 (M⁺, 26), 253 (21), 239 (12), 237 (19), 223 (11), 211 (9), 165 (16), 161 (24), 147 (27), 134 (100), 133 (25), 125 (25), 121 (72), 120 (50), 108 (31), 93 (21) 92 (18).

4-Benziloxi-2'-hidroxicalcona (37.i) (56 %); p.f. = 110-112 °C (lit.²⁸³ 112-113 °C);

RMN ¹H : 5.12 (CH₂, s), 6.93 (H-5', dt, J 7.6 e 1.1 Hz), 7.02 (H-3', sob o sinal de H-3,5), 7.02 (H-3,5, d, 8.8 Hz), 7.34-7.46 (5H, OCH₂C₆H₅), 7.48

(H-4', dt, J 7.9 e 1.5 Hz), 7.53 (H- α , d, J 15.3 Hz), 7.62 (H-2',6', d, J 8.8 Hz), 7.90 (H- β , d, J 15.3 Hz), 7.91 (H-6', dd, J 7.7 e 1.7 Hz), 12.94 (OH-2', s);
 RMN ¹³C : 70.2 (CH₂), 115.4 (C-3,5), 117.7 (C- α), 118.6 (C-3'), 118.8 (C-5'), 120.1 (C-1'), 127.5 (C-2,6, OCH₂C₆H₅) 127.6 (C-1), 128.2 (C-4, OCH₂C₆H₅), 128.7 (C-3,5, OCH₂C₆H₅), 129.5 (C-6'), 130.6 (C-2,6), 136.2 (C-4'), 136.3 (C-1, OCH₂C₆H₅), 145.3 (C- β), 161.2 (C-4), 163.6 (C-2'), 193.7 (C=O);

EM IE m/z : 330 (M⁺, 29), 329 (1), 239 (12), 239 (4), 210 (2), 197 (3), 147 (4), 121 (7), 120 (1), 119 (1), 118 (1), 102 (1), 93 (3) 92 (23), 91 (100).

3.1.2 - 2'-Hidroxicalconas substituídas nos anéis A e B.

Estas 2'-hidroxicalconas foram sintetizadas seguindo um procedimento similar ao apresentado em cap. B₃-3.1.1, diferindo apenas nas quantidades usadas e no tempo de reação (12-16 horas). As quantidades usadas de 2'-hidroxi-acetofenonas e benzaldeídos, adequadamente substituídos, foram, respectivamente, 0.5 e 1 mmole. Todos os outros reagentes e solventes foram usados em condições análogas às mencionadas em cap. B₃-3.1.1.

4,2',6'-Trimetoxicalcona (28) (98.7 %); (produto em forma de óleo);

RMN ¹H : 3.74 (2',6'-OCH₃, s), 3.75 (4-OCH₃, s), 6.60 (H-3',5', d, J 8.2 Hz), 6.85 (H- α , d, J 15.9 Hz), 6.87 (H-3,5, d, J 8.4 Hz), 7.44 (H-2,6, d, J 8.4 Hz), 7.29 (H- β , d, J 15.9 Hz), 7.30 (H-4', t, 8.2 Hz);

2'-Hidroxi-4,6'-dimetoxicalcona (29) (95.5 %) (Caracterizada em cap. B₂- 2.7);

2'-Benziloxi-6'-hidroxicalcona (38.a) (92.5 %), p.f. = 130-131 °C;

RMN ¹H : 5.13 (CH₂, s), 6.55 (H-3', d, J 8.2 Hz), 6.65 (H-5', d, J 8.4 Hz), 7.10-7.51 (11H; H-2,3,4,4',5,6 e 5H de 2'-OCH₂C₆H₅), 7.74 (H- α , d, J 15.5 Hz), 7.89 (H- β , d, J 15.5 Hz), 13.54 (OH-2, s);

RMN ¹³C : 71.4 (CH₂), 102.3 (C-5'), 111.4 (C-3'), 111.9 (C-1'), 127.6 (C-α), 129.3-129.7 (C-2,3,5,6 e C-2,3,4,5,6 de 2'-OCH₂C₆H₅), 130.1 (C-4), 135.1 (C-1), 135.6 (C-1 de 2'-OCH₂C₆H₅), 138.1 (C-4'), 143.4 (C-β), 160.3 (C-6'), 165.5 (C-2'), 194.5 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 330 (M⁺, 53), 329 (8), 312 (7), 253 (17), 239 (73), 211 (21), 194 (10), 181 (12), 180 (15), 165 (13), 137 (26), 136 (13), 131 (41), 115 (10), 108 (10), 103 (22), 91 (100).

2'-Hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona (38. b) (85.5 %);

p.f = 183-185 °C (lit.²⁸⁴ 176-178 °C);

RMN ¹H : 3.84 (4-OCH₃, s), 3.90 (6'-OCH₃, s), 3.91 (4'-OCH₃, s), 3.91 (3,5-OCH₃, s), 5.96 (H-5', d, J 2.4 Hz), 6.11 (H-3', d, J 2.4 Hz), 6.84 (H-2,6, s), 7.68 (H-β, d, J 15.5 Hz), 7.82 (H-α, d, J 15.5 Hz), 14.36 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 55.4 (6'-OCH₃), 55.8 (4'-OCH₃), 56.1 (3,5-OCH₃), 61.0 (4-OCH₃), 91.3 (C-5'), 93.8 (C-3'), 105.5 (C-2,6), 106.3 (C-1'), 126.9 (C-α), 131.1 (C-1), 140.0 (C-4), 142.4 (C-β), 153.4 (C-3,5), 162.8 (C-6'), 166.6 (C-4'), 168.8 (C-2'), 192.3 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 374 (M⁺, 21), 373 (97), 358 (5), 356 (5), 343 (8), 331 (17), 221 (2), 207 (28), 194 (27), 181 (100), 179 (16), 173 (12), 151 (5), 138 (5).

2',4'-Dibenziloxi-6'-hidroxi-4-metoxicalcona (38. c) (99.0 %);

p.f. = 136-138 °C;

RMN ¹H : 3.81 (OCH₃, s), 5.04 (2'-OCH₂C₆H₅, s), 5.08 (4'-OCH₂C₆H₅, s), 6.16 (H-5', s largo), 6.20 (H-3', s largo), 6.69 (H-3,5, d, J 8.7 Hz), 7.00 (H-2,6, d, J 8.7 Hz), 7.68 e 7.78 (H-α e β, AB, J 14.7 Hz), 14.73 (OH-6', s);

RMN ¹³C : 55.7 (OCH₃), 70.7 (2'-OCH₂C₆H₅), 71.8 (4'-OCH₂C₆H₅), 92.9 (C-5'), 95.4 (C-3'), 106.8 (C-1'), 114.5 (C-3,5), 125.5 (C-α), 128.6 (C-1), 128.1-129.3 (2',4'-OCH₂C₆H₅), 130.6 (C-2,6), 143.2 (C-β), 161.5 (C-4), 162.1 (C-6'), 165.4 (C-2'), 169.2 (C-4'), 193.0 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 467 [(M+H)⁺, 15], 377 (2), 333 (8), 309 (9), 307 (9), 161 (14), 155 (45), 135 (33), 121 (35), 119 (85), 91 (100).

3'-Benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-4-metoxicalcona (38.d)

(98.3 %); p.f. = 141-143 °C;

RMN ¹H : 3.71 (OCH₃, s), 4.02 (3'-CH₂C₆H₅), 5.00 (6'-OCH₂C₆H₅, s), 5.13 (4'-OCH₂C₆H₅, s), 6.13 (H-5', s), 6.69 (H-3,5, d, J 8.7 Hz), 7.01 (H-2,6, d, J 8.7 Hz), 7.12-7.46 (15H de 3'-CH₂C₆H₅ e de 4',6'-OCH₂C₆H₅, m), 7.67 e 7.74 (H-α e β, AB, J 14.7 Hz), 14.59 (OH-2', s);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 556 (M⁺, 11), 466 (11), 465 (18), 437 (3), 375 (5), 331 (2), 241 (8), 161 (17), 134 (6), 121 (6), 91 (100).

3.2 - Síntese de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (41).

A uma solução de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxicalcona (**38.b**) (1.5 g, 4 mmoles) em acetona analar (60 ml) passada previamente por alumina activada, adicionou-se formato de amónio (3.0 g, 48 mmoles) e paládio a 10 % em carvão (0.8 g). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel, durante 1 hora.

Após esse período, filtrou-se a mistura reaccional através de uma coluna de celite. O balão da reacção e a coluna de celite foram lavados com acetona, que foi adicionada ao filtrado. O solvente foi removido, em seguida, com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo sólido obtido, após dissolução em clorofórmio (30 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica usando como eluente uma mistura de diclorometano:acetona (9:1). Depois de evaporado o solvente à secura, o sólido obtido foi cristalizado em etanol. Obteve-se a 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (**41**) com um rendimento de 89.1 % (1.34 g).

p.f. = 118-120 °C;

RMN ¹H : 2.94 (H-β, t, J 7.4 Hz), 3.31 (H-α, t, J 7.4 Hz), 3.84 (4-OCH₃, s), 3.90 (6'-OCH₃, s), 3.91 (4'-OCH₃, s), 3.92 (3,5-OCH₃, s), 5.93 (H-5', d, J 2.2 Hz), 6.08 (H-3', d, J 2.2 Hz), 6.46 (H-2,6, s), 14.00 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 31.1 (C-β), 45.8 (C-α), 55.6 (6'-OCH₃), 55.6 (4'-OCH₃), 56.1 (3,5-OCH₃), 61.0 (4-OCH₃), 90.9 (C-5'), 93.7 (C-3'), 105.4 (C-2,6), 105.8 (C-1'), 136.2 (C-4), 137.5 (C-1), 153.1 (C-3,5), 162.7 (C-6'), 166.0 (C-4'), 167.6 (C-2'), 204.4 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 376 (M⁺, 36), 375 (100), 327 (6), 195 (66), 194 (57), 181 (98), 179 (20), 167 (10), 151 (9), 138 (9), 121 (5), 95 (7).

3.3 - Síntese de (2-Hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]-cetonas.

3.3.1 - Síntese de 2'-hidroxicalconas (37.b-f) e de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas (42).

Utilizou-se o método e reagentes referidos em cap.B₃- 3.1.1, com a diferença de se ter usado etanol como solvente. Obteve-se, em cada caso, uma mistura de compostos amarelos, os quais, dissolvidos em diclorometano (100 ml), foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de diclorometano:éter de petróleo (2:8). Cada uma das sínteses originou duas fracções de R_f muito próximos. Verificou-se que, consoante os casos, a de maior R_f era constituída por uma das (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas (42) e a de menor R_f por uma das 2'-hidroxicalconas (37.b-f). Os dois tipos de compostos foram cristalizados em etanol e os rendimentos obtidos foram os seguintes:

Substituintes	2'-hidroxicalconas	(2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetonas
2-Cl	80	8
4-Cl	70	12
2,4-(Cl) ₂	71	13
2,6-(Cl) ₂	76	8
3,4-(Cl) ₂	57	20

(2-Hidroxifenil)-[4-(2-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona (42. b);

p.f. = 140-142 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 71.80 %; H, 4.58 %; Calculado para C₁₇H₁₃O₂Cl : C, 71.71 %; H, 4.60;RMN ¹H : 6.93 (H-5', dt, J 7.9 e 0.7 Hz), 6.98 (H-3', dd, 6.7 e 0.7 Hz), 7.02-7.10 (H-γ, m), 7.25 (H-α, d, J 14.9 Hz), 7.26-7.30 (H-4,5, m), 7.42 (H-6, d, J 9.4 Hz), 7.49 (H-4', dt, J 7.6 e 1.2 Hz), 7.50 (H-δ, d, J 15.6 Hz), 7.66 (H-3, d, J 6.9 Hz), 7.75 (H-β, m), 7.84 (H-6', dd, J 7.9 e 1.2 Hz), 12.81 (OH-2', s);RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 118.8 (C-5'), 120.0 (C-1'), 124.5 (C-α), 126.9 (C-γ), 127.0 (C-5), 129.5 (C-6'), 130.0 (C-6), 130.2 (C-3), 130.2 (C-4), 134.0 (C-2), 134.4 (C-1), 136.4 (C-4'), 138.3 (C-δ), 145.1 (C-β), 163.7 (C-2'), 193.7 (C=O);EM IE m/z (int. rel.) : 284 (M⁺, 100), 283 (29), 249 (32), 191 (7), 173 (35), 147 (27), 129 (32), 128 (35), 121 (48), 93 (16).**(2-Hidroxifenil)-[4-(2,4-diclorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona****(42. c);** p.f. = 225-227 °C;Microanálise elementar; Encontrado : C, 63.65 %; H, 3.77 %; Calculado para C₁₇H₁₂O₂Cl₂ : C, 63.97 %; H, 3.79 %;RMN ¹H : 6.93 (H-5', dt, J 7.8 e 1.0 Hz), 7.02 (H-3', dd, 8.5 e 1.0 Hz), 7.01 (H-γ, dd, J 11.3 e 15.1 Hz), 7.26 (H-α, d, J 14.9 Hz), 7.27 (H-5, d, J 8.5 Hz), 7.41 (H-δ, d, J 15.1 Hz), 7.43 (H-3, s largo), 7.50 (H-4', dt, J 7.5 e 1.1 Hz), 7.60 (H-6, d, J 8.5 Hz), 7.73 (H-β, dd, J 11.3 e 14.9 Hz), 7.83 (H-6', dd, J 7.8 e 1.1 Hz), 12.77 (OH-2', s);RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 118.9 (C-5'), 119.9 (C-1'), 124.9 (C-α), 127.5 (C-5), 127.6 (C-γ), 129.3 (C-3), 129.5 (C-6'), 130.6 (C-6), 132.6 (C-1), 134.8 (C-2), 135.4 (C-4), 136.5 (C-4'), 136.9 (C-δ), 144.7 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.5 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 318 (M⁺, 100), 317 (22), 283 (18), 225 (5), 173 (26), 162 (33), 147 (28), 127 (26), 121 (58), 93 (17).

(2-Hidroxifenil)-[4-(2,6-diclorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona

(42. d); p.f. = 142-144 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 64.05 %; H, 3.75 %; Calculado para C₁₇H₁₂O₂Cl₂ : C, 63.97 %; H, 3.79 %;

RMN ¹H : 6.92 (H-5', dt, J 7.8 e 1.0 Hz), 7.02 (H-3', dd, 8.4 e 1.0 Hz), 7.12-7.20 (H-γ e δ, m), 7.26 (H-α, d, J 14.9 Hz), 7.19 (H-4, t, J 7.6 Hz), 7.36 (H-3,5, d, J 7.6 Hz), 7.49 (H-4', dt, J 7.7 e 1.5 Hz), 7.66-7.78 (H-β, m), 7.85 (H-6', dd, J 7.8 e 1.5 Hz), 12.77 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.6 (C-3'), 118.9 (C-5'), 119.9 (C-1'), 125.3 (C-α), 128.9 (C-3,5), 129.2 (C-γ), 129.6 (C-6'), 133.0 (C-1), 134.8 (C-2,6), 134.9 (C-4), 135.9 (C-δ), 136.4 (C-4'), 144.8 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.7 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 318 (M⁺, 100), 317 (60), 283 (56), 225 (10), 173 (72), 162 (72), 147 (72), 127 (66), 121 (79), 93 (46).

(2-Hidroxifenil)-[4-(3,4-diclorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona

(42. e); p.f. = 188-190 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 64.01 %; H, 3.77 %; Calculado para C₁₇H₁₂O₂Cl₂ : C, 63.97 %; H, 3.79 %;

RMN ¹H : 6.94 (H-5', dt, J 7.7 e 1.2 Hz), 7.02 (H-3', dd, 8.5 e 1.2 Hz), 6.94 (H-δ, d, J 15.4 Hz), 7.03 (H-γ, dd, J 10.0 e 15.4 Hz), 7.25 (H-α, d, J 14.7 Hz), 7.33 (H-6, dd, J 8.4 e 2.0 Hz), 7.46 (H-5, d, J 8.4 Hz), 7.50 (H-4', dt, J 7.9 e 1.5 Hz), 7.60 (H-2, d, J 2.0 Hz), 7.67 (H-β, dd, J 10.0 e 14.7 Hz), 7.82 (H-6', dd, J 7.7 e 1.5 Hz), 12.79 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.8 (C-3'), 118.8 (C-5'), 120.2 (C-1'), 125.1 (C-α), 126.4 (C-γ), 128.6 (C-6), 128.9 (C-2), 129.5 (C-6'), 130.9 (C-5), 133.3 (C-1), 133.4 (C-3), 136.3 (C-4), 136.4 (C-4'), 139.4 (C-δ), 144.2 (C-β), 163.8 (C-2'), 193.6 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 318 (M⁺, 100), 317 (33), 283 (20), 285 (5), 173 (36), 163 (23), 162 (24), 147 (26), 127 (23), 121 (61), 93 (18).

(2-Hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona (42.f);

p.f. = 181-183°C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 71.77 %; H, 4.57 %; Calculado para C₁₇H₁₃O₂Cl : C, 71.71 %; H, 4.60 %;

RMN ¹H : 6.92 (H-5', dt, J 7.9 e 1.2 Hz), 7.01 (H-3', dd, 8.3 e 1.2 Hz), 6.99-7.02 (H-γ e δ, m), 7.22 (H-α, d, J 14.7 Hz), 7.35 (H-2,6, d, J 8.7 Hz), 7.44 (H-3,5, d, J 8.7 Hz), 7.49 (H-4', dt, J 7.8 e 1.6 Hz), 7.62-7.75 (H-β, m), 7.83 (H-6', dd, J 7.9 e 1.6 Hz), 12.83 (OH-2', s);

RMN ¹H [CDCl₃ com duas gotas de C₆D₆]: 6.86 (H-5', dt, J 7.9 e 1.2 Hz), 7.00 (H-3', dd, 8.4 e 1.2 Hz), 6.88-6.90 (H-γ,δ, m), 7.12 (H-α, d, J 14.7 Hz), 7.27-7.34 (H-2,3,5,6, m), 7.41 (H-4', dt, J 7.9 e 1.5 Hz), 7.61-7.69 (H-β, m), 7.75 (H-6', dd, J 7.9 e 1.5 Hz), 12.92 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.7 (C-3'), 118.9 (C-5'), 120.0 (C-1'), 124.0 (C-α), 127.3 (C-γ), 128.6 (C-3,5), 129.2 (C-2,6), 129.5 (C-6'), 134.5 (C-1), 135.3 (C-4), 136.3 (C-4'), 141.3 (C-δ), 145.0 (C-β), 163.7 (C-2'), 193.6 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 284 (M⁺, 100), 283 (34), 249 (20), 191 (6), 173 (25), 147 (16), 129 (32), 128 (31), 127 (25), 121 (25), 93 (14).

3.3.2 - Síntese de 4-cloro-2'-hidroxicalcona (37.f) e de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]cetona (43.a).

Seguiu-se um procedimento similar ao referido atrás e o propanol como solvente. Obteve-se a 4-cloro-2'-hidroxicalcona (37.f), (88 %), e a (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]cetona (43.a), (8%). Estes compostos, tal como os anteriores, foram cristalizados em etanol.

**(2-Hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]-
cetona (43. a);** p.f. = 115-117 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 72.54 %; H, 5.06 %; Calculado para
C₁₈H₁₅O₂Cl : C, 72.36 %; H, 5.06 %;

RMN ¹H : 2.16 (CH₃, d, J 0.9 Hz), 6.93 (H-5', dt, J 7.8 e 1.1 Hz), 6.96
(H-δ, s largo), 7.02 (H-3', dd, 8.5 e 1.1 Hz), 7.19 (H-α, d, J 15.1 Hz), 7.32
(H-2,6, d, J 8.6 Hz), 7.37 (H-3,5, d, J 8.6 Hz), 7.49 (H-4', dt, J 7.7 e 1.6 Hz),
7.72 (H-β, d, J 15.1 Hz), 7.88 (H-6', dd, J 7.8 e 1.6 Hz), 12.89 (OH-2', s);
RMN ¹³C : 14.0 (CH₃), 118.6 (C-3'), 118.8 (C-5'), 119.8 (C-α), 120.1
(C-1'), 128.7 (C-3,5), 129.6 (C-6'), 130.9 (C-2,6), 134.0 (C-1), 135.0
(C-4), 135.0 (C-γ), 136.3 (C-4'), 140.0 (C-δ), 150.4 (C-β), 163.5 (C-2'),
193.9 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 298 (M⁺, 90), 297 (14), 283 (25), 263 (8), 205 (6),
187 (32), 147 (70), 143 (19), 142 (28), 141 (40), 128 (20), 127 (20),
121 (100), 93 (34).

3.3.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[3-alkil-4-(4-clorofenil)- -(1E,3E)-butadienil]cetonas.

Método A.

a) A uma solução de 4-clorobenzaldeído (14.1 g, 0.1 mole) e de
hidróxido de sódio (0.8 g, 20 mmoles) em metanol analar (500 ml),
adicionou-se, gota a gota e durante 5 horas, o aldeído adequado
(propionaldeído ou butiraldeído, 0.2 mole) em metanol (150 ml), manteve-se
sempre a mistura sob azoto. Deixou-se a mistura reaccional, à temperatura
ambiente e com agitação magnética, durante 7 dias.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (400 ml) e
extraíu-se com diclorometano (2 x 300 ml). A fase orgânica foi seca através de
sulfato de sódio anidro e os solventes presentes foram removidos com auxílio

do evaporador rotativo. O resíduo obtido foi usado, em seguida, sem qualquer purificação.

b) A uma solução de 2'-hidroxi-acetofenona (4 ml, 33 mmoles) em metanol (140 ml) adicionou-se, sucessivamente e com agitação, uma solução de hidróxido de sódio a 60 % (160 ml) e outra, em metanol (20 ml) de cinamaldeído adequado (43 mmoles), obtido previamente.

Seguidamente, efectua-se um procedimento similar ao referido em cap.B₃- 3.1.1. O sólido obtido foi dissolvido em diclorometano (25 ml), e purificado por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:diclorometano (8:2). Recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída por mais do que um produto, cuja identificação e método de separação serão referidos posteriormente, enquanto que a de menor R_f era constituída pela (2-hidroxifenil)-[3-alkuil-4-(4-clorofenil)-(1E,3E)-butadienil]cetona correspondente.

No caso de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]-cetona (**43.a**) o rendimento total foi de 61.0 %, (6.0 g), enquanto que no caso de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-etil-(1E,3E)-butadienil]cetona (**43.b**) foi de 63.1 %, (6.5 g).

(2-Hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-etil-(1E,3E)-butadienil]cetona (43.b); p.f. = 91-93 °C (cristalizada em etanol);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 73.18 %; H, 5.46 %; Calculado para C₁₈H₁₇O₂Cl : C, 72.96 %; H, 5.48 %;

RMN ¹H : 1.28 (CH₃, t, J 7.5Hz), 2.63 (CH₂, q, J 7.5 Hz), 6.90 (H-δ, s largo), 6.94 (H-5', dt, J 7.9 e 1.2 Hz), 7.03 (H-3', dd, 8.4 e 1.2 Hz), 7.23 (H-α, d, J 15.3 Hz), 7.32 (H-2,6, d, J 8.7 Hz), 7.38 (H-3,5, d, J 8.7 Hz), 7.50 (H-4', dt, J 7.5 e 1.7 Hz), 7.63 (H-β, dd, J 15.3 e 0.8 Hz), 7.86 (H-6', dd, J 7.9 e 1.7 Hz), 12.86 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 13.6 (CH₃), 20.5 (CH₂), 118.6 (C-3'), 118.8 (C-5'), 119.4 (C-α), 120.1 (C-1'), 128.8 (C-3,5), 129.5 (C-6'), 130.4 (C-2,6), 134.0

(C-1), 134.8 (C-4), 136.3 (C-4'), 139.5 (C-δ), 141.1 (C-γ), 149.4 (C-β), 163.5 (C-2'), 193.9 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 312 (M⁺, 90), 311 (8), 297 (19), 283 (100), 219 (8), 201 (21), 187 (31), 155 (8), 147 (54), 141 (21), 128 (26), 127 (22), 121 (94), 93 (25).

Método B.

Neste caso sintetizou-se só um cinamaldeído, partindo do 4-clorobenzaldeído e do propionaldeído, em condições similares às referidas no método A, excepto no tempo de reacção e na quantidade de base utilizada. Utilizou-se uma quantidade equimolar de hidróxido de sódio e somente 24 horas de reacção.

Seguidamente, o procedimento continua similar até à separação dos componentes da mistura sólida obtida. O resíduo, dissolvido em diclorometano (50 ml), foi purificado por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:diclorometano (8:2). Após várias eluições recolheram-se três fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída por um isómero de (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1E,3E,5E)-hexatrienil]cetona (**44.a₁**) (0.5 %; 56 mg), a de R_f intermédio por outro isómero de (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1E,3E,5E)-hexatrienil]cetona (**44.a₂**) (0.2 %, 20 mg) e a de menor R_f por (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]-cetona (**43.a**) (62 %, 6.9 mg), que contém como impureza outro isómero de (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-hexatrienil]cetona.

(2-Hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1E,3E,5E)-hexatrienil]cetona (44.a₁) (fracção de maior R_f); óleo amarelo;

RMN ¹H : 1.82 (γ-CH₃, d, J 1.2 Hz), 2.10 (ε-CH₃, d, 1.4 Hz), 6.47 (H-ζ, s largo), 6.67 (H-δ, s largo), 6.92 (H-5', dt, J 7.8 e 1.1 Hz), 7.01 (H-3', dd, 8.4 e 1.1 Hz), 7.06 (H-α, d, J 15.1 Hz), 7.18 (H-2,6, d, J 8.6 Hz), 7.25

(H-3,5, d, J 8.6 Hz), 7.48 (H-4', dt, J 7.8 e 1.6 Hz), 7.62 (H-β, dd, J 15.1 e 0.8 Hz), 7.84 (H-6', dd, J 7.8 e 1.6 Hz), 12.86 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 14.2 (γ-CH₃), 24.6 (ε-CH₃), 118.6 (C-3'), 118.9 (C-5'), 119.3 (C-α), 122.2 (C-1'), 128.4 (C-3,5), 129.6 (C-6'), 130.0 (C-2,6), 130.3 (C-ζ), 130.9 (C-ε), 132.7 (C-1), 136.3 (C-4'), 136.4 (C-4), 138.0 (C-γ), 141.6 (C-δ), 150.4 (C-β), 163.6 (C-2'), 193.9 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 338 (M⁺, 46), 323 (8), 217 (63), 165 (25), 147 (15), 121 (100), 93 (14).

(2-Hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-(1E,3E,5E)-hexatrienil]cetona (44.a₂) (fracção de menor R_f); p.f. = 104-106 °C (cristalizada em etanol);

RMN ¹H : 2.14 (ε-CH₃, d, J 1.3 Hz), 2.19 (γ-CH₃, d, J 1.3 Hz), 6.58 (H-ζ, s largo), 6.62 (H-δ, s largo), 6.94 (H-5', dt, J 7.8 e 1.2 Hz), 7.03 (H-3', dd, 8.4 e 1.2 Hz), 7.14 (H-α, d, J 15.0 Hz), 7.28 (H-2,6, d, J 8.6 Hz), 7.36 (H-3,5, d, J 8.6 Hz), 7.50 (H-4', dt, J 7.8 e 1.6 Hz), 7.68 (H-β, dd, J 15.0 e 0.8 Hz), 7.89 (H-6', dd, J 7.8 e 1.6 Hz), 12.94 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 14.3 (ε-CH₃), 18.7 (γ-CH₃), 118.6 (C-3'), 118.7 (C-5'), 119.1 (C-α), 120.2 (C-1'), 128.5 (C-3,5), 129.5 (C-6'), 130.5 (C-2,6), 133.0 (C-1), 133.2 (C-ζ), 133.6 (C-ε), 135.5 (C-γ), 135.6 (C-4), 136.1 (C-4'), 146.3 (C-δ), 151.3 (C-β), 163.5 (C-2'), 194.1 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 338 (M⁺, 41), 323 (7), 217 (44), 165 (24), 147 (15), 121 (100), 93 (15).

3.3.4 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1E,3E)-butadienil]-cetonas.

A uma solução de 2'-hidroxi-acetofenona (4 ml, 33 mmoles) em metanol (140 ml), adicionou-se, sucessivamente e com forte agitação, uma solução de hidróxido de sódio a 60 % (160 ml) e outra de cinamaldeído adequado

(37 mmoles), também em metanol (20 ml). Deixou-se a mistura reaccional, à temperatura ambiente e com agitação magnética, durante 20 horas.

Após este período, a reacção foi terminada usando um procedimento similar ao referido em cap. B₃- 3.1.1.

Quando se usou o *trans*-cinamaldeído como reagente obteve-se (2-hidroxifenil)-[4-fenil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**45.a**) com um rendimento de 87.3 %, (7.2 g); o *trans*- α -metilcinamaldeído originou (2-hidroxifenil)-[4-fenil-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (**45.b**), com um rendimento de 76.9 %, (6.7 g). Ambos os compostos obtidos foram cristalizados em etanol.

(2-Hidroxifenil)-[4-fenil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (45.a);

p.f. = 154-156 °C (lit.¹²⁶ 154-155 °C);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 81.49 %; H, 5.63 %; Calculado para C₁₇H₁₄O₂ : C, 81.58 %; H, 5.64 %;

RMN ¹H : 6.92 (H-5', dt, J 7.8 e 1.1 Hz), 7.01 (H-3', dd, 8.3 e 1.1 Hz), 7.05-7.07 (H- γ e δ , m), 7.22 (H- α , d, J 14.7 Hz), 7.34-7.42 (H-3,4,5, m), 7.49 (H-4', dt, J 7.8 e 1.4 Hz), 7.52 (H-2',6', dd, J 7.8 e 1.7 Hz), 7.67-7.76 (H- β , m), 7.85 (H-6', dd, J 7.8 e 1.4 Hz), 12.88 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 118.6 (C-3'), 118.8 (C-5'), 120.0 (C-1'), 123.5 (C- α), 126.7 (C- γ), 127.4 (C-2,6), 128.9 (C-3,5), 129.4 (C-4), 129.5 (C-6'), 135.9 (C-1), 136.2 (C-4'), 142.9 (C- δ), 145.4 (C- β), 163.5 (C-2'), 194.0 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 250 (M⁺, 100), 249 (43), 173 (30), 157 (8), 147 (18), 130 (23), 129 (30), 128 (36), 121 (47), 93 (14).

(2-Hidroxifenil)-[4-fenil-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (45.b);

p.f. = 85-87 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 81.85 %; H, 6.12 %; Calculado para C₁₈H₁₆O₂ : C, 81.78 %; H, 6.11 %;

RMN ¹H : 2.18 (CH₃, d, J 1.2 Hz), 6.93 (H-5', dt, J 7.9 e 1.0 Hz), 7.02 (H-3', dd, 8.3 e 1.0 Hz), 7.02 (H- δ , s largo), 7.17 (H- α , d, J 15.0 Hz),

7.28-7.44 (H-2,3,4,5,6, m), 7.48 (H-4', dt, J 8.5 e 1.6 Hz), 7.75 (H-β, d, J 15.0 Hz), 7.88 (H-6', dd, J 7.9 e 1.6 Hz), 12.92 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 14.0 (CH₃), 118.6 (C-3'), 118.7 (C-5'), 119.4 (C-α), 120.1 (C-1'), 128.1 (C-4), 128.4 (C-3,5), 129.6 (C-2,6), 129.6 (C-6'), 134.5 (C-γ), 136.2 (C-4'), 136.6 (C-1), 141.6 (C-δ), 150.8 (C-β), 163.5 (C-2'), 194.0 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 264 (M⁺, 100), 263 (58), 249 (83), 187 (60), 171 (17), 147 (59), 143 (52), 142 (42), 141 (47), 128 (58), 127 (30), 121 (65), 93 (30).

**CAPÍTULO B₄ - SÍNTESE DE FLAVONAS, 2-ESTIRILCROMONAS E
COMPOSTOS AFINS**

4.1 - Síntese de flavonas	225
4.1.1 - Ciclização oxidativa de calconas	225
4.1.1.1 - Usando DMSO e iodo	225
4.1.1.1.1 - Flavonas substituídas no anel B	225
4.1.1.1.2 - Flavonas com substituintes hidroxilo, metoxilo e benziloxilo na posição 5.....	228
4.1.1.2 - Usando cloreto de paládio (II)	231
4.1.1.3 - Usando cloreto de paládio (II) e 1,4-benzoquinona....	233
4.1.1.4 - Usando cloreto de paládio (II) e cloreto de cobre (II) di-hidratado.....	233
4.1.2 - Modificação do método de Baker-Venkataraman.....	235
4.1.2.1 - Síntese das 5-hidroxiavonas e das 3-aroíl- -5-hidroxi-avonas	235
4.1.3 - Método de Baker-Venkataraman	240
4.1.3.1 Síntese de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas	240
4.1.3.2 - Síntese de 3-aroíl-5-hidroxiavonas e 5-hidroxiavonas.	241
4.2 - Síntese de 2-estirilcromonas.	243
4.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona ...	251
4.3 - Síntese de 12 <i>H</i> -benzo[12 <i>a</i>]benzoxantenona.....	252

4.1 - Síntese de flavonas.

4.1.1 - Ciclização oxidativa de calconas.

4.1.1.1 - Usando DMSO e iodo.

4.1.1.1.1 - Flavonas substituídas no anel B.

A uma solução de 2'-hidroxicalcona adequadamente substituída (10 mmoles), em dimetilsulfóxido (10 ml), adicionou-se uma quantidade catalítica de iodo (100 mg, 0.39 mmole). A mistura reaccional foi refluxada (190-200 °C), com agitação magnética, durante 30 minutos. Após este período retirou-se o sistema de aquecimento e verteu-se a mistura reaccional, com bastante agitação, sobre uma mistura de água (100 ml) e gelo (50 g), adicionando-se também tiosulfato de sódio (~ 1 g). O sólido formado foi filtrado e retomado em clorofórmio (150 ml). A fase orgânica resultante foi lavada, sucessivamente, com uma solução de tiosulfato de sódio a 20% (2 x 100 cm³) e com água destilada (100 ml), seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo.

O resíduo resultante dissolvido em clorofórmio (20 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica usando clorofórmio como eluente. O solvente foi evaporado à secura e, após cristalização em etanol, obteve-se a flavona pretendida em cada caso e em bom rendimento, o qual será indicado à frente do nome do composto respectivo.

4'-Benziloxiflavona (33) (92.2 %); p.f. = 186-188 °C (lit.²⁸⁵ 190 °C);

RMN ¹H : 5.15 (CH₂, s), 6.81 (H-3, s), 7.10 (H-3',5', d, J 9.0 Hz), 7.35-7.47 (5H de OCH₂C6H₅, m), 7.41 (H-6, dt, J 7.1 e 1.1 Hz), 7.55 (H-8, dd, J 8.0 e 1.1 Hz), 7.69 (H-7, dt, J 8.0 e 1.7 Hz), 7.89 (H-2',6', d, J 9.0 Hz), 8.23 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³H : 70.2 (CH₂), 106.2 (C-3), 115.3 (C-3',5'), 118.0 (C-8), 123.9 (C-10), 124.2 (C-1'), 125.1 (C-6), 127.5 (C-2,6 de OCH₂C6H₅), 125.7 (C-5), 128.0 (C-2',6'), 128.3 (C-4 de OCH₂C6H₅), 128.7 (C-3,5 de

OCH₂C₆H₅), 133.6 (C-7), 156.2 (C-9), 161.5 (C-4'), 163.3 (C-2), 178.4 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 328 (M⁺, 35), 238 (2), 237 (2), 209 (10), 181 (12), 121 (1), 120 (1), 92 (13), 91 (100).

Flavona (54.a) (97.3 %); p.f. = 93-95 °C (lit.¹⁶⁴ 96-98 °C);

RMN ¹H : 6.85 (H-3, s), 7.42 (H-6, dt, J 7.5 e 1.0 Hz), 7.50-7.55 (H-3', 4', 5', m), 7.57 (H-8, dd, J 8.2 e 1.0 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 8.2 e 1.7 Hz), 7.91-7.95 (H-2', 6', m), 8.23 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 107.5 (C-3), 118.0 (C-8), 125.2 (C-6, 10), 125.6 (C-5), 126.3 (C-2', 6'), 129.0 (C-3', 5'), 131.6 (C-4'), 131.7 (C-1'), 133.8 (C-7), 156.2 (C-9), 163.4 (C-2), 178.4 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 222 (M⁺, 100), 221 (50), 194 (63), 165 (24), 121 (14), 120 (77), 102 (24), 92 (57).

2'-Cloroflavona (54.b) (88.4 %); p.f. = 112-114 °C (lit.²⁸¹ 119 °C);

RMN ¹H : 6.66 (H-3, s), 7.36-7.55 (H-3', 4', 5', 6, m), 7.50 (H-8, d, J 8.0 Hz), 7.63 (H-3', dd, 6.2 e 2.7 Hz), 7.69 (H-7, dt, J 8.0 e 1.7 Hz), 8.25 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 113.0 (C-3), 118.2 (C-8), 123.8 (C-10), 125.3 (C-6), 125.7 (C-5), 127.1 (C-5'), 130.6 (C-6'), 130.8 (C-3'), 131.8 (C-4'), 131.9 (C-1'), 132.9 (C-2'), 133.9 (C-7), 156.6 (C-9), 162.6 (C-2), 178.0 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 256 (M⁺, 100), 228 (46), 221 (53), 165 (16), 136 (13), 121 (12), 120 (93), 101 (10), 92 (56).

2', 4'-Dicloroflavona (54.c) (98.2 %); p.f. = 123-126 °C;

RMN ¹H : 6.66 (H-3, s), 7.41 (H-5', dd, J 8.4 e 2.0 Hz), 7.45 (H-6, dt, J 7.5 e 0.9 Hz), 7.51 (H-8, dd, J 8.0, e 0.9 Hz), 7.56 (H-3', d, J 2.0 Hz), 7.60 (H-6', d, J 8.4 Hz), 7.71 (H-7, dt, J 8.0 e 1.4 Hz), 8.25 (H-5, dd, J 8.0, 1.4 Hz);

RMN ¹³H : 111.2 (C-3), 118.2 (C-8), 123.9 (C-10), 125.5 (C-6), 125.8 (C-5), 127.6 (C-5'), 130.4 (C-1'), 130.8 (C-3'), 131.4 (C-6'), 133.8 (C-2'), 134.0 (C-7), 137.4 (C-4'), 156.5 (C-9), 161.5 (C-2), 177.9 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 290 (M⁺, 87), 262 (37), 255 (51), 199 (10), 170 (11), 163 (9), 131 (16), 121 (13), 120 (100), 99 (17), 92 (61).

2',6'-Dicloroflavona (54.d) (96.2 %); p.f. = 122-123 °C;

RMN ¹H : 6.44 (H-3, s), 7.31-7.51 (H-3',4',5', m), 7.44 (H-6, dt, J 7.3 e 1.2 Hz), 7.45 (H-8, dd, J 7.9, e 1.2 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 7.8 e 1.7 Hz), 8.28 (H-5, dd, J 7.9, 1.7 Hz);

RMN ¹³H : 114.5 (C-3), 118.1 (C-8), 123.8 (C-10), 125.3 (C-6), 125.6 (C-5), 128.2 (C-3',5'), 131.3 (C-1'), 131.7 (C-4'), 133.5 (C-7), 134.8 (C-2',6'), 156.7 (C-9), 159.9 (C-2), 174.6 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 290 (M⁺, 81), 262 (25), 255 (37), 199 (10), 170 (12), 163 (10), 121 (19), 120 (100), 99 (20), 92 (85).

3',4'-Cloroflavona (54.e) (94.3 %); p.f. = 206-208 °C;

RMN ¹H : 6.74 (H-3, s), 7.41 (H-6, dt, J 7.4 e 1.1 Hz), 7.54 (H-8, dd, J 7.9 e 1.1 Hz), 7.57 (H-3', d, J 8.5 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 7.9 e 1.7 Hz), 7.71 (H-6', dd, J 8.5 e 2.1 Hz), 7.99 (H-2', d, J 2.1 Hz), 8.21 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³H : 108.3 (C-3), 118.0 (C-8), 124.0 (C-10), 125.2 (C-6), 125.5 (C-2'), 125.9 (C-5), 128.1 (C-2'), 131.1 (C-5'), 131.9 (C-1'), 133.8 (C-3'), 134.0 (C-7), 136.0 (C-4'), 156.2 (C-9), 160.8 (C-2), 177.8 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 290 (M⁺, 100), 289 (22), 262 (55), 255 (20), 199 (13), 170 (10), 163 (10), 121 (11), 120 (84), 99 (17), 92 (54).

4'-Cloroflavona (54.f) (94.3 %); p.f. = 185-187 °C (lit.¹⁶⁴ 188-189 °C);

RMN ¹H : 6.78 (H-3, s), 7.42 (H-6, dt, J 7.0 e 1.2 Hz), 7.50 (H-3',5', d, J 8.9 Hz), 7.55 (H-8, ddd, J 8.5, 1.2 e 0.5 Hz), 7.71 (H-7, dt, J 8.5 e 1.7 Hz), 7.86 (H-2',6', d, J 8.9 Hz), 8.22 (H-5, ddd, J 7.9, 1.7 e 0.5 Hz);

RMN ¹³H : 107.6 (C-3), 118.0 (C-8), 123.8 (C-10), 125.3 (C-6), 125.7 (C-5), 127.5 (C-2',6'), 129.3 (C-3',5'), 130.1 (C-1'), 133.9 (C-7), 137.8 (C-4'), 156.1 (C-9), 162.1 (C-2), 178.2 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 256 (M⁺, 100), 255 (32), 228 (50), 221 (21), 165 (16), 136 (21), 121 (13), 120 (85), 101 (14), 92 (60).

4'-Metilflavona (54.g) (99.1 %); p.f. = 99-101 °C (lit.²⁸⁶ 116 °C);

RMN ¹H : 2.43 (CH₃, s), 6.83 (H-3, s), 7.31 (H-3',5', d, J 8.4 Hz), 7.41 (H-6, dt, J 7.5 e 1.1 Hz), 7.55 (H-8, dd, J 8.2 e 1.1 Hz), 7.69 (H-7, dt, J 8.2 e 1.7 Hz), 7.81 (H-2',6', d, J 8.4 Hz), 8.22 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³H : 21.5 (CH₃), 106.8 (C-3), 118.0 (C-8), 123.8 (C-10), 125.2 (C-6), 125.6 (C-5), 126.2 (C-3',5'), 128.8 (C-1'), 129.7 (C-2',6'), 133.7 (C-7), 142.3 (C-4'), 156.2 (C-9), 163.7 (C-2), 178.5 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 236 (M⁺, 100), 235 (35), 221 (40), 208 (47), 178 (10), 165 (9), 121 (18), 120 (62), 116 (38), 115 (45), 104 (21), 92 (40).

4'-Metoxiflavona (54.h) (96.7 %); p.f. = 146-148 °C (lit.¹⁶⁴ 156-158 °C);

RMN ¹H : 3.88 (OCH₃, s), 6.77 (H-3, s), 7.01 (H-3',5', d, J 9.0 Hz), 7.40 (H-6, dt, J 7.5 e 1.0 Hz), 7.54 (H-8, dd, J 8.2 e 1.0 Hz), 7.68 (H-7, dt, J 8.2 e 1.7 Hz), 7.88 (H-2',6', d, J 9.0 Hz), 8.22 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³H : 55.5 (CH₃), 106.0 (C-3), 114.4 (C-3',5'), 117.9 (C-8), 123.8 (C-10), 123.9 (C-1'), 125.1 (C-6), 125.6 (C-5), 128.0 (C-2',6'), 133.6 (C-7), 156.1 (C-9), 162.4 (C-4'), 163.5 (C-2), 178.3 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 252 (M⁺, 100), 251 (43), 237 (15), 224 (24), 221 (17), 209 (29), 181 (24), 152 (18), 132 (90), 120 (18), 117 (34), 92 (41).

4.1.1.1.2 - Flavonas com substituintes hidroxilo, metoxilo e benziloxilo na posição 5.

O método usado é similar ao apresentado em 4.1.1.1.1, excepto nas quantidades usadas:

- 0.5 mmole de 2'-hidroxicalcona apropriada, 11.8 μ mole (3 mg) de iodo e 5 ml de DMSO.

Quando se utilizou a 2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-4-metoxicalcona ou a 3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-4-metoxicalcona obteve-se uma mistura de duas flavonas. Estas, dissolvidas em clorofórmio (10 ml), foram separadas por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo:clorofórmio (1:1). Recolheram-se duas fracções com valores de R_f 0.3 e 0.6. Verificou-se que a de R_f 0.3 é constituída pela flavona do tipo (55) e a de R_f 0.6 pela flavona do tipo (31). Todas as flavonas obtidas foram cristalizadas em etanol.

4',5-Dimetoxiflavona (26.a) (93.2 %); p.f. = 120-123 °C;

RMN ¹H : 3.88 (4'-OCH₃, s), 4.00 (5-OCH₃, s), 6.66 (H-3, s), 6.82 (H-6, d, J 8.3 Hz), 7.00 (H-3',5', d, J 8.8 Hz), 7.12 (H-8, d, 8.4 Hz), 7.56 (H-7, t, J 8.4 Hz), 7.84 (H-2',6', d, J 8.4 Hz);

RMN ¹³C : 55.5 (5-OCH₃), 56.5 (4'-OCH₃), 106.3 (C-8), 107.7 (C-3), 110.1 (C-8), 114.4 (C-3',5'), 114.5 (C-10), 123.7 (C-1'), 127.8 (C-2',6'), 133.6 (C-7), 158.2 (C-9), 159.7 (C-5), 161.1 (C-2), 162.2 (C-4'), 178.4 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 282 (M⁺, 100), 281 (56), 265 (15), 253 (42), 237 (16), 236 (69), 149 (42), 135 (10), 132 (38), 121 (15), 113 (10), 107 (15).

3',4',5,5',7-Pentametoxiflavona (26.b) (87.3 %); p.f. = 186-188 °C (lit.²⁷⁸ 176-178 °C);

RMN ¹H : 3.92 (4'-OCH₃), 3.93 (7-OCH₃, s), 3.95 (3',5',5-OCH₃, s), 6.37 (H-6, d, J 2.3 Hz), 6.56 (H-8, d, J 2.3 Hz), 6.61 (H-3, s), 7.06 (H-2',6', s);

RMN ¹³C : 55.7 (5-OCH₃), 56.2 (3',5'-OCH₃), 56.3 (7-OCH₃), 60.9 (4'-OCH₃), 92.8 (C-8), 96.1 (C-6), 103.2 (C-2',6'), 108.7 (C-3), 109.0 (C-10), 126.6 (C-1'), 140.6 (C-4'), 153.4 (C-3',5'), 159.7 (C-9), 160.4 (C-5), 160.7 (C-2), 164.0 (C-7), 177.5 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 372 (M⁺, 100), 371 (45), 357 (9), 355 (10), 343 (23), 341 (14), 326 (27), 325 (15), 307 (9), 195 (7), 181 (21).

7-Benziloxi-5-hidroxi-4'-metoxiflavona (55.c) (50 %); p.f. = 198-201 °C;
 RMN ¹H : 3.82 (OCH₃, s), 5.06 (7-OCH₂C₆H₅, s), 6.36 (H-6, d, J 2.2 Hz),
 6.46 (H-8, d, J 2.2 Hz), 6.46 (H-3, s), 6.91 (H-3',5', d, J 8.9 Hz), 7.71
 (H-2',6', d, J 8.9 Hz), 7.32-7.42 (5H, 7-OCH₂C₆H₅, m), 12.75 (OH-5, s);
 RMN ¹³C : 55.4 (OCH₃), 70.3 (7-OCH₂C₆H₅), 93.2 (C-8), 98.7 (C-6),
 104.0 (C-3), 105.5 (C-10), 114.3 (C-3',5'), 123.1 (C-1'), 127.4 (C-2',6'),
 127.8 (C-2,6 de 7-OCH₂C₆H₅), 128.1 (C-4 de 7-OCH₂C₆H₅), 128.6 (C-3,5
 de 7-OCH₂C₆H₅), 135.7 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅), 157.4 (C-9), 162.0 (C-4'),
 162.5 (C-5), 163.8 (C-2), 164.3 (C-7), 182.1 (C-4);
 EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 375 [(M+H)⁺, 51], 374 (M⁺, 11), 373 (7),
 359 (2), 285 (5), 284 (4), 268 (2), 135 (8), 133 (3), 105 (1), 103 (1), 91 (100).

5,7-Dibenziloxi-4'-metoxiflavona (31.c) (39 %); p.f. = 163-166 °C;
 RMN ¹H : 3.85 (OCH₃, s), 5.10 (7-OCH₂C₆H₅, s), 5.22 (5-OCH₂C₆H₅, s),
 6.47 (H-6, d, J 2.6 Hz), 6.57 (H-3, s), 6.63 (H-8, d, J 2.6 Hz), 6.97 (H-3',5',
 d, J 7.5 Hz), 7.79 (H-2',6', d, J 7.5 Hz), 7.34-7.41 (8H, 5,7-OCH₂C₆H₅, m),
 7.60 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 8.4 Hz);
 RMN ¹³C : 55.5 (OCH₃), 70.5 (5-OCH₂C₆H₅), 70.7 (7-OCH₂C₆H₅), 94.2
 (C-8), 98.3 (C-6), 107.7 (C-3), 109.8 (C-10), 114.3 (C-3',5'), 123.9 (C-1'),
 126.6-128.7 (5,7-OCH₂C₆H₅), 127.6 (C-2',6'), 135.7 (C-1 de 5-OCH₂C₆H₅),
 136.4 (C-1 de 7-OCH₂C₆H₅), 159.7 (C-5,9), 160.6 (C-2), 162.0 (C-4'),
 162.8 (C-7), 177.3 (C-4);
 EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 465 [(M+H)⁺, 38], 375 (5), 374 (5), 181 (5),
 135 (5), 119 (3), 103 (3), 91 (100).

8-Benzil-7-benziloxi-5-hidroxi-4'-metoxiflavona (55.d) (66 %);
 p.f. = 190-191 °C;

RMN ¹H : 3.84 (OCH₃, s), 4.21 (8-CH₂C₆H₅, s), 5.10 (7-OCH₂C₆H₅, s),
 6.46 (H-6, s), 6.52 (H-3, s), 6.93 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.69 (H-2',6', d,
 J 8.7 Hz), 7.17-7.34 (10H, 7-OCH₂C₆H₅, 8-CH₂C₆H₅, m), 12.94 (OH-5, s);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 465 [M+H]⁺, 100], 464 (M⁺, 60), 374 (21), 373 (50), 357 (10), 345 (5), 329 (5), 105 (10), 91 (40).

8-Benzil-5,7-dibenziloxi-4'-metoxiflavona (31.d) (20 %);

p.f. = 198-199°C;

RMN ¹H : 3.84 (OCH₃, s), 4.26 (8-CH₂C₆H₅, s), 5.07 (7-OCH₂C₆H₅, s), 5.22 (5-OCH₂C₆H₅, s), 6.50 (H-6, s), 6.56 (H-3, s), 6.93 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.67 (H-2',6', d, J 8.7 Hz), 7.21-7.38 (13H de 5,7-OCH₂C₆H₅ e de 8-CH₂C₆H₅, m) 7.58 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 9.4 Hz);

EM IE m/z (int. rel.) : 554 (M⁺, 1), 464 (1), 374 (1), 260 (18), 197 (14), 133 (11), 117 (69), 105 (100), 91 (74).

5-Hidroxiavona (56); p.f. = 153-154 °C; (lit.²⁷³ 158-159 °C)

RMN ¹H : 6.74 (H-3, s), 6.82 (H-6, d, J 8.3 Hz), 7.00 (H-8, d, J 8.4 Hz), 7.50-7.58 (H-3',4',5', m), 7.55 (H-7, t, J 8.4 Hz), 7.91 (H-2',6', d, J 7.6 Hz), 12.58 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 106.0 (C-3), 107.1 (C-8), 110.9 (C-10), 111.4 (C-6), 126.4 (C-2',6'), 129.1 (C-3',5'), 131.2 (C-1'), 132.1 (C-4'), 135.4 (C-7), 156.4 (C-9), 160.8 (C-5), 164.6 (C-2), 183.6 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 238 (M⁺, 100), 237 (29), 210 (38), 181 (9), 137 (14), 136 (62), 108 (56), 105 (38), 102 (25).

4.1.1.2 - Usando cloreto de paládio (II).

Refluxou-se durante 4 dias uma suspensão de 2'-hidroxicalcona adequada (2 mmoles) e cloreto de paládio (II) (355 mg, 2 mmoles) em metanol (50 ml). Após este período, filtrou-se a mistura e verteu-se o filtrado sobre água (100 ml). Extraíu-se a mistura resultante com clorofórmio (3 x 100 ml), e a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo e o resíduo obtido foi cromatografado numa coluna de sílica gel. Usando diclorometano como

eluente recolheu-se a flavanona e com clorofórmio eluiu-se a flavona correspondente. Os rendimentos obtidos foram os seguintes:

Substituintes	Flavona	Flavanona
H	85.1 %	10.0 %
4'-Cl	78.9 %	17.0 %
4'-OMe	89.2 %	7.7 %

Flavanona (57.a) (94 %); p.f. = 70-71 °C (lit.¹⁶⁴ 74-75 °C);

RMN ¹H : 2.87 (H_{eq}-3, dd J 3.0 e 16.9 Hz), 3.12 (H_{ax}-3, dd, J 13.2 e 16.9 Hz), 5.46 (H-2, dd, J 3.0 e 13.2 Hz), 7.03 (H-6, dt, J 7.6 e 1.2 Hz) 7.04 (H-8, dd, J 8.3 e 1.2 Hz), 7.36-7.49 (H-2',3',4',5',6', m), 7.49 (H-7, dt, J 8.3 e 1.9 Hz), 7.92 (H-5, dd, J 8.1 e 1.9 Hz);

RMN ¹³C : 44.6 (C-3), 79.5 (C-2), 118.1 (C-8), 120.9 (C-10), 121.5 (C-6), 126.1 (C-2',6'), 127.0 (C-5), 128.7 (C-4'), 128.8 (C-3',5'), 136.4 (C-7), 138.7 (C-1'), 161.5 (C-9), 191.9 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 224 (M⁺, 100), 223 (73), 207 (17), 147 (66), 146 (13), 131 (9), 121 (32), 120 (95), 104 (59), 103 (32), 93 (12), 92 (59), 91 (13).

4'-Cloroflavanona (57.f) (95 %); p.f. = 82-83 °C (lit.¹⁶⁴ 85-86 °C);

RMN ¹H : 2.86 (H_{eq}-3, dd, J 3.6 e 16.9 Hz), 3.03 (H_{ax}-3, dd, J 12.5 e 16.9 Hz), 5.64 (H-2, dd, J 3.6 e 12.5 Hz), 7.04 (H-8, dd, J 8.1 e 1.8 Hz), 7.06 (H-6, dt, J 6.2 e 1.8 Hz), 7.41 (H-2',3',5',6', AB J 15.2 Hz), 7.51 (H-7, dt, J 8.1 e 1.8 Hz), 7.92 (H-5, dd, J 8.1 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 44.4 (C-3), 78.6 (C-2), 117.9 (C-8), 120.8 (C-10), 121.7 (C-6), 126.9 (C-5), 127.4 (C-2',6'), 128.9 (C-3',5'), 134.4 (C-1'), 136.1 (C-7), 137.2 (C-4'), 161.1 (C-9), 191.3 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 258 (M⁺, 58), 257 (32), 241 (6), 223 (5), 165 (4), 147 (35), 146 (9), 138 (35), 137 (4), 125 (4), 121 (18), 120 (100), 103 (14), 102 (7), 101 (7), 93 (4), 92 (34).

4'-Metoxiflavanona (57.h) (79 %); p.f. = 85-87 °C (lit.¹⁶⁴ 96-98 °C);

RMN ¹H : 2.85 (H_{eq}-3, dd, J 2.7 e 16.8 Hz), 3.10 (H_{ax}-3, dd, J 13.3 e 16.8 Hz), 3.82 (OCH₃, s), 5.42 (H-2, dd, J 2.7 e 13.3 Hz), 6.95 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.02 (H-8, d, J 7.7 Hz), 7.04 (H-6, t, J 7.6 Hz), 7.40 (H-2',6', d, J 8.7 Hz), 7.49 (H-7, dt, J 7.7 e 1.3 Hz), 7.92 (H-5, dd, J 7.3 e 1.3 Hz);

RMN ¹³C : 44.5 (C-3), 55.4 (OCH₃), 79.4 (C-2), 114.2 (C-3',5'), 118.1 (C-8), 120.9 (C-10), 121.5 (C-6), 127.0 (C-5), 127.8 (C-2',6'), 130.7 (C-1'), 136.2 (C-7), 160.0 (C-4'), 161.6 (C-9), 192.3 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 254 (M⁺, 37), 253 (28), 239 (3), 237 (5), 223 (3), 211 (1), 165 (1), 161 (3), 147 (6), 134 (100), 121 (22), 120 (6), 119 (21), 108 (8), 92 (15), 91 (20).

4.1.1.3 - Usando cloreto de paládio (II) e 1,4-benzoquinona.

Refluxou-se durante 4 dias uma suspensão de 2'-hidroxi-4-metoxicalcona (508 mg, 2 mmoles), cloreto de paládio (II) (35.5 mg, 0.2 mmole) e 1,4-benzoquinona (1.1 g, 10 mmoles) em metanol (50 ml). Após este período, filtrou-se a mistura e verteu-se o filtrado sobre água (100 ml). Extraíu-se a mistura resultante com clorofórmio (3 x 100 ml), e a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo e os componentes da mistura obtida foram purificados por cromatografia de camada fina de sílica. Com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (1:1) como eluente recolheu-se a 2'-hidroxi-4-metoxicalcona, (**37.h**) (5 %) (R_f = 0.7), a 4'-metoxiflavanona, (**57.h**) (11 %) (R_f = 0.6), e a 4'-metoxiflavona correspondente, (**54.h**) (73 %) (R_f = 0.2).

4.1.1.4 - Usando cloreto de paládio (II) e cloreto de cobre (II) hidratado.

Refluxou-se durante 4 dias uma suspensão de 2'-hidroxicalcona (2 mmole), cloreto de paládio (II) (35.5 mg, 0.2 mmole) e cloreto de cobre

(II) di-hidratado (1,7 g, 10 mmoles) em metanol (50 ml). Após este período, filtrou-se a mistura e verteu-se o filtrado sobre água (100 ml). Extraíu-se a mistura resultante com clorofórmio (3 x 100 ml), e a fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo e os componentes da mistura obtida foram purificados por cromatografia de camada fina de sílica. Com uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (1:1) como eluente recolheram-se as 3,3-dicloroflavanonas ($R_f = 0.8$), a 2'-hidroxicalcona ($R_f = 0.7$) e as flavanonas ($R_f = 0.6$) e flavonas ($R_f = 0.2$) correspondentes. Os rendimentos obtidos, após cristalizações em etanol, foram os seguintes:

Substituintes	3,3-(Cl) ₂ flavanona	2'-(OH)calcona	Flavanona	Flavona
H	30 %	10 %	33 %	12 %
4'-Cl*	35 %	10 %	25 %	11 %
4'-OMe*	25 %	22 %	25 %	14 %

* No caso das calconas estes substituintes encontram-se na posição 4.

3,3-Dicloroflavanona (59.a); p.f. = 142-144 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 61.55 %; H, 3.42 %; Calculado para C₁₅H₁₀O₂Cl₂: C, 61.44 %; H, 3.44 %;

RMN ¹H : 5.49 (H-2, s), 7.12 (H-8, dd, J 8.0 e 1.0 Hz), 7.21 (H-6, dt, J 7.2 e 1.0 Hz), 7.44-7.51 (H-3',4',5', m), 7.62 (H-7, dt, J 8.0 e 1.7 Hz), 7.69-7.73 (H-2',6', m), 8.08 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 85.0 (C-3), 85.8 (C-2), 116.4 (C-10), 118.1 (C-8), 123.3 (C-6), 129.9 (C-5), 127.9 (C-2',6'), 129.4 (C-3',5'), 129.5 (C-4'), 132.4 (C-1'), 137.2 (C-7), 160.2 (C-9), 180.5 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 292 (M⁺, 35), 221 (15), 172 (26), 165 (9), 137 (7), 121 (18), 120 (100), 102 (16), 92 (32).

3,3,4'-Tricloroflavanona (59.f); p.f. = 129-130 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 54.98 %; H, 2.77 %; Calculado para C₁₅H₉O₂Cl₃: C, 55.00 %; H, 2.77 %;

RMN ¹H : 5.46 (H-2, s), 7.12 (H-8, d, J 8.3 Hz), 7.21 (H-6, t, J 7.4 Hz), 7.45 (H-3',5', d, J 8.4 Hz), 7.63 (H-7, t, J 8.2 Hz), 7.64 (H-2',6', d, J 8.2 Hz), 8.07 (H-5, dd, J 7.9 e 1.4 Hz);

RMN ¹³C : 85.3 (C-3), 85.6 (C-2), 116.9 (C-10), 118.6 (C-8), 124.0 (C-6), 128.8 (C-2',6'), 130.1 (C-5), 131.3 (C-1'), 131.5 (C-3',5'), 136.6 (C-4'), 137.9 (C-7), 160.5 (C-9), 180.7 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 326 (M⁺, 27), 255 (14), 206 (41), 136 (32), 120 (100), 92 (60).

3,3-Dicloro-4'-metoxiflavanona (59.h); p.f.= 128-130 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 59.51 %; H, 3.72 %; Calculado para C₁₆H₁₂O₃Cl₂: C, 59.47 %; H, 3.74 %;

RMN ¹H : 3.86 (OCH₃, s), 5.43 (H-2, s), 6.99 (H-3',5', d, J 9.1 Hz), 7.11 (H-8, ddd, J 8.3, 1.1 e 0.4 Hz), 7.19 (H-6, dt, J 7.5 e 1.1 Hz), 7.60 (H-7, dt, J 8.3 e 1.7 Hz), 7.62 (H-2',6', d, J 9.1 Hz), 8.06 (H-5, ddd, J 7.8, 1.7 e 0.4 Hz);

RMN ¹³C : 55.3 (OCH₃), 85.5 (C-2), 85.5 (C-3), 113.4 (C-3',5'), 116.5 (C-10), 118.1 (C-8), 123.2 (C-6), 124.6 (C-1'), 129.5 (C-5), 130.7 (C-2',6'), 137.2 (C-7), 160.3 (C-9), 160.8 (C-4'), 180.6 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 322 (M⁺, 82), 251 (52), 202 (100), 187 (64), 167 (58), 159 (47), 152 (45), 132 (71), 120 (73), 92 (86).

4.1.2 - Modificação do método de Baker-Venkataraman.**4.1.2.1 - Síntese das 5-hidroxi-flavonas e das 3-aroíl-5-hidroxi-flavonas.**

A uma solução de hidroxacetofenona adequada (3 mmoles) em acetona (30 ml) adicionou-se cloreto de aroílo adequadamente substituído (1.5 mmoles

por grupo hidroxilo da acetofenona) e carbonato de potássio anidro (6 mmoles por grupo hidroxilo da acetofenona). A mistura reaccional foi refluxada com agitação magnética, durante 8 horas. Seguidamente deixou-se arrefecer essa mistura à temperatura ambiente e filtrou-se para remover os sais inorgânicos. Estes e o interior do balão usado para efectuar a reacção foram lavados com clorofórmio (2 x 20 ml), que se adicionou ao filtrado. A fase orgânica resultante foi lavada sucessivamente com uma solução (3 x 50 ml) de ácido clorídrico a 2 % e com água, tendo sido, seguidamente, passada por sulfato de sódio anidro. Os solventes presentes foram removidos com o auxílio do evaporador rotativo, tendo-se obtido um sólido amarelo.

A análise qualitativa deste sólido, em cada caso, por cromatografia de camada fina de sílica, revelou a presença de vários compostos, com R_f muito próximos e que, por esse facto, foram usados no passo seguinte sem purificação prévia.

Adicionou-se à mistura sólida, de cor amarela, obtida no passo anterior, ácido acético glacial (20 ml) e ácido sulfúrico (1 ml). Refluxou-se a solução resultante (130 °C), com agitação magnética, durante duas horas. Após este período retirou-se o sistema de aquecimento e verteu-se a mistura reaccional sobre água destilada (30 ml) e gelo (50 g). O sólido formado foi recolhido por filtração, lavado com água destilada e dissolvido em clorofórmio (40 ml). Esta fase orgânica resultante foi lavada com água e seca através de sulfato de sódio anidro; seguidamente o solvente presente foi removido com o auxílio do evaporador rotativo. Os componentes da mistura sólida resultante, dissolvidos em clorofórmio (15 ml), foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo:clorofórmio (7:3). Recolheram-se duas fracções com valores de R_f muito próximos. Nos diversos casos a de maior R_f era constituída pelas 5-hidroxi flavonas e a de menor R_f pelas 3-aroil-5-hidroxi flavonas. Após cristalização em etanol, obtiveram-se as

5-hidroxi flavonas e as 3-aroíl-5-hidroxi flavonas com os seguintes rendimentos:

Substituintes	5-(OH)flavona	3-aroíl-5-(OH)flavona
4-Me*	41 %	30 %
4-OMe*	70 %	14 %
4-Cl*	34 %	36 %

* O grupo aroíl também tem um substituinte igual na posição 5'.

Porém, a purificação da 3',4',5'-trimetoxi-5,7-di-hidroxi flavona foi feita de modo diferente. Após a obtenção do sólido por precipitação, este foi dissolvido em acetona (100 ml) e purificado por cromatografia de coluna de sílica, usando também acetona como eluente. Depois de se ter evaporado o solvente à secura com auxílio do evaporador rotativo, o resíduo sólido obtido foi cristalizado em etanol. Obteve-se, após cristalização em etanol, a 3',4',5'-trimetoxi-5,7-di-hidroxi flavona com um rendimento de 42 %.

3',4',5'-Trimetoxi-5,7-di-hidroxi flavona (16); p.f. = 287-289 °C

(lit.¹⁴³ 274 °C);

RMN ¹H (DMSO-d₆) : 3.77 (4'-OCH₃, s), 3.88 (3',5'-OCH₃, s), 6.19 (H-6, d, J 2.1 Hz), 6.54 (H-8, d, J 2.1 Hz), 7.03 (H-3, s), 7.29 (H-2',6', s), 10.90 (OH-7, s), 12.84 (OH-5, s);

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 55.3 (3',5'-OCH₃), 60.2 (4'-OCH₃), 94.3 (C-8), 99.0 (C-6), 103.8 (C-3), 104.0 (C-2',6'), 105.0 (C-10), 126.0 (C-1'), 140.7 (C-4'), 153.2 (C-3',5'), 157.4 (C-9), 161.4 (C-5), 163.0 (C-2), 164.4 (C-7), 181.9 (C-4);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 345 (M⁺, 8).

5-Hidroxi-4'-metilflavona (64.a); p.f. = 183-185 °C;

Encontrado : C, 76.36 %; H, 4.71 %; Calculado para C₁₆H₁₂O₃ : C, 76.18 %; H, 4.79 %.

RMN ¹H : 2.44 (CH₃, s), 6.70 (H-3, s), 6.80 (H-6, dd, J 8.3 e 0.8 Hz), 6.99 (H-8, dd, J 8.4 e 0.8 Hz), 7.32 (H-3',5', d, J 8.3 Hz), 7.53 (H-7, t, J 8.4 Hz), 7.80 (H-2',6', d, J 8.3 Hz), 12.61 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 21.6 (CH₃), 105.5 (C-3), 107.0 (C-8), 110.9 (C-10), 111.4 (C-6), 126.4 (C-3',5'), 128.5 (C-1'), 129.9 (C-2',6'), 135.3 (C-7), 142.8 (C-4'), 156.5 (C-9), 160.9 (C-5), 164.8 (C-2), 183.6 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 252 (M⁺, 100), 251 (26), 237 (20), 224 (32), 195 (12), 181 (13), 137 (15), 136 (59), 115 (42), 108 (56).

3-Benzoíl-5-hidroxi-4',5''-dimetilflavona (65.a); p.f. = 226-228 °C;

Encontrado : C, 78.08 %; H, 4.82 %; Calculado para C₃₄H₁₈O₄ : C, 77.82 %; H, 4.90 %.

RMN ¹H : 2.33 e 2.37 (CH₃, s), 6.83 (H-6, dd, J 7.9 e 0.8 Hz), 7.00 (H-8, dd, J 8.2 e 0.8 Hz), 7.15 (H-4',6', d, J 8.1 Hz), 7.22 (H-3,5, d, J 8.5 Hz), 7.54 (H-3'',7'', d, J 8.1 Hz), 7.58 (H-7, t, J 8.2 Hz), 7.83 (H-3',5', d, J 8.5 Hz), 12.21 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 27.7 e 27.7 (CH₃), 107.5 (C-8), 110.7 (C-10), 112.2 (C-6), 121.4 (C-3), 129.0 (C-1',3',5'), 130.0 (C-2',6',3'',4'',6'',7''), 135.1 (C-2''), 136.3 (C-7), 142.9 (C-4'), 145.4 (C-5''), 156.8 (C-9), 161.5 (C-5), 164.0 (C-2), 182.1 (C-4), 192.6 (C-1'');

EM IE m/z (int. rel.) : 370 (M⁺, 100), 369 (54), 355 (29), 342 (36), 341 (81), 327 (34), 279 (53), 251 (8), 235 (14), 206 (17), 143 (55), 119 (65), 115 (15).

4'-Cloro-5-hidroxi-flavona (64.b); p.f. = 186-187 °C;

RMN ¹H : 6.67 (H-3, s), 6.80 (H-6, dd, J 8.3 e 0.8 Hz), 6.97 (H-8, dd, J 8.3 e 0.8 Hz), 7.49 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.53 (H-7, t, J 8.3 Hz), 7.82 (H-2',6', d, J 8.7 Hz), 12.46 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 106.2 (C-3), 106.5 (C-8), 110.9 (C-10), 111.7 (C-6), 127.7 (C-2',6'), 129.5 (C-3',5'), 129.8 (C-1'), 135.5 (C-7), 138.4 (C-4'), 156.4 (C-9), 161.0 (C-5), 163.4 (C-2), 183.4 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 272 (M⁺, 100), 271 (5), 244 (11), 237 (4), 181 (3), 163 (39), 152 (11), 136 (53), 122 (10), 108 (62), 101 (10).

3-Benzoíl-4',5''-dicloro-5-hidroxi flavona (65.b); p.f. = 163-165 °C;

RMN ¹H : 6.87 (H-6, d, J 7.9 Hz), 7.03 (H-8, d, J 8.3 Hz), 7.36 (H-4'',6'', d, J 8.6 Hz), 7.42 (H-3',5', d, J 8.6 Hz), 7.56 (H-3'' e 7'', d, J 8.6 Hz), 7.63 (H-7, t, J 8.3 Hz), 7.86 (H-2',6', d, J 8.6 Hz), 12.04 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 107.1 (C-8), 110.2 (C-10), 112.3 (C-6), 121.0 (C-3), 129.4 (C-2',6'), 129.4 (C-3'',7''), 129.6 (C-1'), 129.9 (C-3',5'), 130.7 (C-4'',6''), 135.2 (C-2''), 136.4 (C-7), 138.6 (C-4'), 140.9 (C-5''), 156.2 (C-9), 161.1 (C-5), 162.6 (C-2), 181.4 (C-4), 191.0 (C-1'');

EM IE m/z (int. rel.) : 410 (M⁺, 100), 409 (16), 381 (66), 347 (9), 299 (31), 275 (5), 271 (4), 215 (4), 187 (8), 163 (53), 139 (65), 136 (11), 111 (66).

5-Hidroxi-4'-metoxi flavona (27); (Caracterizada em cap. B₂ - 2.7

3-Benzoíl-5-hidroxi-4',5''-dimetoxi flavona (65.c); p.f. = 172-175 °C (lit.²⁷³ 177.5-178 °C);

RMN ¹H : 3.79 e 3.84 (OCH₃, s), 6.83 (H-6, dd, J 8.2 e 0.9 Hz), 6.86 (H-4'',6'', d, J 8.9 Hz), 6.89 (3',5', d, J 8.9 Hz), 7.00 (H-8, dd, J 8.3 e 0.9 Hz), 7.57 (H-7, t, J 8.3 Hz), 7.64 (H-3'',7'', d, J 8.9 Hz), 7.91 (H-2',6', d, J 8.9 Hz), 12.27 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 55.4 e 55.5 (OCH₃), 107.0 (C-8), 110.2 (C-10), 111.7 (C-6), 114.2 (C-3',5'), 114.3 (C-4'',6''), 120.3 (C-3), 123.6 (C-1'), 128.2 (C-2''), 130.4 (C-3'',7''), 131.9 (C-2',6'), 135.8 (C-7), 156.3 (C-9), 161.1 (C-5), 162.5 (C-4'), 163.1 (C-5''), 164.4 (C-2), 181.7 (C-4), 191.2 (C-1'');

EM IE m/z (int. rel.) : 402 (M⁺, 100), 401 (32), 387 (18), 374 (21), 373 (57), 359 (17), 343 (11), 295 (34), 267 (12), 238 (11), 223 (10), 159 (46), 135 (81), 107 (16).

4.1.3 - Método de Baker-Venkataraman.

4.1.3.1 Síntese de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenonas.

Adicionou-se cloreto de aroílo adequadamente substituído (30.4 mmoles) a uma solução de 2',6'-di-hidroxi-acetofenona (2.1 g, 13.8 mmoles) em piridina (30 ml). A mistura reaccional foi deixada à temperatura ambiente, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel, durante duas horas.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (200 ml) e gelo (200 g) e acidificou-se (pH = 6) com ácido clorídrico a 10 %. Filtrou-se o sólido obtido e lavou-se com água destilada (2 x 150 ml). Dissolveu-se em diclorometano (150 ml) o resíduo sólido obtido e a fase orgânica resultante foi lavada com água destilada (2 x 150 ml). A fase orgânica foi recolhida e seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo obtido, dissolvido em diclorometano (30 ml), foi purificado por cromatografia de coluna, usando clorofórmio como eluente. Evaporou-se o solvente à secura e cristalizou-se o produto obtido em etanol. Esse produto, de acordo com o cloreto de aroílo inicialmente usado, foi um dos seguintes:

2',6'-Di(4-metilbenzoíloxi)-acetofenona (69.a) (89.4 %);

p.f. = 99-101 °C;

RMN ¹H : 2.45 (CH₃ de aroílo, s), 2.46 (2-CH₃, s), 7.21 (H-3',5', d, J 8.2 Hz), 7.31 (H-3,5 de aroílo, d, J 8.2 Hz), 7.52 (H-4', t, J 8.2 Hz), 8.05 (H-2,6 de aroílo, d, J 8.2 Hz);

RMN ¹³C : 21.8 (CCH₃ de aroílo), 31.4 (2-CCH₃), 120.6 (C-3',5'), 125.9 (C-1 de aroílo), 128.5 (C-1'), 129.5 (C-3,5 de aroílo), 130.4 (C-2,6 de aroílo), 130.8 (C-2',6'), 145.0 (C-4 de aroílo), 148.0 (C-4'), 164.6 (C=O de aroílo), 198.5 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 388 (M⁺, 10), 370 (1), 227 (3), 136 (1), 120 (32), 119 (100).

2',6'-Di(4-metoxibenzoíloxi)-acetofenona (69. b) (88.0 %);

p.f. = 138-140 °C;

RMN ¹H : 2.46 (2-CH₃, s), 3.89 (OCH₃, s), 7.20 (H-3',5', d, J 8.2 Hz), 6.98 (H-3,5 de aroílo, d, J 9.0 Hz), 7.51 (H-4', t, J 8.2 Hz), 8.12 (H-2,6 de aroílo, d, J 9.0 Hz);

RMN ¹³C : 31.4 (2-CH₃), 55.6 (OCH₃), 114.0 (C-3,5 de aroílo), 120.5 (C-3',5'), 120.9 (C-1 de aroílo), 128.5 (C-1'), 130.7 (C-2',6'), 132.5 (C-2,6 de aroílo), 148.1 (C-4'), 164.2 (C-4 e C=O de aroílo), 198.6 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 420 (M⁺, 38), 402 (13), 373 (5), 243 (17), 152 (8), 137 (29), 136 (100), 135 (75).

2',6'-Dibenzoíloxi-acetofenona (69. c) (93.2 %); p.f. = 104-105 °C;

RMN ¹H : 2.48 (2-CH₃, s), 7.23 (H-3',5', d, J 8.0 Hz), 7.51 (H-3,5 de aroílo, t, J 7.3 Hz), 7.54 (H-4', t, J 8.0 Hz), 7.66 (H-4 de aroílo, t, J 7.3 Hz), 7.82 (H-2,6 de aroílo, d, J 7.3 Hz);

RMN ¹³C : 31.4 (2-CH₃), 120.6 (C-3',5'), 124.4 (C-1'), 128.7 (C-1 de aroílo), 128.8 (C-3,5 de aroílo), 130.3 (C-2,6 de aroílo), 130.9 (C-2',6'), 134.1 (C-4 de aroílo), 148.0 (C-4'), 164.6 (C=O de aroílo), 198.4 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 360 (M⁺, 12), 342 (1), 239 (4), 238 (5), 213 (4), 132 (3), 106 (33), 105 (100).

4.1.3.2 - Síntese de 3-aroíl-5-hidroxiflavonas e 5-hidroxiflavonas.

A uma solução de 2',6'-di-aroíloxi-acetofenona (11.9 mmoles) em piridina (50 ml) adicionou-se carbonato de potássio anidro (6 g). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética, durante duas horas.

Deixou-se arrefecer aquela mistura à temperatura ambiente e filtrou-se para remover os sais inorgânicos. Seguidamente, verteu-se o filtrado sobre sobre água (200 ml) e gelo (200 g) e acidificou-se (pH = 6) com ácido clorídrico a 10 %. Filtrou-se o sólido obtido e lavou-se com água

(3 x 100 ml). Dissolveu-se o resíduo sólido obtido em diclorometano (200 ml) e lavou-se a fase orgânica resultante com água destilada (2 x 100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo. A análise qualitativa do resíduo sólido obtido, em cada caso, por cromatografia de camada fina de sílica, revelou a presença de vários compostos com R_f muito próximos e que, por esse facto, foi usado no passo seguinte sem purificação prévia.

À mistura sólida, de cor amarela, obtida no passo anterior, adicionou-se ácido acético glacial (50 ml) e ácido sulfúrico concentrado (2 ml). A solução resultante foi refluxada com agitação magnética, durante duas horas. Após este período, foi vertida sobre água (200 ml) e gelo (300 g). Filtrou-se o sólido obtido, lavou-se com água (4 x 100 ml) e dissolveu-se em clorofórmio (30 ml). A fase orgânica resultante foi lavada, sucessivamente, com uma solução de bicarbonato de sódio a 20 % (2 x 100 ml) e com água destilada (100 ml); sendo, em seguida, seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo.

O resíduo sólido obtido, dissolvido em clorofórmio (30 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica, usando clorofórmio como eluente. Após a evaporação do clorofórmio, o resíduo obtido foi cristalizado em etanol. Esta cristalização permitiu, em cada caso, obter a 3-aroíl-5-hidroxi-flavona com um rendimento de ~ 55 %. Verificou-se que a solução mãe de cristalização era constituída por dois componentes. Estes, após evaporação do etanol, foram dissolvidos em clorofórmio (15 ml), e separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo:diclorometano (7:3). Recolheram-se duas fracções de valores de R_f muito próximos. A de maior R_f era constituída, em cada caso, pela 5-hidroxi-flavona e a de menor R_f pela 3-aroíl-5-hidroxi-flavona. Após as respectivas cristalizações finais em etanol, obtiveram-se as 5-hidroxi-flavonas

e as 3-aroíl-5-hidroxi flavonas com bons rendimentos globais, os quais serão indicados a seguir:

Substituintes	5-(OH)flavona	3-aroíl-5-(OH)flavona
H	18.0 %	68.4 %
4-Me*	17.5 %	65.2 %
4-OMe*	17.1 %	66.3 %

* O grupo aroílo também tem um substituinte igual na posição 5''.

5-Hidroxi flavona (56) (Caracterizada em 4.1.1.1.2);

3-Benzóil-5-hidroxi flavona (65.d); p.f. = 171-173 °C; (lit.²⁷³ 177-178 °C)

RMN ¹H : 6.87 (H-6, d, J 8.3 Hz), 7.04 (H-8, d, J 7.9 Hz), 7.34-7.46 (H-3',4',4'',5',5'',6'', m), 7.56 (H-7, t, J 7.9 Hz), 7.62-7.65 (H-3'',7'', m), 7.93 (H-2',6', d, J 7.4 Hz), 12.18 (OH-5, s);

RMN ¹³C : 107.2 (C-8), 110.2 (C-10), 112.0 (C-6), 121.1 (C-3), 128.6 (C-2',6'), 128.9 (C-3',5'), 128.9 (C-3'',7''), 129.4 (C-4'',6''), 131.3 (C-1'), 131.9 (C-4'), 134.0 (C-5''), 136.1 (C-7), 136.9 (C-2''), 156.3 (C-9), 161.0 (C-5), 163.7 (C-2), 181.6 (C-4), 192.5 (C-1'');

EM IE m/z (int. rel.) : 342 (M⁺, 100), 341 (35), 313 (89), 297 (8), 265 (44), 257 (7), 237 (8), 207 (7), 178 (12), 152 (13), 129 (60), 105 (53), 102 (7).

4.2 - Síntese de 2-estirilcromonas.

A uma solução de (2-hidroxifenil)-[4-aryl-(1E,3E)-butadienil]cetona (2 mmoles), em DMSO (10 ml), adicionou-se uma quantidade catalítica de iodo (40 mg). Refluxou-se a mistura (190-200 °C), com agitação magnética, durante 30 minutos.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (100 ml) e gelo (100 g) e adicionou-se tiosulfato de sódio sólido (200-300 mg). Filtrou-se o sólido obtido, o qual foi,seguidamente, dissolvido em

diclorometano (150 ml) e lavado, sucessivamente, com uma solução de tiosulfato de sódio a 10 % (150 ml) e com água destilada (150 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo.

O resíduo sólido obtido em cada caso, dissolvido em clorofórmio (20 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica, usando-se como eluente o clorofórmio. Em seguida o solvente foi evaporado à secura.

Os resíduos sólidos obtidos no caso das 2-estirilcromonas só com substituintes no anel B foram cristalizadas em etanol, excepto no caso da 3',4'-dicloro-2-estirilcromona em que se usou uma mistura de diclorometano:ciclo-hexano; tendo-se obtido um só isómero com bom rendimento.

No caso das 2-estirilcromonas com substituintes na cadeia vinílica (metilo ou etilo) obtiveram-se misturas de 2 isómeros. Cada mistura, dissolvida em diclorometano (20 ml), foi separada nos seus constituintes por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (2:8). Após várias eluições recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída pelos isómeros (*Z*) das 2-estirilcromonas, (73) e (75), e a de menor R_f pelos isómeros (*E*), (72) e (74. b).

No caso da 2-estirilcromona não substituída cristalizou-se o produto em etanol e obteve-se só um isómero (*E*), (74. a). Contudo, para se saber se havia ou não o isómero (*Z*), mesmo que fosse em pequena quantidade, foi-se estudar a composição da água mãe de cristalização. Os seus constituintes foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente uma mistura de diclorometano:éter de petróleo (2:8). Após várias eluições recolheram-se três fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída por (*E*)-8-iodo-2-estirilcromona (76. b), a de R_f intermédio por (*E*)-6-iodo-2-estirilcromona (76. a) e a de menor R_f pela

(*E*)-estirilcromona já referida, em quantidades que serão referidas mais à frente.

(*E*)-2'-Cloro-2-estirilcromona (71. b) (92 %); p.f. = 179-182 °C
(lit.²⁸⁷ 191 °C);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 71.04 %; H, 3.78 %; Calculado para C₁₇H₁₁O₂Cl.1/4 H₂O : C, 71.09 %; H, 4.03 %;

RMN ¹H : 6.37 (H-3, s), 6.79 (H-α, d, 16.1 Hz), 7.29-7.48 (H-4',5',6', m), 7.40 (H-6, dt, J 7.5 e 1.2 Hz), 7.57 (H-8, dd, J 8.1 e 1.2 Hz), 7.70 (H-3', dd, J 9.4 e 3.3 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 8.1 e 1.7 Hz), 8.03 (H-β, d, J 16.1 Hz), 8.20 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 111.3 (C-3), 118.0 (C-8), 122.8 (C-α), 124.1 (C-10), 125.1 (C-6), 125.7 (C-5), 127.2 (C-6'), 127.2 (C-5'), 130.2 (C-3'), 130.6 (C-4'), 132.8 (C-β), 133.3 (C-2'), 133.8 (C-7), 134.7 (C-1'), 156.0 (C-9), 161.3 (C-2), 178.4 (C-4);

EM IE m/z : 282 (M⁺, 91), 281 (89), 265 (54), 247 (100), 218 (30), 162 (43), 127 (52), 126 (24), 121 (35), 120 (27), 109 (36), 92 (63).

(*E*)-2',4'-Dicloro-2-estirilcromona (71. c) (95 %); p.f. = 221-223 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 64.36 %; H, 3.16 %; Calculado para C₁₇H₁₀O₂Cl₂ : C, 64.38 %; H, 3.18 %;

RMN ¹H : 6.36 (H-3, s), 6.76 (H-α, d, 16.0 Hz), 7.30 (H-5', dd, J 8.7 e 2.1 Hz), 7.40 (H-6, dt, J 6.9 e 1.2 Hz), 7.46 (H-3', d, J 2.1 Hz), 7.55 (H-8, ddd, J 8.5, 1.2 e 0.4 Hz), 7.63 (H-6', d, J 8.7 Hz), 7.69 (H-7, dt, J 8.5 e 1.6 Hz), 7.92 (H-β, d, J 16.0 Hz), 8.19 (H-5, ddd, J 8.0, 1.6 e 0.4 Hz);

RMN ¹³C : 111.5 (C-3), 118.0 (C-8), 123.2 (C-α), 124.2 (C-10), 125.2 (C-6), 125.7 (C-5), 127.7 (C-5'), 127.9 (C-6'), 130.1 (C-3'), 131.5 (C-1'), 131.5 (C-β), 133.9 (C-7), 135.2 (C-2'), 135.9 (C-4'), 156.0 (C-9), 163.8 (C-2), 178.4 (C-4);

EM IE m/z : 316 (M⁺, 91), 315 (98), 299 (55), 281 (100), 246 (20), 223 (13), 218 (47), 196 (30), 189 (22), 161 (24), 126 (52), 121 (48), 120 (45), 109 (22), 92 (84)..

(E)-2',6'-Dicloro-2-estirilcromona (71.d) (99 %); p.f. = 180-183 °C;
Microanálise elementar; Encontrado : C, 64.27 %; H, 3.16 %; Calculado para C₁₇H₁₀O₂Cl₂ : C, 64.38 %; H, 3.18 %;

RMN ¹H : 6.39 (H-3, s), 6.97 (H-α, d, 16.5 Hz), 7.21 (H-4', d, J 8.0 Hz), 7.40 (H-3',5', d, J 8.0 Hz), 7.41 (H-6, t, J 8.9 Hz), 7.57 (H-8, d, J 8.1 Hz), 7.71 (H-β, d, J 16.5 Hz), 7.71 (H-7, dt, J 8.1 e 1.6 Hz), 8.21 (H-5, dd, J 8.0 e 1.6 Hz);

RMN ¹³C : 111.7 (C-3), 118.1 (C-8), 124.1 (C-10), 125.2 (C-6), 125.7 (C-5), 128.8 (C-α), 128.9 (C-3',5'), 129.7 (C-4'), 130.6 (C-3',5'), 132.5 (C-1'), 134.0 (C-7), 134.9 (C-β), 156.1 (C-9), 160.8 (C-2), 178.5 (C-4);

EM IE m/z : 316 (M⁺, 24), 281 (100), 246 (12), 218 (17), 189 (9), 161 (7), 126 (15), 120 (11), 92 (30).

(E)-3',4'-Dicloro-2-estirilcromona (71.e) (89 %); p.f. = 188-190 °C;
Microanálise elementar; Encontrado : C, 64.47 %; H, 3.57 %; Calculado para C₁₇H₁₀O₂Cl₂ : C, 64.38 %; H, 3.18 %;

RMN ¹H : 6.35 (H-3, s), 6.78 (H-α, d, 16.0 Hz), 7.41 (H-6', dd, J 8.3 e 2.2 Hz), 7.41 (H-6, dt, J 7.4 e 1.1 Hz), 7.50 (H-5', d, J 8.3 Hz), 7.51 (H-β, d, J 16.0 Hz), 7.52 (H-8, dd, J 8.2 e 1.1 Hz), 7.68 (H-2', d, J 2.2 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 8.2 e 1.7 Hz), 8.20 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 111.4 (C-3), 117.8 (C-8), 122.2 (C-α), 124.2 (C-10), 125.2 (C-6), 125.8 (C-5), 126.6 (C-6'), 129.3 (C-2'), 131.0 (C-5'), 133.4 (C-1'), 133.7 (C-3'), 133.9 (C-7), 134.1 (C-β), 135.1 (C-4'), 156.0 (C-9), 160.8 (C-2), 178.3 (C-4);

EM IE m/z : 316 (M⁺, 97), 315 (100), 299 (54), 281 (40), 223 (18), 218 (18), 196 (31), 189 (13), 161 (14), 126 (28), 121 (38), 120 (27), 109 (16), 92 (24).

(E)-4'-Cloro-2-estirilcromona (71.f) (93 %); p.f. = 181-183 °C

(lit.²⁸⁷ 226 °C);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 71.90 %; H, 3.89 %; Calculado para C₁₇H₁₁O₂Cl : C, 72.22 %; H, 3.92 %;

RMN ¹H : 6.26 (H-3, s), 6.69 (H-α, d, 15.9 Hz), 7.32 (H-3',5', d, J 8.6 Hz), 7.33 (H-6, dt, J 6.7 e 1.1 Hz), 7.45 (H-8, dd, J 7.8 e 1.1 Hz), 7.45 (H-2',6', d, J 8.6 Hz), 7.49 (H-β, d, J 15.9 Hz), 7.62 (H-7, dt, J 7.8 e 1.7 Hz), 8.13 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 111.0 (C-3), 117.8 (C-8), 120.8 (C-α), 124.1 (C-10), 125.1 (C-6), 125.7 (C-5), 128.8 (C-2',6'), 129.3 (C-3',5'), 133.5 (C-1'), 133.8 (C-7), 135.4 (C-β), 135.7 (C-4'), 156.0 (C-9), 161.3 (C-2), 178.4 (C-4);

EM IE m/z : 282 (M⁺, 86), 281 (100), 265 (63), 247 (41), 218 (22), 189 (29), 162 (41), 127 (40), 126 (19), 109 (32), 92 (27).

4'-Cloro-2-(α-metil-estiril)cromona (95.1 %);

(E)-4'-Cloro-2-(α-metil-estiril)cromona (72.a) (77.9 %);

p.f. = 107-108 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 72.78 %; H, 4.40 %; Calculado para C₁₈H₁₃O₂Cl : C, 72.85 %; H, 4.42 %;

RMN ¹H : 2.17 (CH₃, d, J 1.3 Hz), 6.50 (H-3, s), 7.34 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.39 (H-2',6', d, J 8.7 Hz), 7.38 (H-6, dt, J 8.3 e 0.9 Hz), 7.51 (H-8, dd, J 8.1 e 0.9 Hz), 7.59 (H-β, s largo), 7.67 (H-7, dt, J 8.1 e 1.6 Hz), 8.18 (H-5, dd, J 7.9 e 1.6 Hz);

RMN ¹³C : 14.1 (CH₃), 108.3 (C-3), 117.8 (C-8), 123.5 (C-10), 124.9 (C-6), 125.5 (C-5), 128.6 (C-2',6'), 129.0 (C-α), 130.8 (C-3',5'), 132.4 (C-β), 133.8 (C-7), 133.8 (C-1'), 134.4 (C-4'), 155.9 (C-9), 163.9 (C-2), 178.7 (C-4);

EM IE m/z 296 (M⁺, 84), 295 (94), 281 (98), 279 (100), 278 (91), 261 (33), 243 (35), 228 (33), 218 (38), 203 (30), 176 (45), 175 (33), 141 (50), 139 (40), 121 (37), 120 (48), 115 (51), 92 (58).

(Z)-4'-Cloro-2-(α -metil-estiril)cromona (73.a) (17.2 %); óleo incolor;
 RMN ¹H : 2.24 (CH₃, d, J 1.6 Hz), 6.28 (H-3, s), 6.79 (H- β , s largo), 7.11 (H-3',5', d, J 8.5 Hz), 7.22 (H-2',6', d, J 8.5 Hz), 7.06 (H-8, dd, J 8.1 e 1.0 Hz), 7.38 (H-6, dt, J 7.5 e 1.0 Hz), 7.60 (H-7, dt, J 8.1 e 1.8 Hz), 8.16 (H-5, dd, J 7.9 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 22.7 (CH₃), 111.2 (C-3), 117.9 (C-8), 123.9 (C-10), 125.2 (C-6), 125.6 (C-5), 128.4 (C-2',6'), 129.7 (C- α), 129.8 (C-3',5'), 133.8 (C-1'), 133.9 (C-7), 135.0 (C-4'), 135.0 (C- β), 156.0 (C-9), 164.7 (C-2), 178.3 (C-4);

EM IE : Similar ao do isômero (*E*)-4'-cloro-2-(α -metil-estiril)cromona (72.a).

(E)-4'-Cloro-2-(α -etil-estiril)cromona (72.b) (76.3 %);

p.f. = 116-117°C ;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 73.42 %; H, 4.85 %; Calculado para C₁₉H₁₅O₂Cl : C, 73.43 %; H, 4.86 %;

RMN ¹H : 1.25 (CH₃, t, J 7.5 Hz), 2.64 (CH₂, q, 7.5 Hz), 6.56 (H-3, s), 7.34 (H-3',5', d, J 8.6 Hz), 7.41 (H-2'.6', d, J 8.6 Hz), 7.41 (H-6, dt, J 7.5 e 0.8 Hz), 7.52 (H- β , s largo), 7.53 (H-8, dd, J 8.0 e 0.8 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 8.0 e 1.7 Hz), 8.21 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 13.8 (CH₂), 20.5 (CH₃), 108.4 (C-3), 117.9 (C-8), 123.6 (C-10), 125.0 (C-6), 125.5 (C-5), 128.7 (C-2',6'), 130.3 (C-3',5'), 132.1 (C- β), 133.8 (C-7), 134.0 (C-1'), 134.4 (C-4'), 135.7 (C- α), 156.1 (C-9), 163.5 (C-2), 178.7 (C-4);

EM IE m/z : 310 (M⁺, 51), 309 (60), 295 (63), 293 (75), 281 (100), 277 (49), 246 (15), 218 (25), 190 (16), 175 (22), 121 (29), 92 (29).

(Z)-4'-Cloro-2-(α -etil-estiril)cromona (73.b) (17.2 %); óleo incolor;

RMN ¹H : 1.20 (CH₃, t, J 7.4 Hz), 2.58 (CH₂, dq, J 7.4 e 1.4 Hz), 6.24 (H-3, s), 6.72 (H- β , s largo), 7.10 (H-3',5', d, J 8.6 Hz), 7.20 (H-2',6', d,

J 8.6 Hz), 7.20 (H-8, dd, J 8.3 e 1.0 Hz), 7.39 (H-6, dt, J 7.6 e 1.0 Hz), 7.63 (H-7, dt, J 8.3 e 1.7 Hz), 8.18 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 13.0 (CH₃), 29.6 (CH₂), 111.8 (C-3), 118.0 (C-8), 124.0 (C-10), 125.3 (C-6), 125.6 (C-5), 128.5 (C-2',6'), 129.8 (C-3',5'), 133.5 (C-1'), 133.8 (C-7), 134.7 (C-β), 134.7 (C-4'), 136.3 (C-α), 156.3 (C-9), 164.9 (C-2), 178.1 (C-4);

EM IE : Similar ao do isômero (*E*)-4'-cloro-2-(α-etil-estiril)cromona (**72.b**).

(E)-2-Estirilcromona (74.a) (82.1 %); p.f. = 131-133 °C (lit.¹²⁶ 133-134 °C);

RMN ¹H : 6.36 (H-3, s), 6.79 (H-α, d, J 16.0 Hz), 7.36-7.48 (H-3',4',5',6, m), 7.53 (H-8, dd, J 8.2 e 1.0 Hz), 7.58 (H-2',6', dd, J 7.7 e 1.7 Hz), 7.61 (H-β, d, J 16.0 Hz), 7.68 (H-7, dt, J 8.2 e 1.7 Hz), 8.20 (H-5, dd, J 8.0 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 110.6 (C-3), 117.9 (C-8), 120.2 (C-α), 124.0 (C-10), 125.1 (C-6), 125.7 (C-5), 127.7 (C-2',6'), 129.0 (C-3',5'), 129.9 (C-4'), 133.8 (C-7), 135.0 (C-1'), 137.1 (C-β), 156.0 (C-9), 161.9 (C-2), 178.5 (C-4);

EM IE m/z : 248 (M⁺, 87), 247 (100), 231 (64), 219 (18), 218 (11), 155 (27), 128 (82), 127 (32), 121 (26), 120 (14), 102 (24), 92 (45).

(E)-6-Iodo-2-estirilcromona (76.a) (3.7 %); p.f. = 168-170 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 54.66 %; H, 2.95 %; Calculado para C₁₇H₁₁O₂I : C, 54.55 %; H, 2.96 %;

RMN ¹H : 6.33 (H-3, s), 6.76 (H-α, d, J 15.9 Hz), 7.39-7.46 (H-3',4',5', m), 7.58 (H-2',6', dd, J 6.2 e 2.2 Hz), 7.29 (H-8, d, J 8.8 Hz), 7.59 (H-β, d, J 15.9 Hz), 7.92 (H-7, dd, J 8.8 e 2.2 Hz), 8.50 (H-5, d, J 2.2 Hz);

RMN ¹³C : 88.8 (C-6), 110.6 (C-3), 119.8 (C-α), 119.9 (C-8), 125.7 (C-10), 127.7 (C-2',6'), 129.0 (C-3',5'), 130.1 (C-4'), 134.6 (C-5), 134.8 (C-1'), 137.5 (C-β), 142.2 (C-7), 155.4 (C-9), 162.0 (C-2), 176.8 (C-4);

EM IE m/z : 374 (M⁺, 100), 373 (77), 357 (45), 247 (12), 246 (23), 218 (17), 189 (19), 155 (20), 128 (92), 127 (22), 102 (18), 91 (12).

(E)-8-Iodo-2-estirilcromona (76.b) (4.0 %); p.f. = 223-225 °C ;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 54.53 %; H, 2.85 %; Calculado para C₁₇H₁₁O₂I : C, 54.55 %; H, 2.96 %;

RMN ¹H : 6.36 (H-3, s), 6.79 (H-α, d, J 16.0 Hz), 7.40-7.44 (H-3',4',5', m), 7.62 (H-2',6', dd, J 8.5 e 1.9 Hz), 7.16 (H-6, t, J 7.8 Hz), 7.84 (H-β, d, J 16.0 Hz), 8.12 (H-7, dd, J 7.8 e 1.5 Hz), 8.17 (H-5, dd, J 7.8 e 1.5 Hz);

RMN ¹³C : 85.0 (C-8), 110.3 (C-3), 119.7 (C-α), 124.8 (C-10), 126.2 (C-5), 126.5 (C-6), 127.9 (C-2',6'), 129.0 (C-3',5'), 130.1 (C-4'), 135.0 (C-1'), 138.9 (C-β), 143.5 (C-7), 162.2 (C-2), 165.1 (C-9), 178.0 (C-4);

EM IE m/z : 374 (M⁺, 100), 373 (82), 357 (44), 247 (12), 246 (23), 218 (16), 189 (14), 155 (25), 128 (70), 127 (18), 102 (11), 91 (14).

2-(α-metil-estiril)cromona (96.7 %);

(E)-2-(α-metil-estiril)cromona (74.b) (83.4 %); p.f. = 117-119 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 82.69 %; H, 5.41 %; Calculado para C₁₈H₁₄O₂ : C, 82.42 %; H, 5.38 %;

RMN ¹H : 2.19 (CH₃, s), 6.51 (H-3, s), 7.31-7.42 (H-2',3',4',5',6', m), 7.37 (H-6, t, J 7.8 Hz), 7.51 (H-8, d, J 7.7 Hz), 7.66 (H-β, s), 7.66 (H-7, dt, J 7.7 e 1.5 Hz), 8.19 (H-5, dd, J 7.9 e 1.5 Hz);

RMN ¹³C : 14.1 (CH₃), 108.1 (C-3), 117.8 (C-8), 123.6 (C-10), 124.9 (C-6), 125.5 (C-5), 128.4 (C-α), 128.1 (C-4'), 128.4 (C-3',5'), 129.5 (C-2',6'), 133.7 (C-7), 133.8 (C-β), 136.0 (C-1'), 155.9 (C-9), 164.3 (C-2), 178.7 (C-4);

EM IE m/z : 262 (M⁺, 78), 261 (100), 247 (80), 246 (80), 245 (94), 218 (26), 191 (30), 169 (22), 142 (56), 141 (68), 121 (27), 120 (10), 115 (57), 92 (38).

(Z)-2-(α-metil-estiril)cromona (75) (13.3 %); óleo incolor;

RMN ¹H : 2.23 (CH₃, s), 6.27 (H-3, s), 6.86 (H-β, d, J 1.5 Hz), 7.00 (H-8, dd, J 8.1 e 1.2 Hz), 7.15-7.24 (H-2',3',4',5',6', m), 7.34 (H-6, dt, J 7.4 e 1.2 Hz), 7.55 (H-7, dt, J 8.1 e 1.6 Hz), 8.15 (H-5, dd, J 7.5 e 1.6 Hz);

RMN ¹³C : 22.6 (CH₃), 111.0 (C-3), 117.9 (C-8), 123.9 (C-10), 125.0 (C-6), 125.4 (C-5), 127.6 (C-4'), 128.1 (C-3',5'), 128.4 (C-2',6'), 128.9 (C-α), 133.6 (C-7), 135.2 (C-β), 136.6 (C-1'), 155.9 (C-9), 165.1 (C-2), 178.3 (C-4);

EM IE : Similar ao do isômero (*E*)-2-(α -metil-estiril)cromona (**74.b**).

4.3 - Síntese de (2-hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona (**77**).

(2-Hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetona (328 mg), contendo como impureza um isômero de (2-hidroxifenil)-[6-(4-clorofenil)-3,5-dimetil-hexatrienil]cetona, sintetizada em cap.B₃- 3.3.3, foi sujeita a um tratamento reaccional similar ao referido para a síntese de 2-estirilcromonas. No final obteve-se uma mistura de compostos, os quais foram separados por cromatografia de coluna de sílica. Usando diclorometano como eluente recolheu-se a (2-hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona (**77**) (18 mg), em seguida, com clorofórmio foi recolhida a 2-(α -metil-estiril)-cromona (280 mg), à qual se aplicou um tratamento idêntico ao já referido atrás (Cap.B₄-4.1) para separação dos seus dois isômeros (*E*)-4'-cloro-2-(α -metil-estiril)cromona (**72.a**) e (*Z*)-4'-cloro-2-(α -metil-estiril)cromona (**73.a**).

(2-Hidroxifenil)-[2-(4-clorofenil)-3,5-dimetilfenil]cetona (77**)**; Óleo amarelado;

RMN ¹H : 2.15 e 2.40 (CH₃, s), 6.89 (H-3', dd, J 8.4 e 1.0 Hz), 6.74 (H-5', dt, J 7.8 e 1.0 Hz), 7.04 (H-4, d, J 0.6 Hz), 7.05 (H-2'',6'', d, J 8.6 Hz), 7.20 (H-3'',5'', d, J 8.6 Hz), 7.24 (H-2, d, J 0.6 Hz), 7.30 (H-6', dd, J 7.8 e 1.7 Hz), 7.40 (H-4', dt, J 7.8 e 1.7 Hz), 11.85 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.3 e 21.0 (CH₃), 118.0 (C-3'), 118.6 (C-5'), 120.1 (C-1'), 125.4 (C-4), 128.2 (C-2'',6''), 131.0 (C-3'',5''), 132.7 (C-2), 133.2 (C-1''), 133.6 (C-6'), 135.4 (C-4''), 136.5 (C-4'), 136.8 (C-3), 136.8 (C-5), 136.8 (C-6), 138.6 (C-1), 162.7 (C-2'), 204.1 (C=O);

EM IE m/z : 336 (M⁺, 64), 335 (26), 321 (100), 303 (19), 243 (17), 225 (85), 216 (25), 180 (22), 165 (33), 121 (48), 93 (16).

4.3 - Síntese de 12*H*-benzo[12a]benzoxantenona (80).

Uma solução de (*E*)-2-estirilcromona (74.a) (350 mg, 1.41 mmoles) em benzeno (350 ml) foi irradiada por uma lâmpada de mercúrio, com agitação magnética e em contacto com o ar, durante 37 horas.

Após este período, evaporou-se o solvente à secura com auxílio do evaporador rotativo. A mistura obtida, dissolvida em diclorometano (20 ml), foi separada nos seus componentes por cromatografia de coluna de sílica. Usando diclorometano como eluente recolheu-se a 12*H*-benzo[12a]benzoxantenona pretendida, após cristalização em etanol (159 mg, 45.8 %), e com clorofórmio recolheu-se o restante produto de partida.

p.f. = 135-137 °C; (lit.¹⁹¹ 144-145 °C);

RMN ¹H : 7.44 (H-6, d, J 7.5 Hz), 7.53-7.56 (H-8 e 11, m), 7.59 (H-15, t, J 7.5 Hz), 7.61 (H-14, d, J 7.6 Hz), 7.70 (H-7, dt, J 7.8 e 1.4 Hz), 7.78 (H-16, t, J 8.1 Hz), 8.12 (H-12, d, J 9.0 Hz), 8.44 (H-5, dd, J 8.0 e 1.4 Hz), 10.09 (H-17, d, J 8.1 Hz);

RMN ¹³C : 114.6 (C-10), 117.5 (C-11), 118.0 (C-8), 123.6 (C-3), 124.3 (C-6), 126.1 (C-15), 126.7 (C-5), 127.0 (C-17), 128.4 (C-14), 129.6 (C-16), 130.1 e 131.1 (C-13, 18), 136.7 (C-12), 154.7 e 157.6 (C-2,9), 178.5 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 246 (M⁺, 100), 218 (41), 189 (42), 163 (10), 123 (7), 114 (9), 109 (13), 95 (14).

CAPÍTULO B₅ - SÍNTESE DE ISOFLAVONAS E

(E)-3-ESTIRILCROMONAS

5.1 - Síntese de isoflavonas.....	254
5.2 - Síntese de (E)-3-estirilcromonas.....	256

5.1 - Síntese de isoflavonas.

A uma solução de calcona adequadamente substituída (0.4 mmoles), em metanol seco (20 ml) e ortoformato de trimetilo (TMOF, 20 ml), adicionou-se uma solução de trinitrato de tálio (III) (TTN, 356 mg, 0.8 mmoles) em ortoformato de trimetilo (10 ml). A mistura reaccional assim obtida foi deixada à temperatura ambiente, com agitação magnética, durante 10-14 horas. Após este período essa mistura foi filtrada para remover os sais de tálio (I). Estes e o interior do balão da reacção foram lavados com metanol (2 x 20 ml), que se adicionou ao filtrado. A este adicionou-se uma solução aquosa de ácido clorídrico a 10% (4 ml) e refluxou-se a mistura resultante (90 °C), com agitação magnética, durante 4 horas, após o que se deixou atingir a temperatura ambiente. À mistura reaccional adicionou-se água (100 ml) e extraiu-se com diclorometano (3 x 100 ml). A fase orgânica resultante foi lavada, sucessivamente, com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e água e foi seca através de sulfato de sódio anidro. Os solventes foram evaporados com auxílio do evaporador rotativo. Esse resíduo, retomado em clorofórmio (10 ml), foi sujeito a cromatografia de camada fina de sílica, tendo sido recolhidas as fracções menos coloridas e detectadas com a lâmpada de ultravioleta.

No caso da síntese isoflavona (**24**) usou-se como eluente a mistura de éter de petróleo:clorofórmio (2:8) e nas misturas de (**31.a e b**) e (**93.a e b**) usou-se somente clorofórmio. Neste último caso, a fracção de maior R_f , é constituída pela isoflavona do tipo (**93.a e b**) e a de menor R_f , pela isoflavona do tipo de (**31.a e b**). Os rendimentos obtidos, em cada caso, serão indicados à frente do nome de cada composto. Todas as isoflavonas obtidas foram cristalizadas em etanol, excepto a 4',5-dimetoxi-isoflavona (**24**), a qual foi cristalizada em clorofórmio:éter de petróleo.

4',5-Dimetoxi-isoflavona (24) (78.5 %); p.f. = 135-137 °C;

RMN ¹H : 3.78 (4'-OCH₃, s), 3.92 (5-OCH₃, s), 6.75 (H-6, d, J 8.2 Hz), 6.91 (H-3',5', d, J 8.2 Hz), 6.95 (H-8, d, J 8.2 Hz) 7.48 (H-7, t, J 8.2 Hz), 7.50 (H-2',6', d, J 8.2 Hz), 7.79 (H-2, s);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 283 [(M+H)⁺, 100], 282 (38), 268 (5).

7-Benziloxi-5-hidroxi-4'-metoxi-isoflavona (93.a) (53.2 %);

p.f. = 180-183 °C;

RMN ¹H : 3.83 (OCH₃, s), 5.12 (7-OCH₂C₆H₅, s), 6.46 (H-6,8, s), 6.97 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.22-7.42 (5H de 7-OCH₂C₆H₅, m), 7.45 (H-2',6', d, J 8.7 Hz), 7.84 (H-2, s), 12.85 (OH-5, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 374 (M⁺, 26), 373 (46), 355 (22), 267 (15), 91 (100).

5,7-Dibenziloxi-4'-metoxi-isoflavona (31.a) (29.1 %);

p.f. = 144-146 °C;

RMN ¹H : 3.79 (OCH₃, s), 5.04 (7-OCH₂C₆H₅, s), 5.17 (5-OCH₂C₆H₅, s), 6.47 (H-6,8, s), 6.92 (H-3',5', d, J 8.8 Hz), 7.21-7.40 (8H de 5,7-OCH₂C₆H₅, m), 7.45 (H-2',6', d, J 8.8 Hz), 7.58 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 7.5 Hz), 7.69 (H-2, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 464 (M⁺, 70), 374 (22), 373 (28), 358 (18), 345 (13), 267 (6), 91 (100).

8-Benzil-7-benziloxi-5-hidroxi-4'-metoxi-isoflavona (93.b) (51.3 %);

p.f. = 146-148 °C;

RMN ¹H : 3.84 (OCH₃, s), 4.15 (8-CH₂C₆H₅, s), 5.15 (7-OCH₂C₆H₅, s), 6.51 (H-6, s), 6.98 (H-3',5', d, J 9.4 Hz), 7.21-7.38 (10H de 7-OCH₂C₆H₅ e de 8-CH₂C₆H₅, m), 7.46 (H-2',6', d, J 9.4 Hz), 7.92 (H-2, s), 12.99 (OH-5, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 464 (M⁺, 31), 373 (57), 345 (3), 132 (2), 91 (100).

8-Benzil-5,7-dibenziloxi-4'-metoxi-isoflavona (31.b) (27.4 %);

p.f. = 143-144 °C;

RMN ¹H : 3.81 (OCH₃, s), 4.15 (8-CH₂C₆H₅, s), 5.09 (7-OCH₂C₆H₅, s), 5.18 (5-OCH₂C₆H₅, s), 6.51 (H-6, s), 6.93 (H-3',5', d, J 9.8 Hz), 7.11-7.40 (13H de 5,7-OCH₂C₆H₅ e de 8-CH₂C₆H₅, m), 7.42 (H-2',6', d, J 9.8 Hz), 7.54 (H-2,6 de 5-OCH₂C₆H₅, d, J 7.8 Hz), 7.79 (H-2, s);

EM IE m/z (int. rel.) : 554 (M⁺, 17), 463 (9), 435 (6), 373 (5), 357 (5), 132 (2), 117 (1), 105 (3), 91 (100).

5.2 - Síntese de (E)-3-estirilcromonas.**Método A.**

A uma solução de (2-hidroxifenil)-[4-aril-(1E,3E)-butadienil]cetona (2 mmoles), em metanol analar (40 ml) e ortoformato de trimetilo (20 ml), adicionou-se trinitrato de tálio (III) tri-hidratado (1.78 g, 4 mmoles) em ortoformato de trimetilo (20 ml). A mistura reaccional foi deixada, com agitação magnética e sob azoto, durante 9.5 dias.

Após este período, filtrou-se a mistura reaccional para remover o sal de tálio (I). Este e o interior do balão da reacção foram lavados com metanol analar (2 x 10 ml). Ao filtrado adicionou-se ácido clorídrico concentrado (5 ml) e a mistura foi refluxada (90 °C), com agitação magnética, durante 4 horas. No final filtrou-se novamente a mistura reaccional e verteu-se o filtrado sobre água (200 ml). Seguidamente, extraíu-se a mistura obtida com diclorometano (3 x 100 ml), a qual foi lavada, sucessivamente, com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e água. A fase orgânica resultante foi seca através de sulfato de sódio anidro e os solventes presentes foram removidos com auxílio do evaporador rotativo. Os componentes da mistura resultante, dissolvidos em diclorometano (10 ml), foram purificados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:diclorometano (4:6). Após várias eluições recolheu-se a fracção

incolor, mais abundante e de menor R_f. O composto obtido, em forma de óleo, após a evaporação dos solventes foi cristalizado, em cada caso, tendo originado a (*E*)-3-estirilcromona com rendimentos aceitáveis.

(*E*)-4'-Cloro-2-(α -metil-estiril)cromona (99.a) (36 %);

p.f. = 123-125 °C (cristalizada em etanol);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 72.87 %; H, 4.40 %; Calculado para C₁₈H₁₃O₂Cl : C, 72.85 %; H, 4.42 %;

RMN ¹H : 2.24 (CH₃, d, J 1.4 Hz), 6.73 (H- β , d, J 1.4 Hz), 7.30 (H-2',6', d, J 9.0 Hz), 7.35 (H-3',5', d, J 9.0 Hz), 7.43 (H-6, dt, J 7.5 e 1.2 Hz), 7.47 (H-8, dd, J 8.0 e 1.2 Hz), 7.68 (H-7, dt, J 8.0 e 1.5 Hz), 7.98 (H-2, s), 8.29 (H-5, dd, J 8.0 e 1.5 Hz);

RMN ¹³C : 17.8 (CH₃), 118.0 (C-8), 124.4 (C-10), 125.1 (C-6), 126.2 (C-5), 128.3 (C-3',5'), 129.0 (C-1'), 129.3 (C- β), 130.4 (C-2',6'), 132.1 (C-3), 132.6 (C-4'), 133.5 (C-7), 135.8 (C- α), 152.0 (C-2), 156.1 (C-9), 176.7 (C-4);

EM IE m/z (int. rel) : 296 (M⁺, 100), 295 (33), 281 (53), 261 (10), 185 (31), 176 (7), 175 (9), 171 (26), 149 (12), 141 (17), 127 (14), 126 (10), 121 (20), 120 (13), 115 (32), 92 (42).

(*E*)-4'-Cloro-2-(α -etil-estiril)cromona (99.b) (23 %);

p.f. = 99-101 °C (cristalizada em ciclo-hexano);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 73.33 %; H, 4.86 %; Calculado para C₁₉H₁₅O₂Cl : C, 73.00 %; H, 4.84 %;

RMN ¹H : 1.00 (CH₃, t, J 7.6 Hz), 2.24 (CH₂, q, J 7.6 Hz), 6.51 (H- β , s largo), 7.25 (H-3',5', d, J 8.7 Hz), 7.32 (H-2',6', d, J 8.7 Hz), 7.41 (H-6, dt, J 7.5 e 1.2 Hz), 7.47 (H-8, dd, J 8.2 e 1.2 Hz), 7.68 (H-7, dt, J 8.2 e 1.7 Hz), 7.92 (H-2, s), 8.26 (H-5, dd, J 7.9 e 1.7 Hz);

RMN ¹³C : 13.1 (CH₃), 22.7 (CH₂), 118.0 (C-8), 124.2 (C-10), 125.2 (C-6), 126.1 (C-5), 127.4 (C-1'), 128.4 (C-3',5'), 128.8 (C- β), 130.2 (C-2',6'),

132.6 (C-4'), 133.6 (C-7), 135.5 (C-3), 139.0 (C- α), 152.4 (C-2), 156.2 (C-9), 176.8 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 310 (M⁺, 100), 295 (58), 281 (25), 199 (19), 185 (89), 121 (55).

(E)-2-(α -Metil-estiril)cromona (100) (39 %); p.f. = 86-88 °C (cristalizada em diclorometano:éter de petróleo);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 82.40 %; H, 5.36 %; Calculado para C₁₈H₁₄O₂ : C, 82.42 %; H, 5.38 %;

RMN ¹H : 2.26 (CH₃, d, J 1.4 Hz), 6.75 (H- β , d, J 1.4 Hz), 7.24-7.29 (H-4', m), 7.36-7.48 (H-2',3',5',6', m), 7.42 (H-6, dt, J 7.6 e 1.1 Hz), 7.47 (H-8, dd, J 8.2 e 1.1 Hz), 7.67 (H-7, dt, J 8.2 e 1.8 Hz), 7.99 (H-2, s), 8.28 (H-5, dd, J 7.8 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 17.7 (CH₃), 118.0 (C-8), 124.4 (C-10), 125.1 (C-6), 126.2 (C-5), 126.8 (C-4'), 128.2 (C-3',5'), 129.2 (C-2',6'), 129.3 (C-3), 130.5 (C- β), 131.5 (C-1'), 133.5 (C-7), 137.3 (C- α), 152.0 (C-2), 156.2 (C-9), 176.9 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 262 (M⁺, 100), 261 (91), 248 (71), 247 (92), 245 (65), 185 (74), 171 (67), 142 (54), 141 (63), 128 (46), 127 (41), 121 (60), 120 (25), 115 (64), 92 (50).

Método B.

Seguiu-se um procedimento similar ao do método A até à primeira filtração do sal de tálio (I). Seguidamente, verteu-se a mistura sobre água e extraiu-se com diclorometano (3 x 100 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e os solventes presentes foram removidos com auxílio do evaporador rotativo. Os componentes da mistura resultante, dissolvidos em diclorometano (15 ml), foram separados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:clorofórmio (7:3). Após várias eluições, recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de

maior R_f verificou-se ser constituída pela cetona de partida e a de menor R_f, incolor, pelo acetal intermediário. Estes produtos são obtidos na forma de um óleo e são usados no passo seguinte logo em seguida. Contudo, caracterizou-se o compostos (**101**) por RMN de ¹H.

RMN ¹H : 1.97 (CH₃, s), 3.41 e 3.43 (OCH₃, s), 4.51 (H-α, d J 8.5 Hz), 5.08 (H-α', J 8.5 Hz), 6.54 (H-γ, s largo), 6.97 (H-5', dt, J 7.5 e 1.0 Hz), 7.13 (H-3', dd, J 8.5 e 1.0 Hz), 7.14 (H-3,5, d, J 8.2 Hz), 7.27 (H-2,6, d, J 8.2 Hz), 7.48 (H-4', dt, J 7.8 e 1.6 Hz), 12.32 (OH-2', s).

Os rendimentos obtidos foram os seguintes:

Substituintes no composto de partida	Tempo de reacção	Inicial	Acetal
γ-Me-4-Cl	4.5 dias	31 %	43 %
	6.5 dias	24 %	49 %
γ-Et-4Cl	6.5 dias	45 %	18 %
	9.5 dias	23 %	33 %
γ-Me	6.5 dias	25 %	50 %

À uma solução do acetal, obtido no passo anterior, em metanol (40 ml) adicionou-se ácido clorídrico concentrado (2 ml) e refluxou-se (~ 90 °C) a mistura reaccional, com agitação magnética, durante 4 horas.

Após este período, verteu-se a mistura sobre água (100 ml) e extraíu-se com diclorometano (3 x 100 ml); sendo a solução obtida lavada, sucessivamente, com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e água. A fase orgânica resultante foi seca através de sulfato de sódio anidro e os solventes presentes foram removidos com auxílio do evaporador rotativo. Os resíduos sólidos obtidos, dissolvidos em clorofórmio, foram purificados por cromatografia de coluna de sílica, usando como eluente clorofórmio. Após

cristalizações adequadas obtiveram-se, em cada caso, os seguintes rendimentos:

(*E*)-4'-Cloro-2-(α -metil-estiril)cromona (**99.a**), 72 % e a (*E*)-4'-Cloro-2-(α -etil-estiril)cromona (**99.b**), 66%; (*E*)-2-(α -metil-estiril)cromona (**100**), 73 %.

CAPÍTULO B₆ - SÍNTESE DE FLAVANONAS E**2-ESTIRIL-4-CROMANONAS**

6.1 - Síntese de flavanonas	262
6.2 - Síntese de 4'-cloro-2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas	265
6.3 - Síntese de 4'-cloro-2-(α -metil-estiril)-4-cromanona.....	267

6.1 - Síntese de flavanonas.

A uma solução de 2'-hidroxicalcona apropriada (2 mmoles) em diclorometano (30 ml) e metanol (30 ml) adicionou-se esponja de protões (943 mg, 4.4 mmoles). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética, durante 36 horas.

Após este período, verteu-se a mistura reaccional sobre água (100 ml) e acidificou-se com ácido clorídrico a 10 % até pH = 6. Extraíu-se esta mistura com diclorometano (4 x 50 ml) e lavou-se a fase orgânica resultante com água destilada. Secou-se a fase orgânica obtida através de sulfato de sódio anidro e os solventes presentes foram removidos com auxílio do evaporador rotativo. A mistura sólida obtida, dissolvida em diclorometano (20 ml), foi separada nos seus componentes por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de éter de petróleo:diclorometano (7:3). Recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída por 2'-hidroxicalcona de partida e a de menor R_f pela flavanona correspondente.

Após cristalização das flavanonas em etanol, com excepção da 2',4'-dicloroflavanona (**103.b**) que foi cristalizada numa mistura de diclorometano:éter de petróleo, obtiveram-se os produtos em bons rendimentos em todos os casos, os quais serão indicados entre parêntesis e à frente do nome de cada composto. A quantidade de 2'-hidroxicalcona que não ciclizou foi recuperada; o seu valor foi tomado em consideração no cálculo do respectivo rendimento de ciclização.

4'-Benziloxiflavanona (35) (79 %); p.f. = 110-112 °C;

RMN ¹H : 2.85 (H_{eq}-3, dd J 3.1 e 16.8 Hz), 3.11 (H_{ax}-3, dd, J 13.1 e 16.8 Hz), 5.10 (CH₂, s), 5.43 (H-2, dd, J 3.1 e 13.1 Hz), 7.03 (H-3',5', d, J 8.4 Hz), 7.03 (H-8, d, J 8.1 Hz), 7.05 (H-6, t, J 8.5 Hz), 7.32-7.43 (H-3,4,5 de OCH₂C₆H₅, m), 7.41 (H-2',6', d, J 8.4 Hz), 7.50 (H-7, dt, J 8.1 e 1.8 Hz), 7.93 (H-5, dd, J 8.2 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 44.4 (C-3), , 70.1 (OCH₂C₆H₅), 79.3 (C-2), 115.1 (C-3'5'), 118.1 (C-8), 120.9 (C-10), 121.5 (C-6), 127.0 (C-5), 127.4 (C-2',6'), 127.8 (C-2,6, OCH₂C₆H₅), 128.1 (C-4, OCH₂C₆H₅), 128.6 (C-3,5, OCH₂C₆H₅), 131.0 (C-1'), 136.2 (C-7), 159.1 (C-4'), 161.6 (C-9), 192.3 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 330 (M⁺, 81), 239 (12), 210 (12), 197 (13), 147 (8), 121 (11), 120 (13), 92 (44), 91 (100).

2'-Cloroflavanona (103.a) (93 %); p.f. = 99-100 °C;

RMN ¹H : 2.88 (H_{ax}-3, dd, J 12.9 e 16.9 Hz), 3.05 (H_{eq}-3, dd, J 3.4 e 16.9 Hz), 5.88 (H-2, dd, J 3.4 e 12.9 Hz), 7.08 (H-8, dd, J 8.0 e 1.2 Hz), 7.09 (H-6, dt, J 7.7 e 1.2 Hz), 7.30-7.45 (H-4',5',6', m), 7.53 (H-7, dt, J 8.0 e 1.8 Hz), 7.76 (H-3', d, J, 8.1 Hz), 7.96 (H-5, dd, J 8.1 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 43.5 (C-3), 76.5 (C-2), 118.1 (C-8), 120.9 (C-10), 121.9 (C-6), 127.2 (C-5), 127.2 (C-5'), 127.5 (C-6'), 129.6 (C-4'), 129.7 (C-3'), 131.6 (C-2'), 136.2 (C-7), 136.7 (C-1'), 161.6 (C-9), 191.6 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 258 (M⁺, 13), 257 (3), 241 (1), 223 (47), 165 (2), 147 (18), 138 (9), 137 (2), 121 (16), 120 (100), 103 (16), 102 (7), 101 (8), 93 (6), 92 (50).

2',4'-Dicloroflavanona (103.b) (95 %); p.f. = 92-93 °C;

RMN ¹H : 2.84 (H_{ax}-3, dd, J 13.1 e 16.9 Hz), 3.03 (H_{eq}-3, dd, J 3.2 e 16.9 Hz), 5.82 (H-2, dd, J 3.2 e 13.1 Hz), 7.07 (H-8, dd, J 8.1 e 0.9 Hz), 7.09 (H-6, dt, J 8.1 e 0.9 Hz), 7.42 (H-5', dd, J 8.1 e 2.0 Hz), 7.44 (H-3', d, J 2.0 Hz), 7.54 (H-7, dt, J 8.1 e 1.8 Hz), 7.71 (H-6', d, J, 8.1 Hz), 7.95 (H-5, dd, J 7.7 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 43.4 (C-3), 76.1 (C-2), 118.1 (C-8), 120.9 (C-10), 122.0 (C-6), 127.2 (C-5), 127.8 (C-5'), 128.2 (C-6'), 129.5 (C-3'), 132.3 (C-2'), 134.8 (C-4'), 135.4 (C-1'), 136.3 (C-7), 161.3 (C-9), 191.2 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 292 (M⁺, 12), 291 (3), 275 (1), 257 (47), 199 (1), 172 (8), 171 (1), 165 (2), 147 (15), 146 (2), 137 (7), 121 (16), 120 (100), 102 (6), 101 (7), 93 (5), 92 (60).

2',6'-Dicloroflavanona (103.c) (79 %); p.f. = 150-152 °C;

RMN ¹H : 2.70 (H_{eq}-3, dd J 3.3 e 17.1 Hz), 3.79 (H_{ax}-3, dd, J 14.7 e 17.1 Hz), 6.30 (H-2, dd, J 3.3 e 14.7 Hz), 7.07 (H-6, dt, J 7.7 e 1.1 Hz), 7.08 (H-8, dd, J 8.0 e 1.1 Hz), 7.26 (H-4', t, 8.5 Hz), 7.40 (H-3',5', d, J 8.5 Hz), 7.53 (H-7, dt, J 8.0 e 1.8 Hz), 7.97 (H-5, dd, J 7.8 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 39.5 (C-3), 75.9 (C-2), 118.1 (C-8), 120.6 (C-10), 121.6 (C-6), 127.2 (C-5), 129.7 (C-3',5'), 130.3 (C-4'), 132.4 (C-2',6'), 135.2 (C-1'), 136.3 (C-7), 161.3 (C-9), 191.5 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 292 (M⁺⁺, 26), 291 (4), 275 (1), 257 (51), 199 (1), 172 (3), 171 (1), 165 (2), 147 (25), 146 (2), 137 (6), 136 (3), 135 (2), 121 (16), 120 (100), 102 (4), 101 (6), 93 (4), 92 (30).

3',4'-Dicloroflavanona (103.d) (90 %); p.f. = 92-94 °C;

RMN ¹H : 2.87 (H_{eq}-3, dd, J 3.4 e 16.8 Hz), 2.99 (H_{ax}-3, dd, J 12.7 e 16.8 Hz), 5.44 (H-2, dd, J 3.4 e 12.7 Hz), 7.05 (H-8, d, J 7.8 Hz), 7.06 (H-6, dt, J 7.5 e 1.0 Hz), 7.30 (H-6', dd, J 8.6 e 2.3 Hz), 7.49 (H-5', d, J 8.6 Hz), 7.52 (H-7, dt, J 7.8 e 1.8 Hz), 7.61 (H-2', d, J, 2.3 Hz), 7.91 (H-5, dd, J 8.3 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 44.4 (C-3), 78.0 (C-2), 118.0 (C-8), 120.7 (C-10), 121.9 (C-6), 125.2 (C-6'), 127.0 (C-5), 128.1 (C-2'), 130.7 (C-5'), 132.6 (C-4'), 133.0 (C-3'), 136.3 (C-7), 138.9 (C-1'), 160.9 (C-9), 190.9 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 292 (M⁺⁺, 10), 291 (6), 275 (11), 257 (9), 199 (11), 172 (29), 147 (67), 146 (22), 137 (15), 121 (35), 120 (100), 102 (18), 101 (14), 93 (4), 92 (60).

4'-Metilflavanona (103.e) (92 %); p.f. = 62-63 °C;

RMN ¹H : 2.38 (CH₃, s), 2.86 (H_{eq}-3, dd J 3.1 e 16.9 Hz), 3.10 (H_{ax}-3, dd, J 13.1 e 16.9 Hz), 5.45 (H-2, dd, J 3.1 e 13.1 Hz), 7.04 (H-8, d, J 8.2 Hz), 7.04 (H-6, t, J 7.2 Hz), 7.24 (H-3',5', d, J 8.1 Hz), 7.38 (H-2',6', d, J 8.1 Hz), 7.50 (H-7, dt, J 8.2 e 1.8 Hz), 7.93 (H-5, dd, J 8.1 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 21.2 (CH₃), 44.6 (C-3), 79.5 (C-2), 118.2 (C-8), 120.9 (C-10), 121.5 (C-6), 127.0 (C-5), 126.2 (C-2',6'), 129.5 (C-3',5'), 135.7 (C-1'), 136.2 (C-7), 138.7 (C-4'), 161.6 (C-9), 192.2 (C-4);

EM IE m/z (int. rel.) : 238 (M⁺, 85), 237 (52), 223 (16), 221 (8), 195 (2), 147 (28), 146 (5), 145 (3), 121 (16), 120 (22), 118 (100), 117 (37), 115 (13), 105 (7), 103 (4), 92 (14), 91 (15).

6.2 - Síntese de 4'-cloro-2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas.

Aplicou-se o método referido atrás à ciclização de (2-hidroxifenil)-[3-alquil-4-(4-clorofenil)-(1*E*,3*E*)-butadienil]cetonas (**43**) (2 mmoles), tendo-se obtido as 4'-cloro-2-(α -alquil-estiril)-4-cromanonas (**102**) e (**104**) correspondentes. Os rendimentos obtidos foram de 60 e 65 % quando os substituintes alquilo são, respectivamente, os grupos metilo e etilo. A quantidade de (2-hidroxifenil)-[3-alquil-4-(4-clorofenil)-(1*E*,3*E*)-butadienil]-cetona que não reagiu, em cada caso, foi recuperada, tendo o seu valor sido tomado em consideração no cálculos dos rendimentos.

Verificou-se que cada 4'-cloro-2-(α -alquil-estiril)-4-cromanona é constituída por dois isómeros, os quais serão designados por "maioritário" e "minoritário", não separáveis por cromatografia de camada fina.

4'-Cloro-2-(α -metil-estiril)-4-cromanona (102); p.f. = 95-97 °C

(cristalizada em diclorometano:ciclo-hexano);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 72.10 %; H, 4.99 %; Calculado para C₁₈H₁₅O₂Cl : C, 72.30 %; H, 5.00 %;

EM IE m/z (int. rel.) : 298 (M⁺, 100), 283 (45), 280 (18), 245 (15), 205 (21), 187 (24), 177 (14), 163 (17), 147 (19), 143 (67), 142 (21), 141 (17), 128 (45), 127 (21), 121 (55), 115 (16), 92 (18).

Isómero maioritário (51.8 %, com base no integral do protão 2);

(RMN ¹H : 2.00 (CH₃, d, 1.2 Hz), 2.78 (H_{eq}-3, dd, J 2.8 e 16.7 Hz), 3.01 (H_{ax}-3, dd, J 13.1 e 16.7 Hz), 4.98 (H-2, dd largo, J 2.8 e 13.1 Hz), 6.65

(H-β, s largo), 7.02-7.08 (H-6,8, m), 7.25 (H-3',5', d, J 8.5 Hz), 7.34 (H-2',6', d, J 8.5 Hz), 7.51 (H-7, dt, J 8.1 e 1.8 Hz), 7.92 (H-5, dd, J 8.1 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 14.0 (CH₃), 41.9 (C-3), 82.7 (C-2), 118.0 (C-8), 120.8 (C-10), 121.5 (C-6), 127.0 (C-5), 127.3 (C-β), 128.4 (C-2',6'), 130.4 (C-3',5'), 132.9 (C-1'), 135.1 (C-4'), 135.6 (C-α), 136.2 (C-7), 161.5 (C-9), 192.2 (C-4).

Isómero minoritário (8.2 %);

(RMN ¹H : 2.07 (CH₃, d, J 1.2 Hz), 2.88 (H_{eq}-3, dd, J 3.1 e 16.9 Hz), 3.05 (H_{ax}-3, dd, J 13.0 e 16.9 Hz), 5.48 (H-2, dd, J 3.1 e 13.0 Hz), todos os outros sinais surgem com valores de desvios químicos semelhantes aos correspondentes prótons do outro isómero;

4'-Cloro-2-(α-etil-estiril)-4-cromanona (104); p.f. = 103-105 °C

(cristalizada em ciclo-hexano);

Microanálise elementar; Encontrado : C, 72.92 %; H, 5.47 %; Calculado para C₁₉H₁₇O₂Cl : C, 72.94 %; H, 5.48 %;

EM IE m/z (int. rel.) : 312 298 (M⁺, 85), 294 (33), 283 (100), 201 (25), 187 (33), 176 (21), 163 (45), 147 (30), 141 (35), 128 (46), 127 (33), 121 (93), 92 (72).

Isómero maioritário (53.1 %, com base no integral do próton β);

RMN ¹H : 1.67 (CH₃, t, 7.5 Hz), 2.33-2.47 (CH₂, m), 2.84 (H_{eq}-3, dd, J 3.2 e 16.7 Hz), 2.98 (H_{ax}-3, dd, J 12.7 e 16.7 Hz), 5.03 (H-2, dd, J 3.2 e 12.7 Hz), 6.65 (H-β, s largo), 6.98-7.12 (H-6,8, m), 7.23 (H-3',5', d, J 7.7 Hz), 7.32 (H-2',6', d, J 7.7 Hz), 7.50 (H-7, ddd, J 8.9, 8.0 e 1.8 Hz), 7.91 (H-5, dd, J 8.2 e 1.8 Hz);

RMN ¹³C : 13.5 (CH₃), 21.4 (CH₂), 42.4 (C-3), 80.6 (C-2), 118.1 (C-8), 120.9 (C-10), 121.5 (C-6), 126.7 (C-β), 127.0 (C-5), 128.5 (C-2',6'), 130.0 (C-3',5'), 132.8 (C-1'), 135.1 (C-4'), 136.1 (C-7), 141.6 (C-α), 161.5 (C-9), 192.3 (C-4).

Isómero minoritário (11.9 %);

RMN ¹H : 1.27 (CH₃, t, 7.2 Hz), 2.50 (CH₂, q largo, J 7.2 Hz), 2.55 (H_{eq}-3, dd, J 2.4 e 14.5 Hz), 3.12 (H_{ax}-3, dd, J 14.5 e 16.7 Hz), 5.34 (H-2, dd, J 2.4 e 14.5 Hz), 6.55 (H-β, s largo), 7.86 (H-5, dd, J 8.1 e 1.8 Hz), todos os outros sinais surgem com valores de desvios químicos semelhantes aos correspondentes protões do outro isómero;

RMN ¹³C : 12.8 (CH₃), 23.7 (CH₂), 41.4 (C-3), 76.4 (C-2), 118.0 (C-8), 120.8 (C-10), 121.4 (C-6), 127.0 (C-5), 128.0 (C-β), 128.6 (C-2',6'), 129.8 (C-3',5'), 133.0 (C-1'), 135.0 (C-4'), 136.1 (C-7), 140.8 (C-α), 161.6 (C-9), 192.2 (C-4).

6.3 - Síntese de 4'-cloro-2-(α-metil-estiril)-4-cromanona (102).

A uma solução de (2-hidroxifenil)-[4-(4-clorofenil)-3-metil-(1E,3E)-butadienil]cetona (**43.a**) (15 mg, 0.05 mmol) em metanol (10 ml), adicionou-se cloreto de paládio (II) (9 mg, 0.05 mmol). A mistura reaccional foi deixada, com agitação magnética e sob azoto, durante 5 dias. Após este período adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0.5 ml) e continuou-se a agitação magnética durante 1 dia. No final evaporou-se o solvente à secura, e, após dissolução do resíduo obtido em diclorometano (30 ml), lavou-se a fase orgânica, sucessivamente, com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e água destilada (2 x 30 ml). A fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo. Os componentes da mistura resultante, dissolvidos em diclorometano (5 ml), foram purificados por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente uma mistura de éter de petróleo:diclorometano (7:3). Após várias eluições recolheram-se duas fracções de R_f muito próximos. A de maior R_f verificou-se ser constituída pela cetona de partida (**43.a**), (2 mg, 13.3 %), e a de menor pela 4'-cloro-2-(α-metil-estiril)-4-cromanona (**102**), (12 mg, 80.0 %).

**CAPÍTULO B₇ - SÍNTESE DE COMPLEXOS DE FLAVONOIDES
COM IÕES METÁLICOS [Cu (II), Co (II) E Ru (II)] E SÍNTESE
DE UM MACROCÍCLO FLAVONOIDE.**

7.1 - Síntese de complexos de flavonoides com iões metálicos Cu (II), Co (II) e Ru (II).....	269
7.1.1 - Síntese de complexos de cobre (II) com calconatos	269
7.1.2 - Síntese de complexos de cobalto (II) com calconatos.....	269
7.1.3 - Síntese de flavonatos	270
7.1.4 - Síntese de complexos de ruténio (II) com flavonatos	271
7.1.5 - Síntese de calconatos	274
7.1.6 - Síntese de complexos de ruténio (II) com calconatos	275
7.1.7 - Síntese de 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato	281
7.1.8 - Síntese de complexos bis(dimetilsulfóxido).....	281
7.2 - Síntese de um macrociclo flavonoide.....	284
7.2.1 - Síntese de 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona ...	284
7.2.2 - Síntese de 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil- calcona	285
7.2.3 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidro- calcona	286
7.2.4 - Síntese de 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metildi-hidro- calcona	287
7.2.5 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-5'-metil-3'-metoximetil-di-hidro- calcona	288
7.2.6 - Síntese de macrociclo	289

7.1 - Síntese de complexos de flavonoides com iões metálicos Cu (II), Co (II) e Ru (II).

7.1.1 - Síntese de complexos de cobre (II) com calconatos.

A uma suspensão de 2'-hidroxicalcona apropriada (2 mmole), em metanol (20 ml), adicionou-se uma solução, em metanol (10 ml), de acetato de cobre (II) (182 mg, 1 mmole). Refluxou-se essa mistura, com agitação magnética e sob azoto, durante 4 horas. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura reaccional e filtrou-se o sólido obtido, o qual foi lavado com uma mistura de metanol:água (1:2), (10 ml). Obtiveram-se os complexos pretendidos com bons rendimentos (84.5 % e 85.7 %, respectivamente, no caso da 2'-hidroxi- e da 2'-hidroxi-4-metoxicalcona).

Bis(Calconato)cobre (II) (105.a); p.f. = 228-229 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 70.55 %; H, 4.30 %; Calculado para $\text{CuC}_{30}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 70.65 %; H, 4.35 %;

IR $\nu_{\text{máx}}$: 1630 (C=O), 1544 (C=C e Ph-C=C), 1510 (Ph, C-C no plano), 612 e 530 (Cu-O).

Bis(4-Metoxicalconato)cobre (II) (105.b); p.f. = 224-225 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 66.93 %; H, 4.73 %; Calculado para $\text{CuC}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 67.42 %; H, 4.59 %;

IR $\nu_{\text{máx}}$: 1628 (C=O), 1549 (C=C), 1510 (Ph-C=C e Ph, C-C no plano), 677 e 511 (Cu-O).

7.1.2 - Síntese de complexos de cobalto (II) com calconatos.

A uma solução de cloreto de cobalto (II) hexa-hidratado (238 mg, 1 mmole), em metanol (10 ml), adicionou-se, lentamente e com forte agitação, uma outra da 2'-hidroxicalcona apropriada (2 mmole) com hidróxido de sódio (80 mg, 2 mmole) também em metanol (40 ml). Depois de terminada a adição, deixou-se esta mistura, com agitação magnética e sob azoto, durante 2 horas. Após este

período, filtrou-se o sólido obtido, o qual foi lavado com uma mistura de metanol:água (1:2), (10 ml). A caracterização do sólido obtido, sugeriu a formação de novo composto de fórmula $\text{Co}_2(\text{Calconato})_3\text{ClH}_2\text{O}\cdot n\text{H}_2\text{O}$. Os rendimentos obtidos foram de 59 % e 55 %, respectivamente, para o caso da 2'-hidroxi- e da 2'-hidroxi-4-metoxicalcona.

[Co₂(calconato)₃H₂O]Cl (106.a); p.f. = 180-183 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 61.47 %; H, 4.70 %; Calculado para $\text{Co}_2\text{C}_{45}\text{H}_{39}\text{O}_9\text{Cl}$: C, 61.62 %; H, 4.48 %;

IR $\nu_{\text{máx}}$: 1639 (C=O) e (C=C), 1600 (H₂O, coordenada ao metal), 1574 (Ph-C=C), 1529 (Ph, C-C no plano), 606 e 515 (Co-O).

FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 787 {[Co₂(calconato)₃]⁺, 53}, 564 (28), 225 (49).

[Co₂(4-metoxicalconato)₃H₂O]Cl.2H₂O (106.b); p.f. = 203-205 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 56.70 %; H, 5.07 %; Calculado para $\text{Co}_2\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{O}_{15}\text{Cl}$: C, 56.45 %; H, 5.03 %;

IR $\nu_{\text{máx}}$: 1637 (C=O) e (C=C), 1602 (H₂O, coordenada ao metal), 1572 (Ph-C=C), 1527 (Ph, C-C no plano), 588 e 503 (Co-O).

FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 877 {[Co₂(4-metoxicalconato)₃]⁺, 16}, 624 (9), 255 (20).

7.1.3 - Síntese de flavonatos.

Adicionaram-se 5 gotas de DMSO e uma quantidade equivalente de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 mol.dm⁻³ a uma suspensão de 5-hidroxi flavona apropriada (0.05 mmole), em metanol (ou metanol-d₄ para os estudos de RMN) (2 ml). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética, sob atmosfera de azoto e a uma temperatura de 40 °C, durante 30 minutos.

Flavonato (L^{F1});

RMN ¹H : 6.45 (H-8, d, J 8.2 Hz), 6.46 (H-6, d, J 8.6 Hz), 6.57 (H-3, s),
7.27 (H-7, t, J 8.2 Hz), 7.54-7.56 (H-3',4',5', m), 7.93-7.96 (H-2',6', m);

RMN ¹³C : 99.3 (C-8), 107.8 (C-3), 115.7 (C-10), 118.1 (C-6), 126.7
(C-2',6'), 129.9 (C-3',5'), 132.1 (C-4'), 132.8 (C-1'), 135.1 (C-7), 160.2
(C-9), 161.8 (C-2), 173.1 (C-5), 182.9 (C-4).

4'-Metoxiflavonato (L^{F2});

RMN ¹H : 3.89 (OCH₃, s), 6.44 (H-8, d, J 8.1 Hz), 6.45 (H-6, d, J 8.5 Hz),
6.49 (H-3, s), 7.09 (H-3',5', d, J 9.0 Hz), 7.26 (H-7, t, J 8.1 Hz),
7.90 (H-2',6', d, J 9.0 Hz);

RMN ¹³C : 56.0 (OCH₃), 99.4 (C-8), 106.3 (C-3), 115.3 (C-3',5'),
115.5 (C-10), 118.0 (C-6), 124.9 (C-1'), 128.5 (C-2',6'), 135.0 (C-7),
160.1 (C-9), 162.0 (C-2), 163.1 (C-4'), 172.9 (C-5), 182.9 (C-4).

3',4',5',7-Tetrametoxiflavonato (L^{F3});

RMN ¹H : 3.79 (4'-OCH₃, s), 3.83 (7-OCH₃, s), 3.93 (3',5'-OCH₃, s),
6.03 (H-8, d, J 2.2 Hz), 6.09 (H-6, d, J 2.2 Hz), 6.45 (H-3, s),
7.17 (H-2',6', s);

RMN ¹³C : 55.5 (7-OCH₃), 56.9 (3',5'-OCH₃), 61.2 (4'-OCH₃), 88.0 (C-8),
101.9 (C-6), 104.4 (C-2',6'), 107.7 (C-3), 111.1 (C-10), 128.6 (C-1'),
141.4 (C-4'), 154.6 (C-3',5'), 161.1 (C-2), 161.3 (C-9), 166.2 (C-7), 174.3
(C-5), 181.7 (C-4).

7.1.4 - Síntese de complexos de rutênio (II) com flavonatos.

A uma suspensão de 5-hidroxi-flavona apropriada (0.5 mmole), em metanol (10 ml), adicionou-se DMSO (10 gotas) e uma solução aquosa (0.5 ml) de hidróxido de sódio 1 mol.dm⁻³. Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante 30 minutos. Obteve-se uma solução amarelo-avermelhada do anião flavonato. Após este

período, adicionou-se dicloro-tetraquis(dimetilsulfóxido)ruténio (II) (122 mg, 0.25 mmole) e continuou-se o refluxo (80 °C), com agitação magnética e sob atmosfera de azoto, durante o tempo apropriado [2 dias no caso do flavonato (L^{F3}), 4 dias para o (L^{F2}) e 5 dias para o (L^{F1})].

Deixou-se arrefecer a mistura reaccional, filtrou-se o sólido obtido e lavou-se com água (3 x 10 ml). O filtrado foi extraído com diclorometano (3 x 20 ml); esta fase orgânica foi seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo obtido, após dissolução em clorofórmio (10 ml), foi purificado por cromatografia de camada fina de sílica. Usando acetonitrilo como primeiro eluente, recolheu-se ainda reagente de partida (~ 5 %) e um produto verde desconhecido; em seguida foram eluidos os complexos, usando uma mistura de acetonitrilo:metanol [7:3 para os complexos (107.a) e (107.b), 7:5 para o complexo (107.c)].

Após a evaporação dos solventes à secura com auxílio do evaporador rotativo, os resíduos foram cristalizados em diclorometano:éter de petróleo. Os sólidos obtidos foram adicionados ao produto sólido previamente obtido por filtração; os rendimentos totais foram os seguintes: 70%, 63% e 66%, respectivamente, no caso dos flavonatos (L^{F1}), (L^{F2}) e (L^{F3}).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(flavonato)ruténio (II) (107.a);

p.f. = 270-271 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 56.00 %; H, 4.09 %; S, 8.41 %;

Calculado para $RuC_{34}H_{30}O_8S_2$: C, 55.80 %; H, 4.13 %, S, 8.76 %;

RMN 1H : 2.89, 3.23 (\underline{CH}_3 de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.31 e 3.35 (\underline{CH}_3 de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 6.56 e 6.59 (H-8, d, J 8.3 Hz), 6.72 e 6.90 (H-3, s), 6.74 e 6.85 (H-6, d, J 7.4 Hz), 7.29 (H-7, t, J 8.3 Hz), 7.39-7.46 (H-3', 4', 5', m), 7.81 e 7.93 (H-2', 6', d, J 7.4 Hz);

RMN ^{13}C : 42.3, 43.8, 43.8 e 44.1 (\underline{CH}_3 de DMSO), 100.3 e 100.4 (C-8), 105.6 e 105.7 (C-3), 113.2 e 113.4 (C-10), 118.2 e 118.8 (C-6), 126.1 e

126.2 (C-2',6'), 128.9 e 129.1 (C-3',5'), 131.2 e 131.2 (C-1'), 131.4 e 131.6 (C-4'), 133.8 e 134.7 (C-7), 157.9 e 158.2 (C-9), 159.5 e 160.7 (C-5), 167.8 e 169.3 (C-2), 179.7 e 182.4 (C-4);

EM FAB.(positivo) (int. rel.) : 732 (M⁺, 18), 576 (100), 239 (3).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4'-metoxiflavonato)ruténio (II) (107.b);

p.f. = 210-211 °C;

Microanálise elementar : Encontrado : C, 54.76 %; H, 4.24 %; S, 7.46 %;

Calculado para RuC₃₆H₃₄O₁₀S₂ : C, 54.61 %; H, 4.33 %, S, 8.10 %;

RMN ¹H : 2.87 e 3.21 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigênio, s), 3.25 e 3.33 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.82 e 3.89 (OCH₃, s), 6.52 e 6.55 (H-8, d, J 7.8 Hz), 6.62 e 6.80 (H-3, s), 6.71 e 6.82 (H-6, d, J 7.9 Hz), 7.26 (H-7, t, J 7.8 Hz), 6.91 e 7.01 (H-3',5', d, J 8.5 Hz), 7.75 e 7.86 (H-2',6', d, J 8.5 Hz);

RMN ¹³C : 41.3, 42.8, 42.9 e 43.1 (CH₃ de DMSO), 54.5 e 54.6 (OCH₃), 99.2 e 99.3 (C-8), 103.3 e 104.4 (C-3), 112.0 e 112.2 (C-10), 113.3 e 113.5 (C-3',5'), 117.0 e 117.7 (C-6), 122.4 e 122.5 (C-1'), 126.9 e 126.9 (C-2',6'), 132.6 e 133.4 (C-7), 156.9 e 157.1 (C-9), 158.6 e 159.7 (C-5), 161.2 e 161.4 (C-4'), 166.6 e 168.2 (C-2), 178.6 e 181.2 (C-4);

EM FAB.(positivo) (int. rel.) : 792 (M⁺, 11), 636 (63), 269 (5), 253 (3).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(3',4',5',7-tetrametoxiflavonato)ruténio

(II) (106.c); p.f. = 189-190 °C);

Microanálise elementar : Encontrado : C, 51.81 %; H, 4.65 %; S, 6.72 %;

Calculado para RuC₄₂H₄₆O₁₆S₂ : C, 51.88 %; H, 4.77 %, S, 6.60 %;

RMN ¹H : 2.90 e 3.20 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigênio, s), 3.32 e 3.35 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.75 e 3.84 (4'-OCH₃, s), 3.88 e 3.94 (7-OCH₃, s), 3.89 e 3.97 (3',5'-OCH₃, s), 6.19 e 6.20 (H-8, d, J 2.2 Hz), 6.34 e 6.42 (H-6, d, J 2.2 Hz), 6.62 e 6.75 (H-3, s), 7.02 e 7.09 (H-2',6', s);

RMN ¹³C : 42.4, 43.9, 43.9 e 44.2 (CH₃ de DMSO), 54.5 e 54.4 (7-OCH₃), 56.3 e 56.4 (3',5'-OCH₃), 61.0 e 61.0 (4'-OCH₃), 90.1 e 90.2 (C-8), 101.1 e 102.0 (C-10), 103.3 e 103.4 (C-2',6'), 105.3 e 106.2 (C-3), 108.3 e 108.5 (C-6), 126.5 (C-1'), 140.7 e 140.9 (C-4'), 153.4 e 153.6 (C-3',5'), 158.9 e 159.0 (C-9), 159.3 e 159.9 (C-5), 164.6 e 165.2 (C-7), 169.1 e 170.4 (C-2), 178.1 e 180.6 (C-4);

EM FAB.(positivo) (int. rel.) : 972 (M⁺, 8), 816 (85), 359 (93).

7.1.5 - Síntese de calconatos (somente para caracterização por RMN).

A uma solução de 2'-hidroxicalcona apropriada (0.1 mmole) em DMSO-d₆ adicionou-se *t*-butóxido de potássio (12 mg, 0.1 mmole) e, após agitação, fez-se de imediato a caracterização estrutural por RMN.

4-Metoxicalconato (L^{C2});

RMN ¹H: 3.77 (OCH₃, s), 5.87 (H-5', t, J 7.6 Hz), 6.22 (H-3', d, J 8.6 Hz), 6.85 (H-4', dt, J 7.5 e 1.9 Hz), 6.95 (H-3,5, d, J 8.7 Hz), 7.35 (H-β, d, J 15.9 Hz), 7.48 (H-6', dd, J 7.6 e 1,9 Hz), 7.55 (H-2,6, d, J 8.7 Hz), 8.59 (H-α, d, J 15.9 Hz);

RMN ¹³C : 55.2 (OCH₃), 107.1 (C-5'), 114.2 (C-3,5), 125.7 (C-1'), 126.2 (C-3'), 128.6 (C-α), 129.2 (C-2,6), 129.3 (C-1), 131.1 (C-6'), 133.2 (C-4'), 135.9 (C-β), 159.8 (C-4), 176.1 (C-2'), 189.5 (C=O).

4,6'-Dimetoxicalconato (L^{C3});

RMN ¹H : 3.56 (6'-OCH₃, s), 3.77 (4-OCH₃, s), 5.74 (H-5', d, J 8.2 Hz), 6.01 (H-3', d, J 8.1 Hz), 6.75 (H-4', t, J 8.2 Hz), 6.93 (H-3,5, J 8.7 Hz), 6.99 (H-α, d, J 16.0 Hz), 7.18 (H-β, d, J 16.0 Hz), 7.51 (H-2,6, d, J 8.7 Hz);

RMN ¹³C : 54.9 (6'-OCH₃), 55.2 (4-OCH₃), 92.5 (C-5'), 114.3 (C-3'), 114.3 (C-3,5), 118.5 (C-1'), 128.1 (C-α), 128.7 (C-1), 129.4 (C-2,6), 130.0 (C-4'), 137.7 (C-β), 158.7 (C-6'), 160.2 (C-4), 173.9 (C-2'), 195.1 (C=O).

3,4,4',5,6'-Pentametoxicalconato (L^{C4});

RMN ¹H : 3.53 (6'-OCH₃, s), 3.59 (4-OCH₃, s), 3.66 (4'-OCH₃, s), 3.79 (3,5-OCH₃, s), 5.16 (H-5', s largo), 5.36 (H-3', s largo), 6.82 (H-2,6, s), 7.11 (H-β, d, J 15.8 Hz), 7.32 (H-α, d, J 15.8 Hz);

RMN ¹³C : 54.0 (C-4'), 54.6 (6'-OCH₃), 55.8 (3,5-OCH₃), 60.1 (4-OCH₃), 81.3 (C-5'), 97.8 (C-3'), 104.6 (C-2,6), 113.1 (C-1'), 131.9 (C-1), 132.3 (C-β), 134.1 (C-α), 137.9 (C-4), 153.0 (C-3,5), 161.2 (C-6'), 162.7 (C-4'), 175.6 (C-2'), 190.9 (C=O).

7.1.6 - Síntese de complexos de ruténio (II) com calconatos.

A uma solução de 2'-hidroxicalcona apropriada (1 mmole), em álcool *t*-butílico anidro (10 ml), adicionou-se *t*-butóxido de potássio (112 mg, 2 mmole). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e sob azoto, durante 30 minutos, tendo-se obtido uma solução vermelha do anião calconato.

Após este período adicionou-se dicloro-tetraquis(dimetilsulfóxido)ruténio (II) (243 mg, 1 mmole) e continuou-se o refluxo durante o tempo apropriado [2 dias para os calconatos (L^{C3}) e (L^{C4}), e 6 dias para o (L^{C2})]. Deixou-se arrefecer a mistura reaccional, adicionou-se diclorometano (100 ml) e lavou-se esta fase orgânica com água (2 x 100 ml). A fase orgânica após ter sido seca através de sulfato de sódio anidro foi evaporada à secura com auxílio do evaporador rotativo. A mistura sólida obtida, dissolvida em diclorometano (40 ml), foi separada nos seus componentes por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura de clorofórmio:acetona (8:2). Após várias eluições recolheram-se 3 fracções de R_f próximos. A de maior e a de menor R_f eram constituídas, cada uma, por um isómero de bis(dimetilsulfóxido)bis(calconato)ruténio (II) simétrico (em que os dois calconatos são equivalentes), enquanto que a de R_f intermédio era constituída por outro isómero não simétrico (em que os dois calconatos e os quatro metilos do DMSO não são equivalentes).

Após a cristalização em diclorometano:ciclo-hexano, obtiveram-se os complexos puros e com rendimentos que se indicarão em seguida, à frente do nome do composto.

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4-metoxicalconato)ruténio (II) (108. a₁)

(fracção de maior R_f) (19 %); p.f. = 105-108 °C;

RMN ¹H : 2.97 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.35 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.86 (OCH₃, s), 6.46 (H-5', t, J 7.9 Hz), 6.55 (H-3', d, J 8.4 Hz), 6.93 (H-3,5, d, J 8.6 Hz), 7.13 (H-4', t, J 7.8 Hz), 7.42 (H-α, d, J 16.0 Hz), 7.56 (H-β, d, J 16.0 Hz), 7.57 (H-2,6, d, J 8.6 Hz), 7.73 (H-6', d, J 7.9 Hz);

RMN ¹³C : 43.5 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 44.3 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 (OCH₃), (114.0 (C-5'), 114.5 (C-3,5), 120.6 (C-α), 122.9 (C-1'), 125.3 (C-3'), 128.1 (C-1), 130.0 (C-2,6), 131.4 (C-6'), 135.1 (C-4'), 143.1 (C-β), 161.4 (C-4), 171.6 (C-2'), 190.2 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 764 (M⁺⁺, 8), 608 (25), 355 (10), 255 (64).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4-metoxicalconato)ruténio (II) (108. a₂)

(fracção de R_f intermédio) (51 %); p.f. = 127-130 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 58.54 %; H, 5.57 %; S, 8.01 %;

Calculado para RuC₄₄H₅₄O₁₆S₂.1/2C₆H₁₂ : C, 58.12 %; H, 5.50 %;

S, 7.96 %;

RMN ¹H : 2.90 e 3.19 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.22 e 3.37 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.82 e 3.87 (OCH₃, s), 6.44 e 6.48 (H-5', dt, J 8.5 e 1.0 Hz), 6.73 e 6.94 (H-3', dd, J 8.7 e 1.0 Hz), 6.84 e 6.94 (H-3,5, d, J 8.8 Hz), 6.96 (H-β, d, J 15.0 Hz), 7.12 e 7.18 (H-4', dt, J 7.7 e 1.6 Hz), 7.35 (H-α, d, J 15.0 Hz), 7.46 (H-α', d, J 16.0 Hz), 7.34 e 7.62 (H-2,6, d, J 8.8 Hz), 7.66 (H-β', d, J 16.0 Hz), 7.72 e 7.81 (H-6', dd, J 8.5 e 1.6 Hz);

RMN ¹³C : 44.0 e 44.2 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 42.4 e 44.3 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 e 55.4 (OCH₃), 114.0 e 114.3 (C-5'), 114.2 e 114.5 (C-3,5), 120.9 e 121.2 (C-α), 122.1 e 123.6 (C-1'), 125.8 e 126.5 (C-3'), 128.0 e 128.3 (C-1), 129.9 e 130.1 (C-2,6), 131.2 e 131.8 (C-6'), 134.4 e 135.2 (C-4'), 143.3 e 143.4 (C-β), 161.1 e 161.5 (C-4), 172.3 e 173.6 (C-2'), 187.3 e 191.6 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 764 (M⁺, 15), 608 (74), 355 (27), 255 (43).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4-metoxicalconato)ruténio (II) (108.a₃)

(fracção de menor R_f) (4 %); p.f. = 125-128 °C;

RMN ¹H : 3.05 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.32 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.82 (OCH₃, s), 6.45 (H-5', t, J 7.5 Hz), 6.98 (H-3', d, J 8.0 Hz), 7.13 (H-β, d, J 15.3 Hz), 6.85 (H-3,5, d, J 8.8 Hz), 7.24 (H-4', dt, J 7.7 e 1.6 Hz), 7.34 (H-α, d, J 15.3 Hz), 7.36 (H-2,6, d, J 8.8 Hz), 7.65 (H-6', dd, J 7.5 e 1.6 Hz);

RMN ¹³C : 43.5 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 44.2 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 (OCH₃), 113.8 (C-5'), 114.3 (C-3,5), 120.6 (C-α), 122.8 (C-1'), 127.1 (C-3'), 128.1 (C-1), 130.0 (C-2,6), 131.9 (C-6'), 134.6 (C-4'), 144.0 (C-β), 161.4 (C-4), 175.4 (C-2'), 187.4 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 764 (M⁺, 4), 608 (12), 355 (9), 255 (75).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4,6'-dimetoxicalconato)ruténio (II) (108.b₁)

(fracção de maior R_f) (15 %); p.f. = 125-128 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 56.87 %; H, 5.55 %; S, 7.50 %; Calculado para RuC₃₈H₄₂O₁₀S₂.1/2C₆H₁₂ : C, 57.06 %; H, 5.61 %, S, 7.43 %;

RMN ¹H : 2.99 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.29 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.85 (4-OCH₃, s), 3.85 (6'-OCH₃, s), 5.97 (H-5', d, J 8.4 Hz), 6.09 (H-3', d, J 7.7 Hz), 6.90 (H-3,5, d, J 8.7 Hz), 6.90 (H-4', t, J 8.4 Hz), 7.38 (H-α, d, J 15.6 Hz), 7.49 (H-β, d, J 15.6 Hz), 7.51 (H-2,6, d, J 8.7 Hz);

RMN ¹³C : 43.4 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 44.0 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 (4-OCH₃), 55.6 (6'-OCH₃), 96.2 (C-5'), 114.3 (C-3,5), 117.1 (C-3'), 118.6 (C-1'), 126.1 (C-α), 128.5 (C-1), 129.8 (C-2,6), 133.9 (C-4'), 140.4 (C-β), 161.3 (C-6'), 161.1 (C-4), 173.2 (C-2'), 191.5 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.): 827 [(M+2)⁺⁺, 4], 825 (6), 668 (25), 285 (10).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4,6'-dimetoxicalconato)ruténio (II) (108.b₂) (fracção de R_f intermédio) (43 %); p.f. = 127-130 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 56.87 %; H, 5.55 %; S, 7.50 %; Calculado para RuC₃₈H₄₂O₁₀S₂.1/2C₆H₁₂ : C, 56.88 %; H, 5.60 %, S, 7.69 %;

RMN ¹H : 2.87 e 3.12 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.19 e 3.34 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.79 e 3.87 (6'-OCH₃, s), 3.82 e 3.85 (4-OCH₃, s), 5.96 e 5.99 (H-5', d, J 8.0 Hz), 6.32 e 6.53 (H-3', d, J 8.6 Hz), 6.84 e 6.91 (H-3,5, d, J 8.6 Hz), 6.96 e 7.05 (H-4', t, J 8.0 Hz), 7.07 (H-β, d, J 15.4 Hz), 7.33 e 7.55 (H-2,6, d, J 8.7 Hz) , 7.37 (H-α, d, J 15.4 Hz), 7.40 (H-α', d, J 15.6 Hz), 7.58 (H-β', d, J 15.6 Hz);

RMN ¹³C : 43.9 e 44.6 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 42.3 e 44.7 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 e 55.4 (4-OCH₃), 55.6 e 55.9 (6'-OCH₃), 96.6 e 96.8 (C-5'), 114.1 e 114.4 (C-3,5), 117.9 e 118.8 (C-1'), 118.1 e 118.6 (C-3'), 126.0 e 126.1 (C-α), 128.4 e 128.8 (C-1), 129.7 e 129.9 (C-2,6), 133.5 e 134.1 (C-4'), 140.5 e 140.9 (C-β), 160.9 e 161.2 (C-4), 161.2 e 161.9 (C-6'), 173.8 e 175.8 (C-2'), 188.6 e 192.9 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 827 [(M+2)⁺⁺, 16], 825 (23), 668 (59), 387 (12), 285 (19).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(4,6'-dimetoxicalconato)ruténio (II) (108.b₃)
(fracção de menor R_f) (4 %); p.f. = 96-99 °C;

RMN ¹H : 3.02 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.29 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.64 (6'-OCH₃, s), 3.82 (4-OCH₃, s), 5.98 (H-5', d, J 8.1 Hz), 6.59 (H-3', d, J 8.6 Hz), 6.85 (H-3,5, d, J 8.8 Hz), 7.12 (H-4', t, J 8.1 Hz), 7.19 (H-β, J 15.5 Hz), 7.34 (H-α, d, J 15.5 Hz), 7.38 (H-2,6, d, J 8.8 Hz);

RMN ¹³C : 43.9 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 44.3 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 (6'-OCH₃), 55.7 (4-OCH₃), 96.5 (C-5'), 114.2 (C-3,5), 118.7 (C-1'), 119.0 (C-3'), 126.3 (C-α), 128.6 (C-1), 129.8 (C-2,6), 133.7 (C-4'), 140.9 (C-β), 161.0 (C-4), 161.9 (C-6'), 176.9 (C-2'), 189.9 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 825 [(M+H)⁺, 4], 668 (8), 387 (4), 285 (59).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxicalconato)ruténio
(II) (108.c₁) (fracção de maior R_f) (18 %); p.f. = 119-122 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 52.63 %; H, 5.42 %; S, 6.39 %;

Calculado para RuC₄₄H₅₄O₁₆S₂ : C, 52.75 %; H, 5.48 %, S, 6.09 %;

RMN ¹H : 3.01 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.28 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.60 (6'-OCH₃, s), 3.79 (4'-OCH₃, s), 3.88 (4-OCH₃, s), 3.90 (3,5-OCH₃, s), 5.56 (H-5', d, J 2.1 Hz), 5.66 (H-3', d, J 2.1 Hz), 6.78 (H-2,6, s), 7.37 (H-α, AB, J 16.0 Hz), 7.39 (H-β, AB, J 16.0 Hz);

RMN ¹³C : 43.7 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 44.3 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.2 (6'-OCH₃), 55.5 (4'-OCH₃), 56.2 (3,5-OCH₃), 61.0 (4-OCH₃), 88.7 (C-5'), 98.2 (C-3'), 105.1 (C-2,6), 113.5 (C-1'), 127.9 (C-α), 131.6 (C-1), 139.6 (C-β), 139.6 (C-4), 153.4 (C-3,5), 162.5 (C-6'), 165.5 (C-4'), 175.9 (C-2'), 188.8 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 1004 (M⁺, 3), 848 (15), 375 (20).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxicalconato)ruténio(II) (108.c₂) (fracção de R_f intermédio) (35 % %); p.f. = 120-123 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 53.44 %; H, 5.67 %; S, 6.30 %;

Calculado para RuC₄₄H₅₄O₁₆S₂.1/2C₆H₁₂ : C, 53.96 %; H, 5.78 %;

S, 6.13 %;

RMN ¹H : 2.93 e 3.15 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.15 e 3.34 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.62 e 3.77 (6'-OCH₃, s), 3.78 e 3.79 (4'-OCH₃, s), 3.87 e 3.89 (4-OCH₃, s), 3.87 e 3.90 (3,5-OCH₃, s), 5.59 e 5.64 (H-5', d, J 2.3 Hz), 5.88 e 6.05 (H-3', d, J 2.3 Hz), 6.63 e 6.81 (H-2,6, s), 7.02 (H-β, d, J 15.3 Hz), 7.29 (H-α, d, J 15.3 Hz), 7.35 (H-α', d, J 15.5 Hz), 7.48 (H-β', d, J 15.5 Hz);

RMN ¹³C : 43.9 e 44.6 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 42.6 e 44.7 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.2 e 55.3 (6'-OCH₃), 55.5 (4'-OCH₃), 56.1 e 56.2 (3,5-OCH₃), 61.0 (4-OCH₃), 89.0 e 89.3 (C-5'), 99.0 e 99.4 (C-3'), 104.9 e 105.1 (C-2,6), 112.3 113.5 (C-1'), 127.7 e 128.3 (C-α), 131.5 e 132.1 (C-1), 139.4 e 139.7 (C-4), 139.6 e 139.6 (C-β), 153.3 e 153.4 (C-3,5), 162.3 e 162.9 (C-6'), 165.1 e 165.5 (C-4'), 175.9 e 177.6 (C-2'), 185.4 e 189.9 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 1006 [(M+2)⁺, 2], 1005 (2), 1004 (1), 850 (5), 849 (5), 848 (55), 477 (5), 375 (20).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxicalconato)ruténio(II) (108.c₃) (fracção de menor R_f) (2 %); p.f. = 138-141 °C;

RMN ¹H : 3.06 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.28 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.61 (6'-OCH₃, s), 3.80 (4'-OCH₃, s), 3.86 (4-OCH₃, s), 3.88 (3,5-OCH₃, s), 5.62 (H-5', d, J 2.3 Hz), 6.11 (H-3', d, J 2.3 Hz), 6.66 (H-2,6, s), 7.08 (H-β, d, J 15.4 Hz), 7.36 (H-α, d, J 15.4 Hz);

RMN ¹³C : 43.9 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 44.3 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 55.4 (6'-OCH₃), 55.6 (4'-OCH₃), 56.1 (3,5-OCH₃), 61.0 (4-OCH₃), 89.3 (C-5'), 99.5 (C-3'), 105.0 (C-2,6), 113.0

(C-1'), 128.1 (C- α), 131.7 (C-1), 139.4 (C-4), 140.1 (C- β), 153.3 (C-3,5), 163.1 (C-6'), 165.2 (C-4'), 178.7 (C-2'), 185.8 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 1006 [(M+2)⁺, 0.2], 848 (0.1), 375 (74).

7.1.7 - Síntese de 3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato (somente para caracterização por RMN).

A uma suspensão de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona, (41), (376 mg, 0.1 mmole) em C₆D₆ adicionou-se *t*-butóxido de potássio (12 mg, 0.1 mmole) e, após agitação vigorosa e com aquecimento (40 °C), fez-se a caracterização estrutural por RMN à mesma temperatura.

3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato (L^{DC});

RMN ¹H : 3.10 (H- β , t, J 7.4 Hz), 3.28 (4'-OCH₃), 3.47 (6'-OCH₃), 3.62 (3,5-OCH₃), 3.90 (4-OCH₃), 3.35 (H- α , t, J 7.4 Hz), 5.80 (H-5', s largo), 6.21 (H-3', s largo), 6.54 (H-2,6, s);

RMN ¹³C : 32.6 (C- β), 47.2 (C- α), 55.3 (4'-OCH₃), 55.4 (6'-OCH₃), 56.6 (3,5-OCH₃), 61.0 (4-OCH₃), 89.9 (C-5'), 96.7 (C-3'), 107.4 (C-2,6), 110.0 (C-1'), 138.5 (C-1,4), 154.6 (C-3,5), 163.5 (C-4'), 166.3 (C-6'), 171.8 (C-2'), 205.3 (C=O);

7.1.8 - Síntese de complexos bis(dimetilsulfóxido)-bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)rutênio (II).

Método A:

Adicionou-se *t*-butóxido de potássio (112 mg, 1 mmole) a uma solução de 2'-hidroxi-3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalcona (376 mg, 1 mmole) em álcool *t*-butílico anidro (10 ml). Refluxou-se a mistura resultante, com agitação magnética e sob azoto, durante 30 minutos e obteve-se uma solução amarelo-claro do anião di-hidrocalconato.

Após este período, adicionou-se dicloro-tetraquis(dimetilsulfóxido)rutênio (II) (243 mg, 1 mmole) e continuou-se o refluxo durante 2 dias. Deixou-se

arrefecer a mistura reaccional, adicionou-se diclorometano (100 ml) e lavou-se esta fase orgânica com água (2 x 100 ml). A fase orgânica, após ter sido seca através de sulfato de sódio anidro, foi evaporada à secura com auxílio do evaporador rotativo. A mistura sólida obtida, dissolvida em diclorometano (60 ml), foi separada nos seus componentes por cromatografia de camada fina de sílica, usando como eluente a mistura clorofórmio:acetona (8:2). Como só se observou uma mancha, após várias eluições, recolheu-se a frente e a cauda da mesma, enquanto o restante tornou a sofrer tratamento de separação dos seus componentes. A fracção da frente, de maior R_f , verificou-se ser constituída por um isómero de bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II) (**109.1**) não simétrico (em que os dois di-hidrocalconatos e os quatro metilos do DMSO não são equivalentes). A fracção da cauda, de menor R_f , era constituída por outro isómero de bis(dimetilsulfóxido)-bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II) (**109.2**) simétrico (apresentando equivalentes os dois di-hidrocalconatos).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II) (109.1) (fracção de maior R_f) (33 %); p.f. = 83-85 °C

Microanálise elementar; Encontrado : C, 52.87 %; H, 5.69 %; S, 5.96 %;

Calculado para $Ru_{C_{44}H_{58}O_{16}S_2}$: C, 52.42 %; H, 5.80 %, S, 6.36 %;

RMN 1H : 2.27-2.68 e 2.77-2.99 (H- β , m), 2.77 e 3.11 ($\underline{\underline{CH_3}}$ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 2.99-3.22 e 3.15-3.39 (H- α , m), 3.11 e 3.31 ($\underline{\underline{CH_3}}$ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.72 e 3.75 (6'- $\underline{\underline{OCH_3}}$, s), 3.77 e 3.78 (4'- $\underline{\underline{OCH_3}}$, s), 3.85 e 3.85 (3,5- $\underline{\underline{OCH_3}}$, s), 3.87 (4'- $\underline{\underline{OCH_3}}$, s), 5.61 e 5.65 (H-5', d, J 2.3 Hz), 5.98 e 6.04 (H-3', d, J 2.3 Hz), 6.31 e 6.37 (H-2,6, s);
 RMN ^{13}C : 32.3 e 33.1 (C- β), 43.3 e 44.2 ($\underline{\underline{CH_3}}$ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 42.5 e 44.4 ($\underline{\underline{CH_3}}$ de DMSO coordenado pelo enxofre), 44.9 e 45.7 (C- α), 55.2 e 55.3 (4'- $\underline{\underline{OCH_3}}$), 55.3 e 55.4 (6'- $\underline{\underline{OCH_3}}$), 56.0 (3,5- $\underline{\underline{OCH_3}}$), 60.8 (4'- $\underline{\underline{OCH_3}}$), 88.6 e 88.7 (C-5'), 98.7 e 99.1 (C-3'), 105.1 e 105.2 (C-2,6), 111.4 e 112.1 (C-1'), 135.9 e 136.1 (C-1), 137.1 e 138.1 (C-4),

153.0 e 153.1 (C-3,5), 163.2 e 163.5 (C-6'), 165.0 e 165.5 (C-4'), 175.2 e 176.5 (C-2'), 197.8 e 202.1 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 1008 (M⁺, 11), 478 (4), 376 (6).

Bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II) (109.2) (fracção de menor R_f) (3 %); p.f. = 93-96 °C;

RMN ¹H : 2.62-2.92 (H-β, m), 2.82 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio, s), 3.06-3.33 (H-α, m), 3.18 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre, s), 3.61 (6'-OCH₃, s), 3.76 (4'-OCH₃, s), 3.80 (3,5-OCH₃, s), 3.81 (4-OCH₃, s), 5.59 (H-3' e 5', s), 6.32 (H-2 e 6, s);

RMN ¹³C : 33.0 (C-β), 43.6 (CH₃ de DMSO coordenado pelo oxigénio), 43.6 (CH₃ de DMSO coordenado pelo enxofre), 45.6 (C-α), 55.2 (4'-OCH₃), 55.3 (6'-OCH₃), 56.0 (3,5-OCH₃), 60.8 (4-OCH₃), 88.2 (C-5'), 98.0 (C-3'), 105.2 (C-2,6), 112.1 (C-1'), 136.0 (C-1), 137.2 (C-4), 153.0 (C-3,5), 163.0 (C-6'), 165.5 (C-4'), 175.1 (C-2'), 201.6 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 1009 [(M+H)⁺, 1], 1008 (M⁺, 0.8), 477 (2).

Método B:

A uma solução de bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxicalconato)ruténio (II), (**108.c₂**), não simétrico, (100 mg, 0.1 mmole) em acetona analar (10 ml), passada por alumina activada, adicionou-se formato de amónio (38 mg, 0.6 mmole) e paládio em carvão a 10 % (20 mg). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel, durante 1 hora. Após este período, filtrou-se a mistura reaccional através de uma coluna de celite. Lavou-se o balão da reacção e a coluna com mais acetona analar (3 x 20 ml). Adicionou-se diclorometano (100 ml) ao filtrado; a fase orgânica foi lavada com água (2 x 100 ml), seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado à secura com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo obtido foi cristalizado numa mistura de diclorometano:ciclo-hexano, tendo-se obtido o bis(dimetil-

sulfóxido)bis(3,4,4',5,,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II) (**109.1**), não simétrico, com um rendimento de 58 % (58 mg).

O bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,,6'-pentametoxicalconato)ruténio (II) simétrico, (**108.c₂**), (100 mg, 0.1 mmole), após ser submetido a procedimento semelhante ao referido acima, foi transformado no bis(dimetilsulfóxido)-bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II) (**109.1**), também simétrico, com um rendimento de 70% (70 mg).

7.2 - Síntese de um macrociclo flavonoide.

7.2.1 - Síntese de 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (**110**).

A uma suspensão de 2'-hidroxi-5'-metil-acetofenona (28 g, 0.187 mole) em solução aquosa de formaldeído a 37 % (900ml) adicionou-se ácido clorídrico concentrado (270 ml). A mistura reaccional foi refluxada (130-140 °C), com agitação magnética, durante 4 horas. Após este período, deixou-se arrefecer a mistura reaccional a 0 °C e alcalinizou-se (pH = 11-12) lentamente com uma solução aquosa saturada de hidróxido de sódio. A mistura obtida foi extraída com diclorometano (2 x 300 ml). Recolheu-se a fase aquosa, acidificou-se (pH = 4-5) com ácido clorídrico concentrado e extraíu-se com diclorometano (4 x 400 ml). Este solvente foi, em seguida, removido com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo, depois de dissolvido em diclorometano (20 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica usando diclorometano como eluente. Após se ter desprezado a primeira fracção que continha algumas impurezas, recolheu-se a seguinte que continha o produto pretendido. Depois da evaporação do solvente orgânico, o produto obtido foi cristalizado em diclorometano:ciclo-hexano. Obteve-se a 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (**110**) com um rendimento de 19.5 % (6.56 g).

p.f. = 83-84 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 66.48 %; H, 6.85 %; Calculado para C₁₀H₁₂O₃: C, 66.63 %; H, 6.85 %;

RMN ¹H : 2.31 (5'-CH₃, s), 2.62 (2-CH₃, s), 4.70 (3'-CH₂, s), 7.34 (H-4', s largo), 7.46 (H-6', s largo), 12.50 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.5 (5'-CH₃), 26.8 (2-CH₃), 61.2 (3'-CH₂), 119.1 (C-1'), 127.8 (C-5'), 129.5 (C-3'), 129.7 (C-6'), 136.7 (C-4'), 158.3 (C-2'), 204.8 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 181 [(M+H)⁺, 23], 180 (29), 163 (100), 147 (8), 136 (4), 119 (4), 105 (4), 91 (8), 89 (5).

7.2.2 - Síntese de 3 - benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-calcona (111).

A uma solução de 2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-acetofenona (110) (2.65 g, 14.7 mmole) em metanol (80 ml), adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 60 % (70 ml) e logo de imediato outra solução de 3-benziloxibenzaldeído (6.24 g, 29.4 mmole) em metanol (60 ml). Deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, com agitação magnética e sob azoto, durante 48 horas. Após esse período, verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra de gelo (200 g) e água (200 ml) e acidificou-se (pH = 4-5) com ácido clorídrico concentrado. O sólido obtido foi filtrado, lavado com água (2 x 100 ml) e dissolvido em diclorometano (150 ml). Esta solução orgânica foi lavada, sucessivamente, com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (2 x 300 ml) e com água destilada (2 x 100 ml) e seca por passagem através de sulfato de sódio anidro, após o que o solvente foi removido com auxílio do evaporador rotativo. O resíduo sólido obtido, após dissolução em diclorometano (20 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica. Usando diclorometano como eluente, recolheu-se uma fracção contendo restos de benzaldeído e o correspondente álcool benzílico, e seguidamente com clorofórmio foi eluido o produto pretendido. Após a

remoção do solvente fez-se a cristalização do produto em diclorometano:éter de petróleo. Obteve-se a 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metilcalcona (**111**) com um rendimento de 67.5 % (3.7 g).

p.f = 90-91 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 76.97 %; H, 6.00 %; Calculado para C₂₄H₂₂O₄: C, 76.97 %; H, 5.93;

RMN ¹H : 2.35 (5'-CH₃, s), 4.73 (3'-CH₂OH, s), 5.12 (OCH₂C₆H₅, s), 7.05 (H-4, dd, J 8.1 e 2.4 Hz), 7.26 (H-2, d, J 2.4 Hz), 7.27 (H-6, d largo, J 7.8 Hz), 7.33-7.48 (H-5 e H-2,3,4,5,6 de OCH₂C₆H₅, m), 7.35 (H-4', d, J 1.4 Hz), 7.60 (H-α, d, J 15.4 Hz), 7.61 (H-6', d, J 1.4 Hz), 7.86 (H-β, d, J 15.4 Hz), 13.10 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.7 (5'-CH₃), 61.4 (3'-CH₂OH), 70.2 (OCH₂C₆H₅), 114.8 (C-2), 117.3 (C-4), 119.3 (C-1'), 120.5 (C-α), 121.7 (C-6), 127.6 (C-3,5 de OCH₂C₆H₅), 127.8 (C-5), 128.2 (C-4 de OCH₂C₆H₅), 128.6 (C-6'), 128.7 (C-2,6 de OCH₂C₆H₅), 129.7 (C-3'), 130.1 (C-5'), 136.0 (C-1), 136.4 (C-4'), 136.6 (C-1 de OCH₂C₆H₅), 145.3 (C-β), 159.1 (C-2'), 159.6 (C-3), 193.8 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 375 [(M+H)⁺, 64], 384 (45), 357 (36), 266 (6), 237 (5), 165 (13), 147 (33), 138 (23), 137 (53), 120 (15), 91 (93).

7.2.3 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona (**112**).

A uma solução de 3-benziloxi-2'-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metilcalcona (**111**) (2.7 g, 7.46 mmole), em acetona analar (100 ml) passada por alumina activada, adicionou-se formato de amónio (5.7 g, 89.5 mmole) e paládio a 10 % em carvão (1.5 g). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e protegida da humidade atmosférica com sílica gel, durante 1 hora.

Após esse período, filtrou-se a mistura reaccional através de uma coluna de celite. O balão da reacção e a coluna de celite foram lavados com acetona, a qual se adicionou ao filtrado. O solvente foi removido, em seguida, com

auxílio do evaporador rotativo. O resíduo sólido obtido, após dissolução em clorofórmio (20 ml), foi purificado por cromatografia de coluna de sílica usando como eluente uma mistura de diclorometano:acetona (9:1). Depois de evaporado o solvente à secura, o produto obtido foi cristalizado numa mistura de diclorometano:éter de petróleo. Obteve-se a 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona (**112**) com um rendimento de 96.1 % (2.05 g).

p.f. = 102-105 °C;

Microanálise elementar; Encontrado : C, 71.23 %; H, 6.34 %; Calculado para C₁₇H₁₈O₄: C, 71.30 %; H, 6.34 %;

RMN ¹H : 2.28 (5'-CH₃, s), 3.00 (H-β, t, J 7.6 Hz), 3.30 (H-α, t, J 7.6 Hz), 4.72 (3'-CH₂OH, s), 6.70 (H-4, d largo, J 7.7 Hz), 6.71 (H-2, s largo), 6.81 (H-6, d largo, J 7.4 Hz), 7.17 (H-5, t, J 7.7 Hz), 7.32 (H-4', s largo), 7.46 (H-6', s largo), 12.55 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.6 (5'-CH₃), 29.7 (C-β), 40.0 (C-α), 61.5 (3'-CH₂OH), 113.3 (C-2), 115.3 (C-4), 118.7 (C-1'), 120.8 (C-6), 127.9 (C-5'), 128.9 (C-5), 129.5 (C-3'), 129.8 (C-6'), 136.3 (C-4'), 142.6 (C-1), 155.8 (C-3), 158.2 (C-2'), 205.6 (C=O);

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 287 [(M+H)⁺, 8], 286 (7), 269 (43), 253 (13), 165 (10), 149 (100).

7.2.4 - Síntese de 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metildi-hidrocalcona (**113**).

A uma suspensão de 2',3-di-hidroxi-3'-hidroximetil-5'-metil-di-hidrocalcona (**112**) (246 mg, 0.86 mmole) em diclorometano (40 ml), estabilizado com amileno ou lavado com ácido sulfúrico e passado por alumina activada, adicionou-se cloreto de tionilo (0.3 ml, 4.1 mmole) destilado recentemente. Deixou-se a mistura reaccional durante 20 horas à temperatura ambiente, com agitação magnética, protegida da luz e também humidade do ar com sílica gel. Após a evaporação do solvente, adicionou-se tolueno (3 x 20 ml) passado por alumina activada, para ajudar na remoção dos restos de cloreto de tionilo,

seguido da evaporação à secura dos solventes ainda presentes, com auxílio do evaporador ligado a uma bomba de vácuo, após cada adição. Obteve-se a 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (**113**) em forma de um óleo amarelado. O produto assim obtido, após caracterização, foi usado no passo seguinte sem prévia purificação.

RMN ¹H : 2.28 (5'-CH₃, s), 3.09 (H-β, t, J 7.4 Hz), 3.34 (H-α, t, J 7.4 Hz), 4.64 (3'-CH₂OH, s), 7.11-7.17 (H-2,4, m), 7.26 (H-6, dd, J 8.7 e 1.7 Hz), 7.37 (H-5, t, J 7.9 Hz), 7.39 (H-4', d, J 1.7 Hz), 7.50 (H-6', d, 1.7 Hz), 12.53 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.4 (5'-CH₃), 29.4 (C-β), 39.5 (C-α), 40.5 (3'-CH₂Cl), 118.8 (C-1'), 120.6 (C-2), 122.8 (C-4), 126.2 (C-3'), 127.9 (C-5'), 128.0 (C-6), 129.9 (C-5), 130.1 (C-6'), 138.0 (C-4'), 143.0 (C-1), 147.8 (C-3), 158.2 (C-2'), 204.6 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 304 (M⁺, 35), 269 (21), 251 (23), 250 (21), 183 (42), 149 (40), 148 (52), 147 (100), 137 (30), 121 (34), 120 (38), 119 (27), 107 (44), 91 (58).

7.2.5 - Síntese de 2',3-di-hidroxi-5'-metil-3'-metoximetil-di-hidrocalcona.

A uma suspensão de carbonato de potássio anidro (1.10 g), em metanol seco (200 ml), adicionou-se, gota a gota e durante cerca de 2 horas, uma solução de 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metildi-hidrocalcona (**113**) (242 mg, 0.8 mmole), em tetra-hidrofurano seco (50 ml). Refluxou-se a mistura reaccional, com agitação magnética e sob azoto, durante 10 horas.

Após esse período, deixou-se arrefecer a mistura reaccional e filtraram-se os sais inorgânicos. Depois de evaporação do solvente à secura, dissolveu-se o resíduo em diclorometano (50 ml). A fase orgânica resultante foi lavada com água (100 ml), seca através de sulfato de sódio anidro e o solvente removido com auxílio do evaporador rotativo. Obteve-se um óleo amarelo, que após caracterização se verificou ser constituído por 2',3-di-hidroxi-5'-metil-

-3'-metoxi-metil-di-hidrocalcona, o qual foi obtido com um rendimento de 75.2 % (79 mg).

RMN ¹H : 2.22 (5'-CH₃, s), 2.91 (H-β, t, J 7.9 Hz), 3.22 (H-α, t, J 7.9 Hz), 3.42 (OCH₃, s), 4.50 (3'-CH₂OCH₃, s), 6.63 (H-4, d largo, J 8.4 Hz), 6.64 (H-2, s largo), 6.72 (H-6, d largo, J 7.6 Hz), 7.09 (H-5, t, J 8.4 Hz), 7.35 (H-4', s largo), 7.40 (H-6', s largo), 12.45 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.5 (5'-CH₃), 29.7 (C-β), 40.0 (C-α), 58.3 (OCH₃), 68.8 (3'-CH₂OCH₃), 113.3 (C-2), 115.4 (C-4), 118.6 (C-1'), 120.4 (C-6), 126.7 (C-3'), 127.7 (C-5'), 129.1 (C-5), 129.7 (C-6'), 136.8 (C-4'), 142.5 (C-1), 156.1 (C-3), 158.1 (C-2'), 205.6 (C=O);

EM IE m/z (int. rel.) : 300 (M⁺, 26), 268 (57), 251 (8), 246 (12), 179 (5), 161 (17), 149 (29), 148 (100), 147 (43), 134 (7), 121 (10), 120 (34), 119 (15), 107 (18), 91 (23).

7.2.6 - Síntese de macrociclo (114).

A uma suspensão de carbonato de potássio anidro (1.38 g, 10 mmole), em acetonitrilo (600 ml), passado por alumina activada, em refluxo, adicionou-se, gota a gota e durante cerca de 5 horas, uma solução de 3'-clorometil-2',3-di-hidroxi-5'-metil-di-hidrocalcona (113) (604 mg, 2 mmole) em tetra-hidrofurano seco (100 ml). Continuou-se o refluxo da mistura reaccional, com agitação magnética e sob azoto, durante 12 horas.

Após esse período, deixou-se arrefecer a mistura reaccional e filtraram-se os sais inorgânicos. Depois de evaporação do solvente à secura, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio (50 ml) e lavou-se esta fase orgânica com água (100 ml). Após a evaporação do solvente com auxílio do evaporador rotativo, obteve-se um resíduo sólido amarelado, o qual a análise por cromatografia de camada fina de sílica. Usando diclorometano como eluente e após várias eluições, recolheram-se 3 fracções. A primeira (na parte da frente das placas) e a terceira (na parte da base das placas) foram desprezadas por serem

constituídas por vários produtos; a central, constituída pelo macrociclo pretendido (113), foi recolhida e apresentava-se em forma de óleo incolor. Este foi obtido com um rendimento de 1.5 % (8 mg).

RMN ¹H : 2.08 e 2.13 (5'-CH₃, s), 2.35 e 2,92 (H-α, t, J 8.1 Hz), 2.79 e 2.88 (H-β, t, J 8.1 Hz), 3.99 e 5.22 (CH₂, s), 6.46 (H-2, s largo), 6.67 (H-6, d, J 2.5 Hz), 6.72 (H-2, d, J 2.7 Hz), 6.75 (H-6, s largo) , 6.77 e 6.97 (H-4', s largo), 6.86 (H-4, dd, J 8.2 e 1.7 Hz), 6.93 e 7.20 (H-6', s largo), 7.17 e 7.23 (H-5, t, J 8.2 Hz), 7.19 (H-4, sobre outros sinais), 12.12 e 12.51 (OH-2', s);

RMN ¹³C : 20.4 e 20.4 (5'-CH₃), 26.5 e 27.7 (C-β), 30.3 e 63.0 (CH₂), 39.7 e 41.9 (C-α), 113.0 e 113.6 (C-2), 115.6 e 131.9 (C-4), 117.1 e 120.5 (C-6), 117.8 e 118.5 (C-1'), 125.8 e 127.2 (C-3',5'), 127.3 e 128.5 (C-6'), 129.3 e 132.7 (C-5), 135.6 e 137.4 (C-4'), 141.6 e 144.0 (C-1), 154.5 e 156.4 (C-3), 157.0 e 157.9 (C-2'), 204.1 e 204.9 (C=O);

Massa exacta; Encontrada : 536.1521; Calculada para C₃₄H₃₂O₆ : 536.6298;

EM FAB (pos.) m/z (int. rel.) : 537 [(M+H)⁺, 2], 313 (5), 281 (6), 269 (17), 251 (9), 221 (7), 165 (14), 148 (21), 147 (77).

PARTE C

1 - Bibliografia.

- 1 - J.H. Fletcher, O.C. Dermer e R.B. Fox, "Nomenclature of Organic Compounds", Amer. Chem. Soc., USA, 1974, p. 236.
- 2 - A.M.S. Silva, "Identificação e Síntese de Alguns Flavonoides", Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica - Parte de síntese, Universidade de Aveiro, 1990, p. 3.
- 3 - D.N. Dhar, "The Chemistry of Chalcones and Related Compounds", John Wiley & Sons, USA, 1981, p. 5.
- 4 - J. Rigandy e S.P. Kleyney, "Nomenclature of Organic Chemistry - IUPAC", Pergamon Press, Oxford, 1979, p. 169.
- 5 - F. Membrey e J.P. Doucet, *J. Chem. Research (S)*, 1981, 46.
- 6 - E. Dagne, B. Dinku, A.I. Gray e P.G. Waterman, *Phytochemistry*, 1988, 27, 1503.
- 7 - T.J. Mabry e K.R. Markham, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap. 3, p. 78.
- 8 - K.R. Markham, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 12, p. 427.
- 9 - G.J. Niemann, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 13, p. 469.
- 10 - D.E. Giannasi, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 14, p. 479.
- 11 - C.A. Williams e J.B. Harborne, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 15, p. 505.
- 12 - J.W. McClure, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap. 18, p. 970.
- 13 - P.W. Dewick, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap.5, p. 125.

- 14 - B.A. Bohm, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 9, p. 329.
- 15 - R.J. Grayer, em "Methods in Plant Biochemistry", Eds. P.M. Dey e J.B. Harborne, Academic Press, Londres, 1989, Vol. 1 -"Plant Phenolics", Cap.8, p. 283.
- 16 - C.A. Williams e J.B. Harborne, em "Methods in Plant Biochemistry", Eds. P.M. Dey e J.B. Harborne, Academic Press, Londres, 1989, Vol. 1 -"Plant Phenolics", Cap. 12, p. 421.
- 17 - T.J. Mabry e A. Ulubelen, *J. Agric. Food Chem.*, 1980, **28**, 188.
- 18 - C.T. Ho, C.Y. Lee e M.M. Huang, "Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health I", "ASC Symposium Series 506", Washington, 1992.
- 19 - M.M. Huang, C.T. Ho e C.Y. Lee, "Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health II", "ASC Symposium Series 507", Washington, 1992.
- 20 - H. Fukui, K. Goto e N. Tabata, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, **36**, 4174.
- 21 - C.G.G. Barnabas e S. Nagarajan, *Fitoterapia*, 1988, **LIX**, 508.
- 22 - Y. Wang, M. Hamburger, J. Gueho e K. Hostettmann, *Phytochemistry*, 1989, **28**, 2323.
- 23 - A. Mori, C. Nishino, N. Enoki e S. Tawata, *Phytochemistry*, 1988, **27**, 1017.
- 24 - T. Hayashi, K. Uchida, K. Hayashi, S. Niwayama e N. Morita, *Chem. Pharm. Bull.*, 1988, **36**, 4849.
- 25 - B.K. Carte, S. Carr, C. Debrosse, M.E.Hemling, L. Mackenzie, P. Offen e D.E. Berry, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 1815.
- 26 - M.J. Alcaraz e M.J. Jiménez, *Fitoterapia*, 1988, **LIX**, 25.
- 27 - D.Pathak, K. Pathak e A.K. Singla, *Fitoterapia*, 1991, **LXII**, 25.
- 28 - L.M. Van Hoof, D.A.V. Berghe, G.M. Hatfield e A.J. Vlietinck, *Planta Med.*, 1984, **50**, 513.

- 29 - R. Vrijsen, L. Everaert, L.M. Van Hoof, A.J. Vlietink, D.A.V. Berghe e A. Boeyé, *Antiviral Research*, 1987, 27, 1017.
- 30 - S. Hill, K.B. Williams e J. Denekamp, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1989, 25, 1419.
- 31 - L.L. Thomsen, L.M. Ching, L. Zhuang, J.B. Gavin e B.C. Baguley, *Cancer Research*, 1991, 51, 77.
- 32 - H. Futami, L.A. Eader, K.L. Komschlies, R. Bull, M. E. Gruys, J.R. Ortaldo, H. A. Young e R.H. Wiltout, *Cancer Research*, 1991, 51, 6596.
- 33 - M. Shimizu, T. Ito, S. Terashima, T. Hayashi, M. Arisawa, N. Morita, S. Kurokawa, K. Ito e Y. Hashimoto, *Phytochemistry*, 1984, 23, 1885.
- 34 - K. Aida, M. Tawata, H. Shindo, T. Onaya, H. Sasaki, T. Yamagushi, M. Chin e H. Mitsuhashi, *Planta Med.*, 1990, 56, 254.
- 35 - K.R. Markham, em "Methods in Plant Biochemistry", Eds. P.M. Dey e J.B. Harborne, Academic Press, Londres, 1989, Vol. 1 - "Plant Phenolics", Cap. 6, p. 197.
- 36 - F.A.T. Barberán, J.D. Msonthi e K. Hostettman, *Phytochemistry*, 1988, 27, 753.
- 37 - M. Weidenbörner, H. Hindorf, H.C. Jha, P. Tsotsonos e H. Egge, *Phytochemistry*, 1990, 29, 801.
- 38 - S.P. Sachchar, N.N. Tripathi e A.K. Singh, *Indian J. Chem.*, 1987, 26B, 493.
- 39 - K. Bowden, A.D. Pozzo e C.K. Duah, *J. Chem. Research (S)*, 1990, 377.
- 40 - C.O. Okunji e M.M. Iwu, *Fitoterapia*, 1991, LXII, 74.
- 41 - A. Marston e K. Hostettman, em "Methods in Plant Biochemistry", Eds. P.M. Dey e J.B. Harborne, Academic Press, Londres, 1989, Vol. 6 - "Assays for Bioactivity", Cap. 6, p. 153.
- 42 - K. Simic, "Autooxidation in Food and Bioclocal Systems", Plenum Press, Nova York, 1980, p. 273.

- 43 - R.A. Larson, *Phytochemistry*, 1988, **27**, 969.
- 44 - J. Pincemail, C. Deby, K. Drien, R. Anton e R. Goutier, em "Flavonoids in Biology and Medicine III", Ed. N.P. Das, "*Proceedings of the 3th International Symposium on Flavonoids in Biology and Medicine*", Singapura, 1989, p. 162.
- 45 - F.M. Dean, "Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds", Butterworths, Londres, 1963, Cap.8, p. 251.
- 46 - W.H. Gerwick, A. Lopez, G.D. Van Duyne, J. Clardy, W. Ortiz e A. Baez, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 1979.
- 47 - W.H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, 1989, **52**, 252.
- 48 - E. D'Incan e P. Viout, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 159.
- 49 - J.J. Beirne, N.M. Carroll, W.I. O'Sullivan e J. Woods, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 265.
- 50 - F.R. Van Heerden, J.J. Van Zyl, G.J.H. Rall, E.V. Brandt e D.G. Roux, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 661.
- 51 - T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nova York, 1981.
- 52 - M. Tsukayama, K. Fujimoto, T. Horie, M. Masumura e M.M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, **58**, 136.
- 53 - S.D. Srivastava e S.K. Srivastava, *Indian J. Chem.*, 1987, **26B**, 57.
- 54 - A. Loupy, J. Sansoulet, F.V. Zand, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 1027.
- 55 - M. Tsukayama, Y. Kawamura, H. Tamaki, T. Kubo e T. Horie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1989, **62**, 826.
- 56 - R.C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, USA, 1989, p. 445.
- 57 - M. Krishnamurti, T.R. Seshadri e P.R. Shankaran, *Tetrahedron*, 1966, **22**, 941.
- 58 - G.E. Dubois, G.A. Crosby, R.A. Stephenson e R.E. Wingard Jr., *J. Agric. Food Chem.*, 1977, **25**, 763.
- 59 - I. Rani, *Indian J. Chemistry*, 1987, **26B**, 1080.

- 60 - T. Bieg e W. Szeja, *Synthesis*, 1985, 76.
- 61 - S. Ram e R.E. Ehrenkaufner, *Synthesis*, 1988, 91.
- 62 - M.L. Sethi, S.C. Taneja, K.L. Dhar e C.K. Atal, *Indian J. Chem.*, 1981, **20B**, 770.
- 63 - M.V. Bhatt e S.U. Kulkarni, *Synthesis*, 1983, 249.
- 64 - A.C. Jain, N.K. Nayyar e P. Arya, *Indian J. Chem.*, 1986, **25B**, 646.
- 65 - A.C. Jain e P. Arya, *Indian J. Chem.*, 1985, **24B**, 1015.
- 66 - L. Farkas, A. Gottsegen, M. Nógradi e S. Antus, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1974, 305.
- 67 - F.R. Visser e G.A. Lane, *Aust. J. Chem.*, 1987, **40**, 1705.
- 68 - V.K. Ahluwalia, C.H. Khanduri, V.D. Mehta e N.D. Sharma, *Indian J. Chem.*, 1988, **27B**, 67.
- 69 - M. Iinuma e M. Mizuno, *Phytochemistry*, 1989, **28**, 681.
- 70 - S. Babber, S. Chandra e A.K. Aggarwal, *Indian J. Chem.*, 1987, **26B**, 797.
- 71 - T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura e M. Seno, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 4702.
- 72 - T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura, M. Seno e S. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, **61**, 441.
- 73 - T. Horie, M. Tsukayama, Y. Kawamura e S. Yamamoto, *Phytochemistry*, 1988, **27**, 1491.
- 74 - T. Horie, H. Konrai, H. Osaka e M. Nakayama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1982, **55**, 2933.
- 75 - T. Horie, Y. Kawamura, M. Tsukayama e S. Yoshizaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1989, **37**, 1216.
- 76 - R.A.W. Johnstone e Rose, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 2169.
- 77 - R.N. Khanna e T.R. Seshadri, *Indian J. Chem.*, 1963, **1**, 385.
- 78 - A.C. Jain, R.C. Gupta e R. Khazanchi, *Tetrahedron*, 1979, **35**, 413.
- 79 - J. Chopin e P.P. Pineau, *Acad. Sci. Paris, Ser. C*, 1967, **256**, 1172; *Chem. Abst.*: **87**, 86959.

- 80 - H.C. Jha, F. Zilliken, W. Offermann e E. Breitmaier, *Can. J. Chem.*, 1981, **59**, 2266.
- 81 - G.C. Levy, R.L. Lichter e G.L. Nelson, "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", John Wiley & Sons, Nova York, 1980, Cap. 4, p. 102.
- 82 - H. Obara, J. Onodera, J. Kurihara e F. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1978, **51**, 3627.
- 83 - L. Farkas e A. Wolfner, *Acta Chim. Sci. Hung.*, 1976, **88**, 173.
- 84 - H.G. Krishnamurty e S. Sathyanarayana, *Synth. Commun.*, 1989, **19**, 119.
- 85 - S. Kirkiacharian e A. El Mamoun, *Eur. J. Med. Chem.*, 1991, **26**, 109.
- 86 - Referência 3, p. 213.
- 87 - N.C. Barua, P. Barua, A. Goswami, R.P. Sharma e J.N. Baruah, *Chem. Ind. (London)*, 1983, 900.
- 88 - H. Kagechika, E. Kawachi, Y. Hashimoto e K. Shudo, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 834.
- 89 - D.A. Lewis, *Chem. Britain*, 1992, 141.
- 90 - Referência 3, p. 96.
- 91 - H. Wagner e L. Farkas, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap. 4, p. 127.
- 92 - W. Heller e G. Forkmann, "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 10, p. 399.
- 93 - B.A. Bohm, "Methods in Plant Biochemistry", Eds. P.M. Dey e J.B. Harborne, Academic Press, Londres, 1989, Vol. 1 - "Plant Phenolics", Cap.7, p. 237.
- 94 - K. Hayamizu, M. Yanagisawa, T. Ishii, A. Yabe, O. Yamamoto, M. Nakayama e O. Hayashi, *Org. Magn. Reson.*, 1990, **24**, 899.

- 95 - M. Shimokoriyama, em "The Chemistry of Flavonoid Compounds", Ed. T.A. Geissman, Pergamon Press, London, 1962, Cap. 10, p. 286.
- 96 - N.S. Poonia, K. Chhana, C. Kumar e V.W. Bhagwat, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 3311.
- 97 - H. Obara, J. Onodera e S. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1979, **52**, 2596.
- 98 - K.B. Old e L. Main, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1982, 1309.
- 99 - K. Minn, "8th Internacional Conference on Organic Synthesis - IUPAC", Helsínquia, Julho de 1990, *Comunicação 1.244*.
- 100 - C.O. Miles, L. Main e B.K. Nicholson, *Aust. J. Chem.*, 1989, **42**, 1103.
- 101 - S. Wattanasin e W.S. Murphy, *Synthesis*, 1980, 647.
- 102 - A.G. Doshi e B. J. Ghiya, *Curr. Sci.*, 1986, **55**, 502.
- 103 - A.R. Alcantara, J.M. Marinas e J.V. Sinisterra, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 1515.
- 104 - F.M. Dean, D. Patampongse e v. Podimuang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1974, 583.
- 105 - P. Baas e H. Cerfontain, *Tetrahedron*, 1977, **33**, 1509.
- 106 - K. Bowden, C.K. Duah e R.J. Ranson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1991, 109.
- 107 - T.J. Mabry e A. Ulubelen, em "Biochemical Applications of Mass Spectrometry", Eds. G.R. Waller e O.C. Dermer, John Wiley & Sons, Nova York, 1^o Vol. Suplementar, 1980, p. 1131.
- 108 - B.A. Bohm, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap.9, p. 442.
- 109 - D. Pathak, K. Pathak e A. K. Singla, *Fitoterapia*, 1991, **LXII**, 371.
- 110 - D.L. Dreyer e K.C. Jones, *Phytochemistry*, 1981, **20**, 2489.
- 111 - A. Fuchs, F.W. de Vries, C.A. Landheer e A. Veldhuizen, *Phytochemistry*, 1984, **23**, 2199.

- 112 - G.E. Dubois, G.A. Crosby e R.A. Stephenson, *J. Med. Chem.*, 1981, **24**, 408.
- 113 - H.D. Belitz e W. Grosh, "Food Chemistry", Springer-Verlag, Nova York, 1986, Cap. 8, p. 326.
- 114 - L. Farkas, A. Gottsegen, M. Nogradi e J. Streilisky, *Tetrahedron*, 1971, **27**, 5049.
- 115 - W.L. Lasswell Jr. e C.D. Hufford, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1295.
- 116 - J.K. Makrandi e S.K. Grover, *Indian J. Chem.*, 1980, **19B**, 739.
- 117 - A.C. Jain e A. Mehta, *Tetrahedron*, 1985, **41**, 5933.
- 118 - H.G. Krishnamurty, S. Ghosh e S. Sathyanarayan, *Ind. J. Chem.*, 1986, **26B**, 1253.
- 119 - J.K. Makrandi e V. Kumari, *Synth. Commun.*, 1990, **20**, 1885.
- 120 - D. Dhawan e S.K. Grover, *Synth. Commun.*, 1992, **22**, 2405.
- 121 - M.G. Heydanek e R. McGorin, *J. Agric. Food Chem.*, 1981, **29**, 950 e 1093.
- 122 - T. Habu, R.A. Flath, T.R. Mon e J.F. Marton, *J. Agric. Food Chem.*, 1985, **33**, 249.
- 123 - D. Ma, Y. Yu e X. Lu, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 1105.
- 124 - G.B.M. Bettòlo, *Gazz. Chim. Ital.*, 1942, **72**, 201.
- 125 - G.A. Molander, B. Singaram e H.C. Brown, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 5025.
- 126 - J.K. Makrandi e Seema, *Indian J. Chem.*, 1991, **30B**, 788.
- 127 - F. Näf e R. Decorzant, *Helv. Chim. Acta*, 1974, **57**, 1309.
- 128 - J.A.S. Cavaleiro, J. Elguero, M.L. Jimeno e A.M.S. Silva, *Chem. Lett.*, 1991, 445.
- 129 - E. Wollenweber e M. Jay, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 7, p. 233.

- 130 - J.B. Harborne e C.A. Williams, em "The Flavonoids-Advances in Reseach Since 1980", Ed. J.B. Harborne, Chapman and Hall, Londres, 1988, Cap. 8, p. 303.
- 131 - K. Venkataraman, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap.267, p. 267.
- 132 - J.B. Harborne e C.A. Williams, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap. 8, p. 376.
- 133 - G. Atassi, P. Briet, J.J. Berthelon e F. Collonges, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*, 1985, **20**, 393.
- 134 - E.S.C. Wu, T.E. Cole, T.A. Davidson, J.C. Blosser, A.R. Borreli, C.R. Kinsolving, T.E. Milgate e R.B. Parker, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 788.
- 135 - E.S.C. Wu, T.E. Cole, T.A. Davidson, M.A. Dailey, K.G. Doring, M. Fedorchuk, J.T. Loch (III), T.L. Thomas, J.C. Blosser, A.R. Borreli, C.R. Kinsolving, R.B. Parker, J.C. Strand e B.E. Watkins, *J. Med. Chem.*, 1989, **32**, 183.
- 136 - R. Ertan, H. Göker, M. Ertan, A. Beretz, J.P. Cazenave, M. Haag e R. Anton, *Chimie*, 1991, **26**, 753.
- 137 - K. Igarashi, M. Itoh e T. Harada, *Phytochemistry*, 1990, **54**, 1053.
- 138 - T. Osawa, H. Katsuzaki, Y. Hagiwara, H. Hagiwara e T. Shibamoto, *J. Agric. Food Chem.*, 1992, **40**, 1135.
- 139 - H. Haraguchi, K. Hashimoto e A. Yagi, *J. Agric. Food Chem.*, 1992, **40**, 1349.
- 140 - J. Torel, J. Cillard e P. Cillard, *Phytochemistry*, 1986, **25**, 383.
- 141 - M. Thompson, C.R. Williams e G.E.P. Elliot, *Anal. Chim. Acta*, 1976, **85**, 375.
- 142 - J.H. Looker, J.H. McMechan e J.W. Mader, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 2344.

- 143 - E.M. Gaydou e J.P. Bianchini, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1978, **43**, 2344.
- 144 - J.K. Makrandi e V. Kumari, *Chem. Ind. (London)*, 1988, 630.
- 145 - P.K. Jain, J.K. Makrandi e S.K. Grover, *Synthesis*, 1982, 221.
- 146 - S. Saxena, J.K. Makrandi e S.K. Grover, *Synthesis*, 1985, 697.
- 147 - M. Cushman e D. Nagarathnam, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6497.
- 148 - T. Kobayashi e M. Tanaka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 333.
- 149 - P.G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar e S.S. Rossi, *Tetrahedron*, 1991, **47**, 6449.
- 150 - V.N. Kalinin, M.V. Shostakovsky e A.B. Ponomaryov, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 4073.
- 151 - H. Garcia, s. Iborra, J. Primo e M.A. Miranda, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 4432.
- 152 - T.R. Seshadri, "The Chemistry of Flavonoid Compounds", Ed. T.A. Geissman, Pergamon Press, London, 1962, Cap. 6, p.156.
- 153 - J.K. Makrandi e Seema, *Chem. Ind. (London)*, 1989, 607.
- 154 - H. Aft, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 897.
- 155 - J.A. Donnelly e H.J. Doran, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 1565.
- 156 - J.A. Donnelly e H.J. Doran, *Tetrahedron*, 1975, **31**, 1791.
- 157 - D.J. Donnelly, J.A. Donnelly e J.R. Keegan, *Tetrahedron*, **33**, 3289.
- 158 - J.A. Donnelly e C.L. Higginbotham, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 7219.
- 159 - W. Fatma, J. Iqbal, H. Ismail, K. Ishratullah, W.A. Shaida e W. Rahman, *Chem. Ind. (London)*, 1979, 315.
- 160 - W. Fatma, J. Iqbal, V. Manchanda, W.A. Shaida e W. Rahman, *J. Chem. Research (S)*, 1984, 298.
- 161 - J. Iqbal, W. Fatma, W.A. Shaida e W. Rahman, *J. Chem. Research (S)*, 1982, 92.
- 162 - A.G. Doshi, P.A. Soni e B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, 1986, **25B**, 759.

- 163 - C.G. Shanker, B.V. Mallaiah e G. Srimannarayana, *Synthesis*, 1983, 310.
- 164 - K. Imafuku, M. Honda e J.F.W. McOmie, *Synthesis*, 1987, 199.
- 165 - M.J. Climent, H. García, S. Iborra, M.A. Miranda e J. Primo, *Heterocycles*, 1989, 29, 115.
- 166 - T. Aida, T. Akasaka, N. Furukawa e S. Oae, *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, 1976, 49, 1117.
- 167 - N. Takeno, T. Fukushima, S. Takeda e K. Kishimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, 58, 1599.
- 168 - J.A.S. Cavaleiro e A.M.S. Silva, "Sixth European Symposium on Organic Chemistry - ESOC 6", Belgrado-Jugoslávia, Setembro de 1989, *Comunicação CP-061*.
- 169 - D. Martin, em "Dimethyl Sulphoxide", Eds. D. Martin, H.G. Hauthal, Trad. E.S. Halberstadt, Van Nostrand Reinhold Company, Berkshire, 1975, Cap. 8, p. 269.
- 170 - A.M.S. Silva e J.A.S. Cavaleiro, "Proceedings of the XVIth International Conference of the Groupe Polyphenols 1992", DTA, Fontenay-Tresigny, Vol. 16, 1992, p. 157.
- 171 - P.M. Maitlis, P. Espinet e M.J.H. Russel, em "Comprehensive Organometalic Chemistry", Eds. G. Wilkinson, F.G.A. Stone e E.D. Abel, Pergamon Press, Oxford, 1982, Cap. 38.5, p. 351.
- 172 - J. Tsuji, *Synthesis*, 1990, 739.
- 173 - Y. Ito, S. Fujii e T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2073.
- 174 - Y. Ito, M. Nakatsuka e T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 2022.
- 175 - J.H. Looker, J.R. Edman e J.I. Dappen, *J. Heterocyclic Chem.*, 1964, 1, 143.
- 176 - B. Ternai e K.R. Markham, *Tetrahedron*, 1976, 32, 565.
- 177 - P.K. Agrawal, R.S. Thakur e M.C. Bansal, em "Carbon-13 NMR of Flavonoids", Ed. P.K. Agrawal, Elsevier, Amesterdam, 1989, p. 123.
- 178 - P.A. Hedin e V.A. Phillips, *J. Agric. Food Chem.*, 1992, 40, 607.

- 179 - F.H. Guidugli, M.J. Pestchanker, J. Kavka e J.P. Nathan, *Org. Mass. Spectrom.*, 1984, **19**, 502.
- 180 - F.H. Guidugli, C.E. Ardanaz, J. Kavka, M.E. Garibay e J.P. Nathan, *Org. Mass. Spectrom.*, 1986, **21**, 117.
- 181 - F.H. Guidugli, J. Kavka, M.E. Garibay, R.L. Santillan e J.P. Nathan, *Org. Mass. Spectrom.*, 1987, **22**, 479.
- 182 - H.L. Gaggad, K.N. Wadodkar e B.J. Ghiya, *Indian J. Chem.*, 1985, **24B**, 1244.
- 183 - C.R. Reddy, G.L.D. Krupadanam, *Indian J. Chem.*, 1987, **26B**, 974.
- 184 - R. Alonso e A. Brossi, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 735.
- 185 - N.R. Ayyangar, R.A. Khan e V.H. Deshpande, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2347.
- 186 - J.K. Makrandi e V. Kumari, *Synth. Commun.*, 1989, **19**, 1919.
- 187 - A.K.D. Mazumdar, D.P. Sarbagya e K. Rangachari e K.D. Banerji, *J. Indian Chem. Soc.*, 1990, **67**, 255.
- 188 - L.W. McGarry e M.R. Detty, *J. Org. Chem.*, 1990, **55**, 4349.
- 189 - J.M. Coxon e B. Halton, "Organic Photochemistry", Cambridge University Press, 1974, Cap. 2, p. 20.
- 190 - A.M.S. Silva, J.A.S. Cavaleiro, A.J. Ferrer-Correia e M.G. Santana-Marques, 12^o Encontro da Sociedade Portuguesa de Química, Coimbra, Março de 1991, *Comunicação 80*.
- 191 - I. Yokoe, K. Higuchi, Y. Shirataki e M. Komatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, 1981, **29**, 2670.
- 192 - E. Wong, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap. 14, p. 743.
- 193 - M. Weidenborner, H.C. Jha, H. Hindorf, H.C. Weltzien e Zilliken, *Med. Fac. Landbouww. Gent*, 1987, **52**, 933.
- 194 - K.V. Rao, S.K. Chattopadhyay e G.C. Reddy, *J. Agric. Food Chem.*, 1990, **38**, 1427.

- 195 - K. Aida, M. Tawata, H. Shindo, T. Onaya, H. Sasaki, T. Yamaguchi, M. Chin e H. Mitsunashi, *Planta Med.*, 1990, **56**, 254.
- 196 - W.D. Ollis, em "The Chemistry of Flavonoid Compounds", Ed. T.A. Geissman, Pergamon Press, Londres, 1962, Cap. 12, p. 353.
- 197 - M. Nakayama, S. Ohira e T. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, **53**, 831.
- 198 - A. C. Jain, S. Gupta, A. Gupta e P. Bambah, *Indian J. Chem.*, 1985, **24B**, 609.
- 199 - R.C. Barry, R.A. Eade e J.J.H. Simes, *Aust. J. Chem.*, 1977, **30**, 1827.
- 200 - K.S.R.M. Rao, C.S.K. Iver e P.R. Iver, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 3015.
- 201 - R.V.M. Campbell e J. Tannock, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 2222.
- 202 - H.G. Krishnamurty e J.S. Prasad, *Tetrahedron*, 1977, **18**, 3071.
- 203 - R.J. Bass, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 78.
- 204 - A. Pelter, R.S. Ward e H.J. Ashdown, *Synthesis*, 1978, 843.
- 205 - A.C. Jain, A. Kumar R.C. Gupta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1979, 279.
- 206 - V.S. Parmar, S. Singh e R. Jain; *Indian J. Chem.*, 1987, **26B**, 166.
- 207 - V.P. Pathak, T.R. Saini e R.N. Khanna, *Indian J. Chem.*, 1984, **23B**, 89.
- 208 - A. McKillop, *Pure Applied Chem.*, 1975, **43**, 463.
- 209 - R.A. Eade, F.J. McDonald e H.P. Pham, *Aust. J. Chem.*, 1978, **31**, 2699.
- 210 - L. Crombie e D.A. Witing, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 3663.
- 211 - T. Kinoshita, K. Ichinose e U. Sankawa, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7355.
- 212 - O.V. Singh, C.P. Garg e R.P. Kapoor, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 2747.

- 213 - O. Prakash, S. Pahuja, S.N. Sawhney e R.M. Moriarty, *Synlett*, 1990, 337.
- 214 - S.G. Davies, B.E. Mobbs e C.J. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1987, 2597.
- 215 - B.A. Bohm, em "The Flavonoids", Eds. J.B. Harborne, T.J. Mabry e H. Mabry, Chapman and Hall, Londres, 1975, Cap.9, p. 560.
- 216 - M. Weidenbörner, H. Hindorf, H.C. Jha e P. Tsotsonos, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 1103.
- 217 - J.H. Jung, S. Pummangura, C. Chaichantipyuth, C. Patarapanich e J.L. McLaughlin, *Phytochemistry*, 1990, **29**, 1667.
- 218 - A.C. Jain e B.N. Sharma, *Phytochemistry*, 1973, **12**, 1455.
- 219 - A. Bhattacharyya, A. Chaudhuri e N. Adityachaudhury, *Indian J. Chem.*, 1980, **19B**, 428.
- 220 - J.J.P. Furlong e N.S. Nudelman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1988, 1213.
- 221 - A. Ganguly, P. Bhattacharyya, A. Bhattacharyya e N. Adityachandhury, *Indian J. Chem.*, 1988, **27B**, 462.
- 222 - C.O. Miles e L. Main, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1989, 1623.
- 223 - N.K. Sangwan, B.S. Varma e K.S. Dhindsa, *Chem. Ind. (Londres)*, 1984, 271.
- 224 - L.M. Harwood, G.C. Loftus, A. Oxford e C. Thomson, *Synth. Commun.*, 1990, **20**, 649.
- 225 - C. Paparao, V.K. Rao e V. Sundaramurthy, *Synthesis*, 1981, 236.
- 226 - F. Balza e G.H.N. Towers, *Phytochemistry*, 1984, **23**, 2333.
- 227 - F. Balza, W.J. Crins, B.A. Bohm e G.H.N. Towers, *Phytochemistry*, 1988, **27**, 2715.
- 228 - K. Takamura e M. Ito, *Chem. Pharm. Bull.*, 1977, **25**, 3218.
- 229 - K. Takamura e M. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, **26**, 2291.
- 230 - M.J.G. Alvarez, M.E.D. Garcia e A. S. Medel, *Talanta*, 1989, **36**, 919.

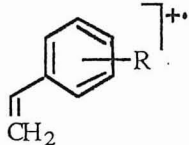
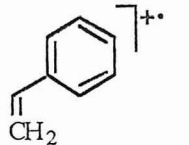
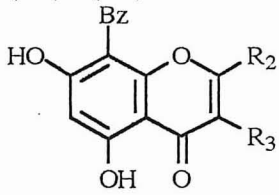
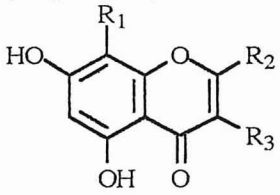
- 231 - K. Hiraki, M. Onishi, T. Ikeda, K. Tomioka e Y. Obayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1978, **51**, 2425.
- 232 - M. Palaniandavar e C. Natarajan, *Aust. J. Chem.*, 1980, **33**, 737.
- 233 - K. Kostka, E. Zyner e S. Pastuszko, *Chemia Analitycza*, 1987, **32**, 263.
- 234 - B.J. Hathaway, em "Comprehensive Coordination Chemistry", Eds. G. Wilkinson, R.D. Gillard e J.A. McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987, Vol. 5, Cap.53, p. 533.
- 235 - M.N. Hughes, em "Comprehensive Coordination Chemistry", Eds. G. Wilkinson, R. D. Gillard e J.A. McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987, Vol. 1, Cap. 62.1, p. 541.
- 236 - D.A. Buckingham e C.R. Clark, em "Comprehensive Coordination Chemistry", Eds. G. Wilkinson, R. D. Gillard e J.A. McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987, Vol. 4, Cap. 47, p. 635.
- 237 - E.A. Seddon, K.R. Seddon, em "The Chemistry of Ruthenium" da série "Topics in Inorganic and General Chemistry", Ed. R.J.H. Clark, Amsterdam, Elsevier, 1984, Vol. 19, Cap. 9, p. 341.
- 238 - M. Schröder e T.A. Stephenson, em "Comprehensive Coordination Chemistry", Eds. G. Wilkinson, R. D. Gillard e J.A. McCleverty, Pergamon Press, Oxford, 1987, Vol. 4, Cap. 45, p. 277.
- 239 - C. Marzin, F. Budde, P. Steel e D. Lerner, *New J. Chem.*, 1987, **11**, 33.
- 240 - G. Orellana, C.A. Ibarra e J. Santoro, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 1025.
- 241 - P.J. Steel e E.C. Constable, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1990, 1389.
- 242 - E.C. Constable, R.P.G. Henney e D.A. Tocher, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, 1991, 2335.
- 243 - B.W. Arbuckle, P.K. Bharadwaj e W.K. Musker, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 440.
- 244 - M. Henn, E. Alessio, G. Mestroni, M. Calligaris e W.M. Attia, *Inorg. Chim. Acta*, 1991, **187**, 39.

- 245 - A.J. Downard, G.E. Honey e P.J. Steel, *Inorg. Chem.*, 1991, **30**, 3733.
- 246 - G. Tarrago, S. El Kadiri, C. Marzin e C. Coquelet, *New J. Chem.*, 1991, **15**, 677.
- 247 - M.M.T. Khan, P. Paul e K. Venkatasubramanian, *Indian J. Chem.*, 1992, **31A**, 17.
- 248 - B. Durham, W.J. Dressick e T.J. Meyer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 381.
- 249 - K.R. Seddon, *Coord. Chem. Rev.*, 1982, **41**, 79.
- 249 - K. Kalyanasundaram, *Chem. Rev.*, 1982, **46**, 159.
- 250 - D.P. Rillema, G. Allen, T.J. Meyer e D. Conrad, *Inorg. Chem.*, 1983, **22**, 1617.
- 251 - Referência 237, Cap. 15, p. 1173.
- 252 - R.S. McMillan, A. Mercer, B.R. James e J. Trotter, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1975, 1006.
- 253 - A.R. Davies, F.W.B. Einstein, N.P. Farrell, B.R. James e R.S. McMillan, *Inorg. Chem.*, 1978, **17**, 1965.
- 254 - J.D. Plivier e D.P. Riley, *Inorg. Chem.*, 1984, **23**, 156.
- 255 - G. Sava, S. Zorzet, T. Giralidi, G. Mestroni e G. Zassinovich, *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1984, **20**, 841.
- 256 - E. Alessio, W. Attia, M. Calligaris, S. Cauci, L. Dolzani, G. Mestroni, C.M. Bragadin, G. Nardin, F. Quadrifoglio, G. Sava, M. Tamaro e S. Zorzet, em "Platinum and other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy", Ed. M. Nicolini, Martinus Nijhoff, Boston, 1988, p. 617.
- 257 - P.K.L. Chan, P.K.H. Chan, D.C. Frost e B.R. James, *Can. J. Chem.*, 1988, **66**, 177.
- 258 - E. Alessio, G. Mestroni, G. Nardin, W.M. Attia, M. Calligaris, G. Sava e S. Zorzet, *Inorg. Chem.*, 1988, **27**, 4099.

- 259 - A.M.S. Silva, J.A.S. Silva, G. Tarrago e C. Marzin, 13^a Encontro da Sociedade Portuguesa de Química, Lisboa, Janeiro/Fevereiro 1991, *Comunicação PO7*.
- 260 - K. Nakamoto, "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds", John Wiley & Sons, Nova York, 1986, 4^a Ed., Part. III.6, p. 166
- 261 - A.M.S. Silva, J.A.S. Silva, G. Tarrago e C. Marzin, "XVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Noodwijkerhout - Holanda, Julho de 1992, *Comunicação 2*.
- 262 - P.K. Agrawal e H.J. Schneider, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 177.
- 263 - I.P. Evans, A. Spencer e G. Wilkinson, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1973, 204.
- 264 - J.R. Barnes e R.J. Goodfellow, *J. Chem. Research (S)*, 1979, 350.
- 265 - J.R. Barnes, P.L. Goggin e R.J. Goodfellow, *J. Chem. Research (M)*, 1979, 1610.
- 266 - B.R. James, E. Ochiai e G.L. Rempel, *Inorg. Nucl. Chem. Letters*, 1971, **7**, 781.
- 267 - A.M.S. Silva, J.A.S. Silva, G. Tarrago e C. Marzin, Reunião Anual do Prograna Eureka EU 437 "SODA", Nimes - França, Outubro de 1992.
- 268 - J.P. Kintzinger, em "Modern NMR Techniques and Their Application in Chemistry" na série "Practical Spectroscopy Series", Eds. A.I. Popov e K. Hallenga, Marcel Dekker, Nova York, 1991, Vol. 11, Cap. 6, p. 371.
- 269 - J.M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27**, 90.
- 270 - S. Forsén e B. Akermark, *Acta Chem. Scand.*, 1963, **17**, 6.
- 271 - S. Sugasawa, *J. Chem. Soc.*, 1934, 1483; *Chem. Abst.*: **29**, 787⁸.
- 272 - B.S. Joshi e D.R. Rane, *Tetrahedron Lett.*, 1967, 4579.
- 273 - W. Baker, N.C. Brown e J.A. Scott, *J. Chem. Soc.*, 1939, 1922; *Chem. Abst.*: **34**, 1662¹.
- 274 - N.W. Bristow, *J. Chem. Soc.*, 1957, 513; *Chem. Abst.*: **51**, 9592c.

- 275 - A. Arai e I. Ichikizaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1962, **35**, 504;
Chem. Abst.: **57**, 7119d.
- 276 - J.H. Looker e W.W. Hanneman, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3261.
- 277 - J.H. Looker e W.W. Hanneman, *J. Org. Chem.*, 1962, **27**, 3261.
- 278 - W. Baker, J. Chadderton, J.B. Harborne e W.D. Ollis, *J. Chem. Soc.*,
1953, 1852.
- 279 - W. Baker, R. Hemming e W.D. Ollis, *J. Chem. Soc.*, 1951, 691.
- 280 - H. Sekizaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, **61**, 1407.
- 281 - A. Roethlisberger, *Helv. Chim. Acta*, 1925, **8**, 112; *Chem. Abst.*: **19**,
1863⁶.
- 282 - N. Gaudi, S. Hiremath, V. Badiger e S. Rajogopal, *Arch. Pharm.*,
1962, **295**, 16; *Chem. Abst.*: **57**, 7154h.
- 283 - T.H. Simpson e J.L. Benton, *J. Chem. Soc.*, 1954, 4065; *Chem. Abst.*:
49, 13986f.
- 284 - A.W. Fraser e J.R. Lewis, *Phytochemistry*, 1974, **13**, 1561.
- 285 S.N. Rao e T.S. Wheeler, *J. Chem. Soc.*, 1939, 1004; *Chem. Abst.*: **33**,
13986.
- 286 - F.D. Cramer e G.H. Elschmig, *Chem. Ber.*, 1956, **89**, 1; *Chem. Abst.*:
50, 15526a.
- 287 - M.A.F. ElKaschef, F.M.E.A. Megeid, K.E.M. Mokhtar e F.A. Gad,
Acta Chim. Sci. Hung., 1975, **84**, 319.

ERRATA

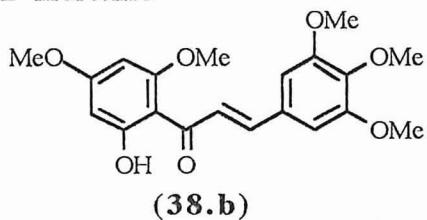
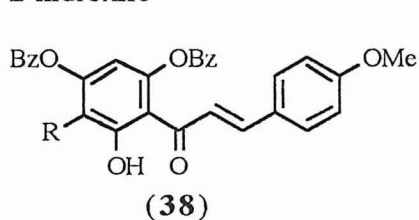
Página	Linha	Onde se lê...	Deve ler-se...
vii	6,9	2-styryl-4-chomanones	2-styryl-4-chromanones
ix	12	tálio (II)	tálio (III)
xii	8	CALCONAS E	CALCONAS,
xii	25	-calcona	calcona
xv	11	Ru (II)],	Ru (II)] E
xviii	17	-5-hidroxi-flavonas	-5-hidroxiflavonas
xix	17	bis(dimetilsulfóxido)	bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II)
6	20	3-estiril-cromonas	3-estirilcromonas
8	4	electrónica	electrónico
8		 B_3^{++}	 B_3^{++}
19	18	Desses	Desse
23	18	(22)	(23)
25	19	(27) (17)	(27) e (17)
27		 (32)	 (32)
29	18	-calcona	calcona
37	15	(δ 7.62 ppm);	(δ 7.62 ppm) (Figura 1);
47	5	para valores de frequência maior e menor, respectivamente	para menores valores de frequência
49	Esq. 15	MeOH	EtOH
51	Esq. 16	a) CH ₃ b) C ₂ H ₅	a) R = CH ₃ b) R = C ₂ H ₅
52	25	compostos	compostos (44)
56	29	H- α , δ 7.22 ppm	H- β , δ 7.69 ppm
56	30	H- β , δ 7.69 ppm	H- γ , δ , δ 7.01 ppm
57	1	H- β	H- α
57	2	H- α	H-6'
57	2	3 % e 12 %	12 % e 3 %
68	24	LiN[Si ₂ (CH ₃)]	LiN[Si(CH ₃) ₃] ₂
69	7	(2-hidroxi-fenil)-	(2-hidroxifenil)-
72	após a 26		Esquema 23 (no fim desta errata)

73

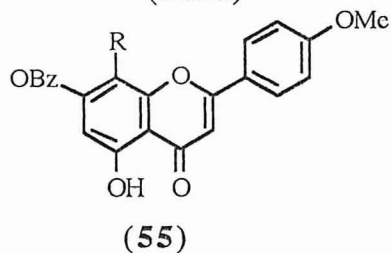
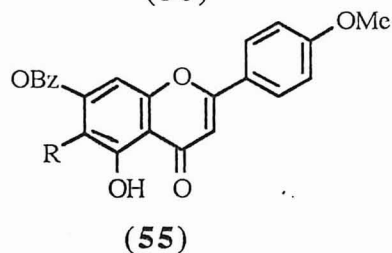
11 2-hidroxilo

2'-hidroxilo

75

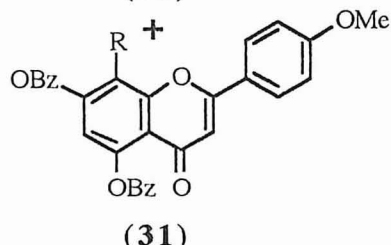
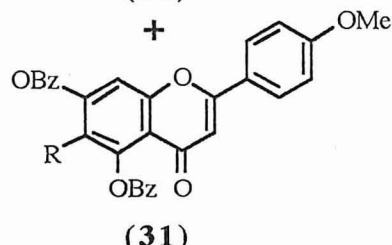


75

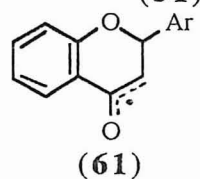
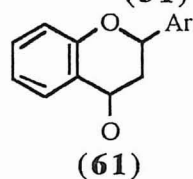


+

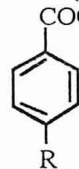
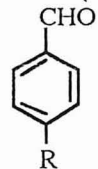
+



79



80



82

6 (56)

82 Esq. 34

C-AcOH/H₂SO₄, refluxo 2 horas

82 Esq. 34 (63) a) R = Me

(64) a) R = Me

83 18 duplete

tripleto

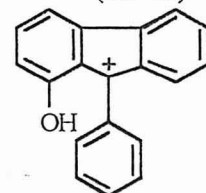
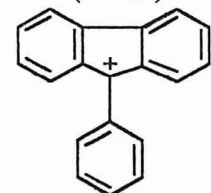
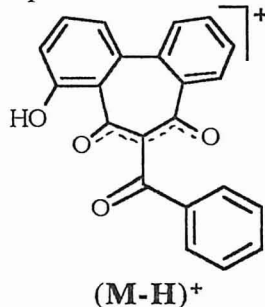
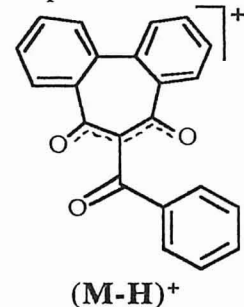
87 21 capítulo 3

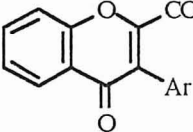
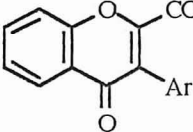
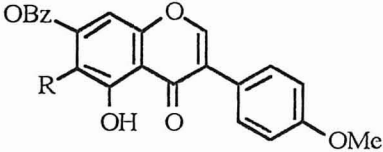
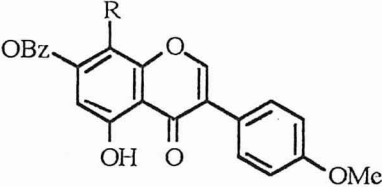
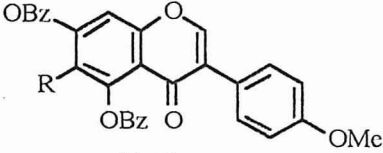
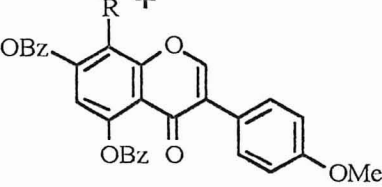
capítulo A₃

90 21 duplete

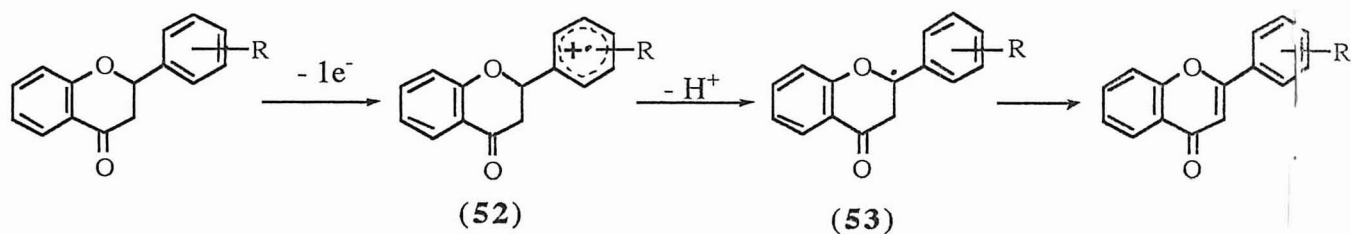
tripleto

95



105	4	duplete	singuleto
109	2	2'-cloro	2'-cloro, e
112	21	pág. 106	pág. 108
112	27	($\Delta\delta = 30$ a 33 ppm) para valores de frequência mais elevados	($\Delta\delta = -33$ a -36 ppm) para menores valores de frequência
112	28	Efeito este que também é	Efeito contrário é
114	3,4,7	(80)	(79')
114	12	(79)	(79')
119	8	2'-hidroxi-isoflavonás	2-hidroxi-isoflavonas
120			
120	17	(α -formil-2-hidroxifenil)-benzil-	(2-hidroxifenil)- α -formilbenzil-
121	6	(α -formil-2-hidroxifenil)-benzil-cetonas	(2-hidroxifenil)- α -formilbenzilcetonas
123	8	Esquema 45	-
123		 (93)	 (93).
		+	+
		 (31)	 (31)
127	12	12-14 horas	9,5 dias
128	Esq. 49	12-14 horas	9,5 dias
130	10	duplete	quarteto
132	19	(E)-2-estiril-cromonas	(E)-2-estirilcromonas
134-8	0	Capítulo 6	Capítulo A ₆
137	7	5,6,7,8-tetrametoxi-	5,6,7,8-tetra-hidroxi-
140	0	Capítulo 6	Capítulo A ₆
142-5	0	Capítulo 6	Capítulo A ₆
149	1	2'-hidroxi-calconas	2'-hidroxicalconas
158	6	espectrometria	espectroscopia
163	16	álcool	álcool
164	19	108.*₁	108.*₃
165	25	a valores de frequência mais elevados	a menores valores de frequência
167	20	Esquema 59	-

168	22	C-3' e 5'	C-1' e 3'
184	2	DFE	DE
195	3	2-hidroxi-6-metoxi-acetofenona e de 2,6-dimetoxi-	2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona e de 2',6'-dimetoxi-
195	6	4,6-dimetoxi-2-hidroxi-	4',6'-dimetoxi-2'-hidroxi-
195	7	2-benziloxi-6-hidroxi-	2'-benziloxi-6'-hidroxi-
195	8	2,4-dibenziloxi-6-hidroxi-	2',4'-dibenziloxi-6'-hidroxi-
195	9	3-benzil-4,6-di-benziloxi-2-hidroxi-	3'-benzil-4',6'-dibenziloxi-2'-hidroxi-
198	1	IE	FAB (pos.)
207	6	3,4-diclorobenzaldeído	3,4-diclorobenzaldeído e outros
220	22	6,9 mg	6.09 g
250	27	(H- β , d, J 1.5 Hz)	(H- β , s largo)
252	3	(80)	(79')
257	4,19	-2-	-3-
257	8	(H- β , d, J 1.4 Hz)	(H- β , q, J 1.4 Hz)
258	5	-2-	-3-
258	9	(H- β , d, J 1.4 Hz)	(H- β , q, J 1.4 Hz)
260	3,3,4	-2-	-3-
268	13	bis(dimetilsulfóxido)	bis(dimetilsulfóxido)bis(3,4,4',5,6'-pentametoxi-di-hidrocalconato)ruténio (II)
275	11	2 mmole	1 mmole
275	15	1 mmole	0,5 mmole
281	7	376 mg	37,6 mg
281	27	1 mmole	0,5 mmole
289	1	-3'-metoxi-metil-	-3'-metoximetil-
301	20	<i>Tetrahedron</i> ,	<i>Tetrahedron</i> , 1977,
308	1,7,18	J.A.S. Silva	J.A.S. Cavaleiro



Esquema 23